



HAL
open science

L'inflammation de bas grade dans les pathologies chroniques : causes, conséquences, prévention et prise en charge

Morgane Tabuto

► **To cite this version:**

Morgane Tabuto. L'inflammation de bas grade dans les pathologies chroniques : causes, conséquences, prévention et prise en charge. Sciences du Vivant [q-bio]. 2025. dumas-04956013

HAL Id: dumas-04956013

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04956013v1>

Submitted on 19 Feb 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE
24 JANVIER 2025

PAR

Mlle TABUTO Morgane

Née le 05 janvier 1999 à Boudevilliers (Suisse)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

L'INFLAMMATION DE BAS GRADE DANS LES
PATHOLOGIES CHRONIQUES : CAUSES,
CONSÉQUENCES, PRÉVENTION ET PRISE EN
CHARGE.

JURY :

Président :
Mme LEROYER Aurélie

Membres :
Mme TELLIER Edwige, Mme CASELLES Véronique

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

REMERCIEMENTS

À Madame LEROYER Aurélie, présidente de mon jury de thèse, pour avoir accepté de superviser et guider cette soutenance,

À Madame TELLIER Edwige, pour sa disponibilité et son implication dans mon travail, et surtout la transmission de son savoir et de sa passion pour la micronutrition durant mes études,

À Véro, pour son soutien, sa bienveillance et sa gentillesse à mon égard, tout au long de cette thèse mais aussi pour tout le reste,

À mes parents, qui s'obstinent à dire que j'ai tout fait toute seule, je vous dois tout,

À ma sœur, qui m'appelle Docteur depuis que j'ai douze ans, dont je m'inspire depuis toujours,

À mes grands-parents, et au reste de ma famille, merci pour votre amour inconditionnel, je vous aime

À mon Louis, avec qui j'ai partagé mon quotidien depuis 7 ans dans cette fac, je n'aurai jamais pu l'imaginer sans toi,

À mes camarades de fac, et confrères maintenant, Stéphane et Romain, qui resteront mes meilleures souvenir dans cette fac,

À deuxième famille, Anne, Charlotte, Elisa, Enzo, Héloïse, Marc, Mathilde, Quentin et Thomas, avec qui j'ai partagé ces huit merveilleuses dernières années, et avec qui j'ai tellement hâte de vivre l'avenir,

À ma Cholie, présente depuis mon premier jour d'école, et ici pour le dernier,

À ma campagne, mes plus vieilles amitiés, vous êtes les bases les plus solides que l'on puisse espérer,

À mes patrons, Adrien, Stéphane et Emmanuel, merci pour votre confiance et votre bienveillance (surtout Stéphane COHEN de la petite pharmacie),

Et à tous les pharmaciens et préparatrices que j'ai rencontrées chez vous, qui m'ont chacun transmit un bout de leurs expériences, qui font ma passion pour ce métier aujourd'hui,

À mon grand papou et Joseph, je vous aime.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs »

LISTE DES ABREVIATIONS

AGCC : Acides Gras à Chaînes Courtes
AGS : Acides Gras Saturés
AGMI : Acides Gras Mono-Insaturés
AGPI: Acides Gras Polyinsaturés
AGEs: Advanced Glycation End-products
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CRP : Protéine C-Réactive
DAMPs: Danger-Associated Molecular Patterns
DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1
GPR : G-protein-coupled receptor (Récepteur Couplé aux Protéines G)
HDAC : Histone Désacétylases
HsCRP : Protéine C-Réactive Ultrasensible
IL : Interleukine
LPS : Lipopolysaccharides
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1
NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (Stéatose Hépatique Non Alcoolique)
NF- κ B: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
PAMPs: Pathogen-Associated Molecular Patterns
PR: Polyarthrite rhumatoïde
PRR: Pattern Recognition Receptors
RAGE: Receptor for Advanced Glycation End-products
ROS: Reactive Oxygen Species
TGF- β : Transforming Growth Factor Beta
TLR: Toll-like Receptors
TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha
Treg : Lymphocytes T Régulateurs

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
I. INTRODUCTION.....	17
1. PREAMBULE.....	17
2. QU'EST-CE QUE L'INFLAMMATION DE BAS GRADE.....	19
2.1. CONTEXTE GENERAL DE L'INFLAMMATION AIGUË.....	19
2.1.1. Les différentes phases de la réaction inflammatoire (1).....	19
2.1.2. Les acteurs de la réaction inflammatoire.....	21
2.2. DÉFINITION DE L'INFLAMMATION DE BAS GRADE (5).....	24
2.3. COMMENT DIFFÉRENCIER L'INFLAMMATION DE BAS GRADE DE L'INFLAMMATION AIGUË.....	25
2.4. OBJECTIFS DE LA THÈSE.....	26
II. QUELLES SONT LES CAUSES DE L'INFLAMMATION DE BAS GRADE ?.....	28
1. FACTEURS GÉNÉTIQUES ET ÉPIGÉNÉTIQUE.....	28
1.1. INFLUENCE DES POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES SUR LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE.....	28
1.1.1. Exemple des polymorphismes du TLR4 et la susceptibilité aux maladies inflammatoires.(6) ..	28
1.1.2. Exemple des polymorphismes du gène <i>HLA-DRB1</i> dans l'arthrite rhumatoïde. (10).....	30
1.2. RÉGULATION ÉPIGÉNÉTIQUE ET SON RÔLE DANS LE DÉVELOPPEMENT D'UNE INFLAMMATION CHRONIQUE.....	32
1.2.1. La méthylation de l'ADN.....	33
1.2.2. La modification des histones.....	33
1.2.3. Mémoire immunitaire innée et inflammation.....	33
2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.....	34
2.1. ALIMENTATION.....	34
2.1.1. Le rôle des graisses alimentaire dans l'inflammation.....	34
2.1.2. Le rôle des sucres alimentaires dans l'inflammation (19).....	37
Les glucides simples sont absorbés et utilisés rapidement par l'organisme tandis que les glucides complexes ont une absorption beaucoup plus lente au cours de la digestion. Il est très important de comprendre la notion d'index glycémique (IG) lorsque l'on parle de glucides. C'est la capacité d'un aliment (sucre ou autre) à faire augmenter, plus ou moins rapidement la glycémie. (19). Plus l'IG et haut, plus la glycémie va rapidement augmenter. Cet index glycémique est variable pour un même aliment en fonction de sa cuisson, de son état ou de sa préparation.....	37
1.1.1. Impact de l'alimentation pendant la grossesse sur les nouveaux nés.....	38
1.2. MODE DE VIE SÉDENTAIRE.....	39

1.3.	POLLUTION ET EXPOSITION AUX TOXINES	40
1.3.1.	Rôle des polluants atmosphériques dans l'inflammation	40
1.3.2.	Impact des métaux lourds présents dans l'environnement sur les maladies inflammatoires (exemple de la polyarthrite rhumatoïde).....	41
2.	DYSBIOSE INTESTINALE	43
2.1.	RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA RÉGULATION DE L'INFLAMMATION SYSTÉMIQUE(28) 44	
2.1.1.	Production et fonction des acides gras à chaînes courte	44
2.1.2.	Influence des acides biliaires secondaires.....	44
2.2.	EFFET DE LA PERMÉABILITÉ INTESTINALE SUR LE PASSAGE DE MOLÉCULES PRO-INFLAMMATOIRE (30) 46	
2.2.1.	Effet direct de la perméabilité intestinale sur l'inflammation.....	47
2.2.2.	Le rôle des protéines des jonctions serrées dans la perméabilité intestinale.....	47
2.2.3.	Dysbiose et influence sur la perméabilité intestinale :.....	48
3.	OBÉSITÉ ET TISSUS ADIPEUX.....	48
3.1.	INFLAMMATION DU TISSU ADIPEUX EN RAISON DE L'ACCUMULATION DE MACROPHAGES PRO- INFLAMMATOIRES (32,33)	48
3.2.	SÉCRÉTION DE CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRE (TNF A, IL-6, ECT) PAR LE TISSU ADIPEUX	50
III.	LES CONSÉQUENCES DE L'INFLAMMATION DE BAS GRADE.....	51
1.	DÉVELOPPEMENT ET AGGRAVATION DES MALADIES CHRONIQUES	51
1.1.	DIABÈTE DE TYPE 2	52
1.1.1.	Physiopathologie du diabète (36).....	52
1.1.2.	Les mécanismes inflammatoires du diabète de type 2 (37)	52
1.1.3.	Conséquences de l'inflammation sur la résistance à l'insuline	53
1.2.	MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES(39,40)	54
1.2.1.	Les mécanismes de la neuroinflammation	55
1.2.2.	Impact de l'inflammation sur le développement et l'aggravation des pathologies neurodégénératives	56
1.3.	MALADIES CARDIOVASCULAIRES : L'ATHÉROSCLÉROSE	57
1.3.1.	Physiopathologie de l'athérosclérose (41)	57
1.3.2.	Les mécanismes inflammatoires dans l'athérosclérose	57
1.3.3.	Conséquences de l'inflammation sur la stabilité des plaques.....	58
1.4.	POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (43).....	59
1.4.1.	Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR)	59
1.4.2.	Les mécanismes inflammatoires dans la PR	59
1.4.3.	Conséquences de l'inflammation de bas grade.....	60

1.4.4.	Traitements pharmacologiques de la polyarthrite rhumatoïde (43).....	61
2.	FATIGUE CHRONIQUE ET DYSFONCTIONNEMENT MÉTABOLIQUE.....	62
2.1.	DYSFONCTIONNEMENT MITOCHONDRIALE INDUIT PAR L'INFLAMMATION DE BAS GRADE (46)	63
2.2.	AUTRES DYSFONCTIONNEMENT INDUITS PAR L'INFLAMMATION DE BAS GRADE	65
3.	VIEILLISSEMENT ACCÉLÉRÉ (INFLAMMAGING).....	66
3.1.	MECANISMES CELLULAIRE DE L'INFLAMMAGING (51)	66
3.2.	MÉCANISMES ORGANIQUES	67
IV.	PRÉVENTION ET PRISE EN CHARGE DE L'INFLAMMATION DE BAS	
	GRADE.....	69
1.	MODIFICATIONS DE L'ALIMENTATION	69
1.1.	ALIMENTATION ANTI-INFLAMMATOIRE : EXEMPLE DU MODÈLE MÉDITERRANÉEN	69
1.1.1.	Principes fondamentaux du modèle méditerranéen (54)	69
1.1.2.	Les végétaux	69
1.1.3.	Les céréales	70
1.1.4.	Les graisses	70
1.1.5.	Les produits animaliers.....	71
1.1.6.	Les produits laitiers	71
1.1.7.	Conclusion sur le régime méditerranéen (figure 32).....	72
1.2.	ALIMENTATION ANTI-INFLAMMATOIRE : EXEMPLE DU RÉGIME DASH (58).....	73
1.3.	INTERÊT DE L'ALIMENTATION ANTI-INFLAMMATOIRE : EXEMPLE DE SON IMPACT DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (59)	74
2.	ARRÊT DES TOXIQUES.....	75
2.1.	ALCOOL (62,63)	75
2.1.1.	L'impact de l'alcool sur la perméabilité intestinale (Figure 34).....	76
2.1.2.	Impact de l'alcool sur la santé hépatique.....	77
2.1.3.	Impact de l'alcool sur les troubles neurocognitifs (63)	78
2.2.	LE TABAC (67)	79
2.2.1.	Le rôle essentiel des récepteurs RAGE dans l'inflammation liée au tabagisme	80
2.2.2.	Effet inflammatoire des rages sur les systèmes pulmonaires et cardiovasculaires	81
3.	INTERÊT PARTICULIER DE CERTAINS NUTRIMENTS	81
3.1.	OMEGA-3 (69)	82
3.1.1.	Propriété anti-inflammatoire (69)	83
3.1.2.	Modulation de la synthèse des eicosanoïdes	84
3.1.3.	Influence sur les cellules immunitaires	85
3.1.4.	Réduction de l'inflammation de bas grade.....	85

3.2.	LES POLYPHÉNOLS (17) (73) (74)	85
3.2.1.	Présentation des polyphénols (75).....	85
3.2.2.	Mécanismes d'action des polyphénols.....	86
3.3.	LE CURCUMA (76).....	87
3.3.1.	Mécanisme d'action	88
3.3.2.	Effets sur les maladies inflammatoires.....	89
3.3.3.	Méta-analyses de l'effet de la curcumine sur différents marqueurs (78).....	89
4.	RESTAURATION DU MICROBIOTE	91
4.1.	PRÉBIOTIQUES ET PROBIOTIQUES (79)	91
4.1.1.	Rôle des probiotiques et des prébiotiques dans la gestion de la dysbiose	91
4.1.2.	Exemple d'utilisation de probiotiques et de prébiotiques dans les maladies métaboliques inflammatoires.	92
4.2.	LA GLUTAMINE	93
4.2.1.	Rôle de la glutamine dans la réparation de la barrière intestinale	93
4.2.2.	Effets anti-inflammatoires et réduction de l'inflammation de bas grade	94
5.	GESTION DU STRESS.....	94
5.1.	LES EFFETS DU CORTISOL (81)	94
5.1.1.	Mécanismes de sécrétion et de régulation	95
5.1.2.	Effets du cortisol sur le métabolisme et l'immunité	96
5.1.3.	Déséquilibre lié au stress chronique (81)	96
5.1.4.	Gestion du cortisol par les adaptogènes	97
5.2.	GESTION DU STRESS	99
5.2.1.	Interventions psychologiques : Exemple de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) (88) 99	
5.2.2.	Exercices physique modéré.....	100
5.2.3.	Qualité du sommeil (89)	100
V.	CONCLUSION.....	102
	RÉFÉRENCES.....	104
	ANNEXES.....	109

I. INTRODUCTION

1. PREAMBULE

L'inflammation de bas grade, également connue sous le terme d'inflammation chronique de faible intensité, est un état non pathologique qui affecte un nombre croissant d'individus à travers le monde, notamment dans les pays développés. Elle se différencie de l'inflammation aiguë, qui correspond à une réponse rapide et temporaire à une agression bien spécifique. Contrairement à cette dernière, l'inflammation de bas grade est silencieuse, systémique et persistante, et peut perdurer pendant des décennies sans symptôme clinique évident. Elle est caractérisée par des niveaux légèrement élevés de cytokines pro-inflammatoires, de protéines C-réactive (CRP) et autres biomarqueurs inflammatoires sanguin. Cependant cette élévation est généralement trop faible pour être repérée sur un bilan sanguin classique, son diagnostic reste alors compliqué jusqu'à la détection d'une inflammation franche souvent détectée en même temps qu'une maladie chronique.

Les répercussions de l'inflammation de bas grade sont vastes et complexes. Elle joue un rôle clé dans la pathogenèse de nombreuses maladies chroniques modernes, telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, l'obésité, certains cancers et la maladie d'Alzheimer. En ce qui concerne les maladies cardiovasculaires, reconnues comme la première cause de mortalité dans le monde, un taux de CRP légèrement élevé (2 à 5mg/L) est désormais considéré comme un marqueur de risque cardiovasculaire plus pertinent que le cholestérol. (1) De nombreux patients touchés par un infarctus ou un accidents vasculaire cérébral présentent des niveaux normaux de cholestérol, mais une inflammation artérielle silencieuse détectable uniquement via la hsCRP. Le dosage de l'hsCRP ou de la CRP ultrasensible correspond au dosage de la protéine C-réactive, qui est produite par le foie en réponse à l'inflammation. De même dans l'obésité et le diabète de type 2, l'inflammation de bas grade est directement impliquée dans la résistance à l'insuline et les dysfonctionnements métaboliques, alimentant un cercle vicieux qui empêche la perte de poids et aggrave les complications métaboliques.

Cette forme d'inflammation, discrète mais prolongée, constitue un enjeu majeur de santé publique. Elle relie de manière insidieuse des pathologies responsables de millions de décès chaque année et d'une charge économique et sociale colossale pour les systèmes de santé. Pourtant, l'inflammation de bas grade reste souvent mal comprise, sous-estimée, et insuffisamment traitée dans la pratique clinique. Son caractère insidieux justifie pleinement l'importance d'approfondir sa compréhension. Intégrer des biomarqueurs inflammatoires, comme la hsCRP ou les cytokines pro-inflammatoire, dans les bilans de santé réguliers pourrait permettre un diagnostic précoce, identifiant ainsi des individus à risque avant l'apparition de symptômes visibles de maladies chroniques. Par exemple, des mesures préventives ciblées (modification du régime alimentaire, activité physique, supplémentation) pourraient réduire considérablement les risques cardiovasculaires et métaboliques.

Dans les sociétés modernes, où les modes de vie sédentaires, les régimes alimentaires riches en graisses saturées et en sucres, et les stress chroniques sont omniprésents, la prévalence de l'inflammation de bas grade ne cesse d'augmenter, en particulier chez les individus âgés, les sujets obèses, et ceux souffrant de maladies chroniques préexistantes. Cette inflammation contribue également à l'émergence du syndrome métabolique, qui correspond à un ensemble de facteurs de risque responsables de l'explosion des cas de diabète et de maladie cardiovasculaires.

La compréhension des mécanismes sous-jacents des causes et des conséquences de l'inflammation de bas grade est cruciale pour élaborer des stratégies de prévention et une prise en charge efficace. Ce travail souligne également l'importance d'intégrer une meilleure compréhension de cette condition inflammatoire dans les politiques de santé publique, afin de prévenir l'apparition des maladies chroniques, plutôt que de simplement en gérer les conséquences. La mise en place de campagnes de prévention ciblées et de diagnostics précoces pourrait significativement réduire les coûts pour les systèmes de santé tout en améliorant la qualité de vie et la longévité des populations.

Par une revue exhaustive de la littérature actuelle et une synthèse des découvertes récentes, cette thèse propose d'explorer en profondeur ces aspects ; en fournissant une analyse détaillée des conséquences cliniques de l'inflammation de bas grade, des facteurs qui y contribuent, et des approches potentielles pour sa prévention. Ce travail vise à apporter une contribution significative à la compréhension et à la gestion de cette condition inflammatoire omniprésente et malheureusement toujours trop négligée.

2. QU'EST-CE QUE L'INFLAMMATION DE BAS GRADE

2.1.CONTEXTE GENERAL DE L'INFLAMMATION AIGUË

La compréhension de l'inflammation de bas grade découle inévitablement de la définition de la réponse inflammatoire classique. L'inflammation aiguë est une réponse rapide et temporaire à une agression spécifique comme une infection ou une blessure. Ce processus déclenche les 4 signes cliniques de l'inflammation : rougeur, chaleur, œdème et douleur. Le but de cette réaction inflammatoire est l'élimination de l'agent agresseur et la réparation des tissus endommagés.

Nous allons commencer par rappeler les mécanismes de l'inflammation et les principaux acteurs de la réponse inflammatoire (Figure 1).

2.1.1. Les différentes phases de la réaction inflammatoire (1)

La réaction inflammatoire se décompose en trois phases distinctes : la phase vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, et la phase de résolution.

- La phase vasculo-exsudative :

Cette phase débute par une vasodilatation des artérioles et capillaires dans la région lésée, provoquant un afflux de sang, ce qui rend la zone rouge et chaude. Cela s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité vasculaire, permettant à des protéines plasmatiques et des liquides de sortir des vaisseaux et de s'accumuler dans les tissus environnants : c'est ce qui cause l'œdème inflammatoire. Ce liquide, « l'exsudat » contient de l'eau, des protéines et des cellules immunitaires ce qui entraîne le gonflement des tissus.

L'œdème a plusieurs rôles : il permet le transport des immunoglobulines, du complément (éléments du système immunitaire) et des facteurs de coagulation, ce qui facilite la neutralisation des agents pathogènes et contribuent également à la dilution des toxines et à la limitation de la propagation des agents infectieux par la formation d'une barrière de fibrine.

Le dernier phénomène important de cette phase est la diapédèse leucocytaire où les leucocytes, notamment les polynucléaires neutrophiles, traversent les parois des vaisseaux sanguins pour migrer vers le site de l'inflammation. Cette diapédèse commence par l'adhésion des leucocytes

aux cellules endothéliales, puis par leur passage à travers la paroi vasculaire pour rejoindre le tissu conjonctif où ils jouent leurs rôles de défense.

- La réaction cellulaire :

Cette phase implique l'accumulation des cellules inflammatoires dans la zone lésée, notamment les polynucléaires neutrophiles, qui sont les premiers à arriver sur le site. Ces cellules jouent un rôle crucial dans la phagocytose des débris tissulaires et des agents pathogènes. Elles libèrent également des enzymes et des cytokines pro-inflammatoires pour amplifier la réponse immunitaire. Après quelques jours, les monocytes se différencient en macrophages, qui prennent alors le relais concernant la phagocytose pour éliminer les débris restants. Ils libèrent à leur tour des facteurs de croissance pour favoriser la réparation tissulaire. Les lymphocytes sont également recrutés et jouent un rôle dans la réponse immunitaire adaptative. Les macrophages peuvent aussi participer à la présentation d'antigène, activant ainsi les lymphocytes dans le cas d'une réaction immunitaire adaptative.

- La phase de résolution :

Lorsque l'agent pathogène ou l'élément déclencheur est éliminé, la phase de résolution commence : elle est marquée par une réduction de l'activité anti-inflammatoire. Les macrophages acquièrent un phénotype anti-inflammatoire et pro-réparateur, ce qui permet la résorption des débris cellulaires et la neutralisation des cytokines pro-inflammatoires. Cette phase implique également la cicatrisation où le tissu lésé est réparé. Dans le cas d'une agression modérée, les tissus peuvent être restaurés à leur état normal sans laisser de traces. Si les dommages sont plus importants, une cicatrice fibreuse se forme. Enfin la réparation épithéliale prend place, surtout si le tissu est capable de régénération comme dans les muqueuses ou la peau. Si le tissu lésé ne peut pas se régénérer, une cicatrice permanente reste.

Ces trois phases sont essentielles pour contrôler et résoudre une agression, mais une dysrégulation à n'importe quelle étape peut entraîner une inflammation chronique ou des séquelles permanentes.

Pour résumer, ce schéma illustre tout le processus de la réaction inflammatoire aiguë :

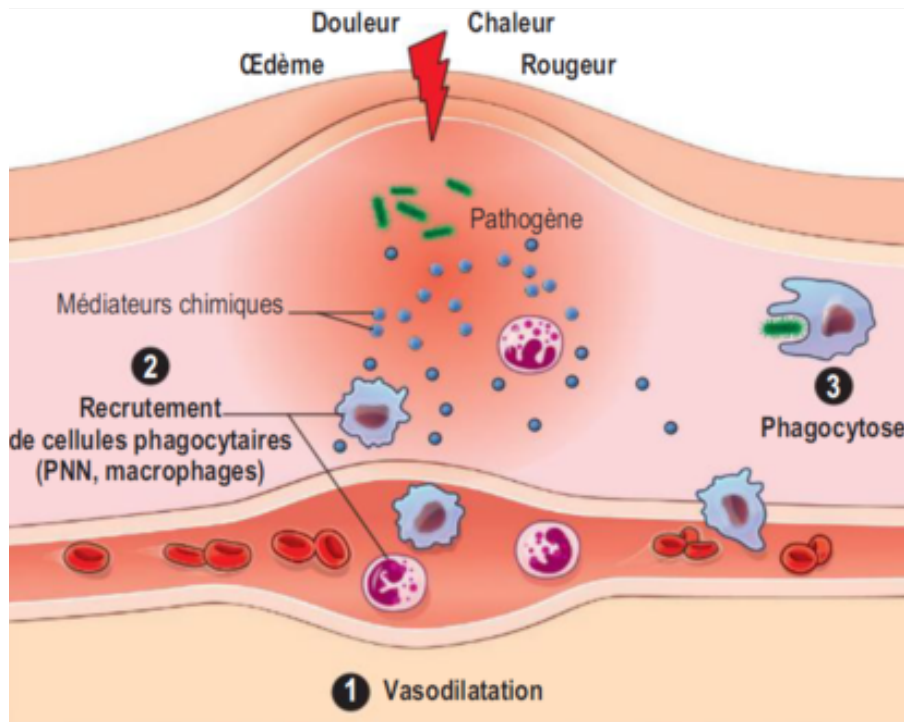


Figure 1: Résumé de la réaction inflammatoire(2)

2.1.2. Les acteurs de la réaction inflammatoire

Les principaux acteurs cellulaires de l'inflammation aiguë sont essentiellement les cellules du système immunitaire inné. On retrouve :

- Les polynucléaires neutrophiles (Figure 2) :

Ce sont les premières cellules recrutées au site de l'inflammation, elles sont essentielles dans la phase aiguë pour éliminer rapidement les agents pathogènes par phagocytose. De plus, elles permettent la libération de ROS (espèces réactives de l'oxygène) et d'enzymes protéolytiques qui participent à la destruction des micro-organismes et ainsi à la résolution de l'infection.

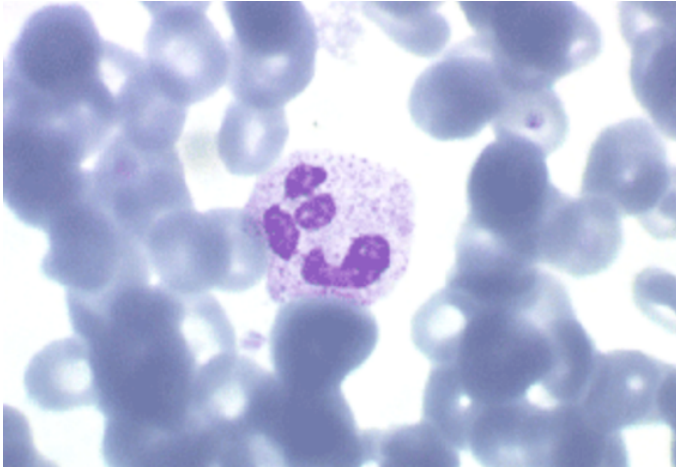


Figure 2: Polynucléaire neutrophile(3)

- Les mastocytes (Figure 3) :

Ils résident dans les tissus, notamment les muqueuses, ils réagissent rapidement aux blessures ou aux infections en libérant de l'histamine. L'histamine, est un neurotransmetteur qui est un acteur clé de la vasodilatation permettant la première étape de la réaction inflammatoire en augmentant la perméabilité vasculaire entraînant les premiers signes visibles comme le gonflement et la rougeur.

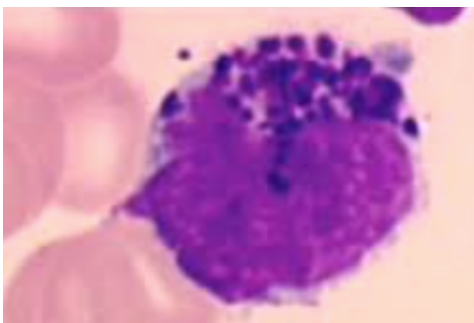


Figure 3: Mastocyte (4)

- Les monocytes et macrophages (Figure 4) :

Les macrophages résultent de la différenciation des monocytes lorsqu'ils migrent dans les tissus à cause d'une inflammation. Ils jouent un rôle central dans la reconnaissance des pathogènes via leurs récepteurs de type Pattern Recognition Receptor (PRR). Ils déclenchent la cascade inflammatoire des cellules qui résident dans les tissus, et libèrent des cytokines pro-

inflammatoires (comme $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, et IL-6) qui permettent d'orchestrer la réponse immunitaire en recrutant d'autres cellules aux sites d'inflammation.



Figure 4: Monocyte et macrophage (5)

- Les cellules endothéliales :

Ce sont les cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins et qui jouent un rôle clé dans la régulation de la perméabilité vasculaire et le recrutement des leucocytes vers le site de l'inflammation. Elles agissent sous l'influence des cytokines en exprimant des molécules d'adhésion pour faciliter le passage des polynucléaires neutrophiles et des monocytes vers le tissu lésé.

- Les lymphocytes T et B (Figure 5) :

Ils participent à l'amplification de la réponse inflammatoire en cas d'agression prolongée, leur rôle est plus prononcé dans l'inflammation chronique. Les lymphocytes T peuvent détruire les cellules infectées tandis que les lymphocytes B produisent des anticorps contribuant à la neutralisation des agents pathogènes en cas de deuxième contact (les lymphocytes B sont plutôt des acteurs de la réponse immunitaire adaptative).

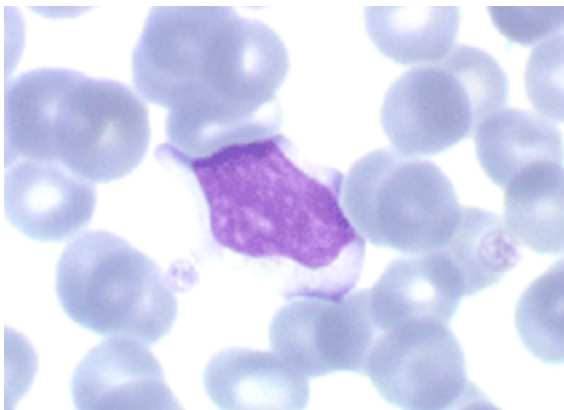


Figure 5: Lymphocyte non différencié

Dans l'inflammation de bas grade, ces acteurs cellulaires sont activés de manière continue, mais à un niveau d'intensité beaucoup plus faible. Les macrophages, qui sont infiltrés dans les tissus, comme le tissu adipeux en cas d'obésité, adoptent automatiquement un profil pro-inflammatoire persistant. Ils produisent en continu de faibles quantités de cytokines pro-inflammatoires comme IL-6, contribuant à l'inflammation systémique faible mais chronique.

2.2.DÉFINITION DE L'INFLAMMATION DE BAS GRADE (5)

L'inflammation de bas grade, est une réponse inflammatoire systémique chronique, de faible intensité et souvent asymptomatique. Elle ne se manifeste pas par les signes cliniques classiques comme la douleur, la rougeur, ou la chaleur, ce qui rend son diagnostic plus compliqué. Elle est considérée comme « sournoise » car elle est rarement détectée lors des examens sanguins conventionnels, avec des marqueurs inflammatoires légèrement élevés, telle que la protéine c réactive (CRP) dans des valeurs comprises entre 2 et 5 mg/L. Cependant la valeur considérée comme normale concernant cette CRP est inférieure à 6 voire inférieure à 5. Les résultats sont donc souvent positifs concernant l'inflammation de bas grade sans que les professionnels de santé ou patients ne soient vraiment alarmés à cause de cette valeur normale dont l'estimation est trop haute.

Il existe un deuxième marqueur important dans le diagnostic de l'inflammation de bas grade, c'est le dosage des cytokines inflammatoires comme les TNF- α , IL-1 β et surtout IL-6. Lorsque l'on décèle une inflammation de bas grade chez un patient, on cherche souvent à identifier l'origine du foyer inflammatoire, comme dans le cas d'une inflammation classique en cas de fracture ou de cancer par exemple. Or, dans le cas de l'inflammation de bas grade, ce foyer n'est pas forcément décelable. Cependant, un des foyers les plus fréquemment retrouvé est l'intestin. En effet les perturbations du microbiote intestinal conduisent à une augmentation de la perméabilité intestinale ; cette dernière favorise le passage de fragments bactériens dans la circulation sanguine, ce qui a pour conséquence d'activer une réponse inflammatoire continue au niveau de l'intestin. Nous étudierons, de manière plus détaillée, les conséquences d'un microbiote déséquilibré au cours de cette étude.

En l'absence d'examen biologique minutieux, cette inflammation discrète peut persister pendant des années, voire des décennies, alors qu'elle est désormais reconnue comme un facteur sous-jacent de nombreuses maladies chroniques : les maladies cardiovasculaires notamment, l'obésité, le diabète, et même certains troubles psychiatriques comme la dépression.

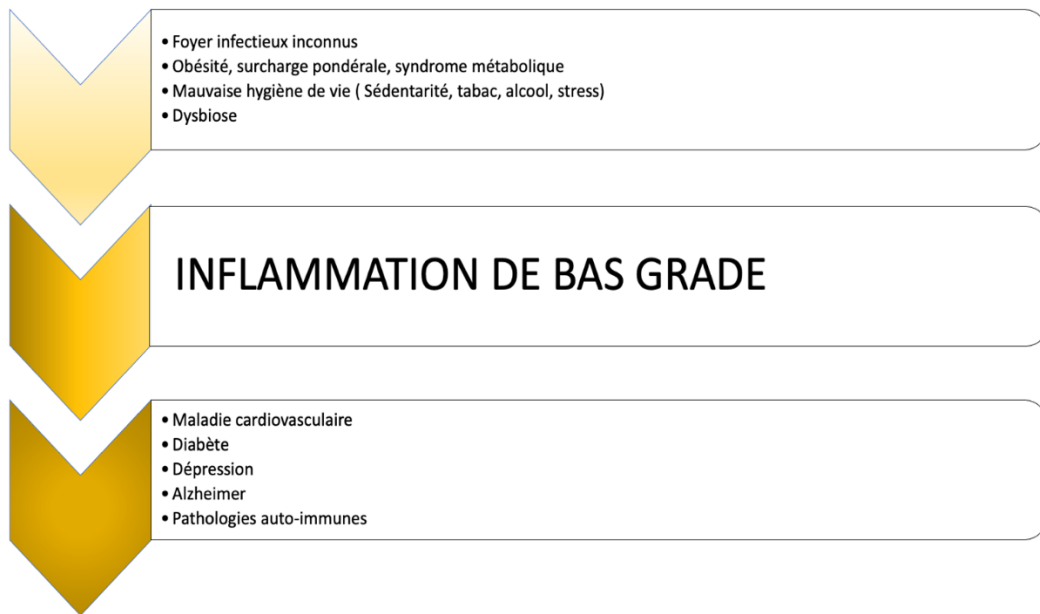


Figure 6 : Origines et conséquences de l'inflammation de bas grade (Figure réalisé par l'auteur)

2.3.COMMENT DIFFÉRENCIER L'INFLAMMATION DE BAS GRADE DE L'INFLAMMATION AIGUË

Comme vu précédemment l'inflammation chronique de bas grade présente de nombreuses différences avec l'inflammation aiguë.

○ La durée :

La durée de l'inflammation, dans le cas de l'inflammation aiguë, est courte contrairement à l'inflammation de bas grade pour laquelle on parle d'inflammation « chronique », elle se développe lentement et dure dans le temps.

○ La clinique :

L'inflammation chronique de bas grade est dite « silencieuse », il n'y a aucun signe clinique bruyant, à la différence de l'inflammation aiguë où nous avons souligné quatre grands signes cliniques caractéristiques qui sont : la rougeur, la chaleur, l'œdème, et la douleur.

○ Les différentes phases :

Nous avons précédemment évoqué, lors des trois phases de l'inflammation aiguë, la phase résolutive ; dans le cas de l'inflammation de bas grade, cette dernière n'existe pas. Cette

inflammation va perdurer dans le temps sans jamais atteindre le stade de guérison, et les marqueurs inflammatoires perdurent aussi (CRP, cytokines pro-inflammatoires). Cependant, les deux premières phases de l'inflammation aiguë que sont la phase vasculo-exsudative et la phase cellulaire coexistent dans les deux types d'inflammation.

○ Le diagnostic :

Dans le cadre de l'inflammation aiguë, on note une forte élévation de la CRP, souvent supérieure à 100 mg/L, ainsi que par une augmentation des autres marqueurs d'inflammation comme les leucocytes et les cytokines pro-inflammatoires. Dans l'inflammation de bas grade elle est beaucoup plus discrète car dans ce cas nous avons besoin de doser la CRP ultrasensible (hsCRP). Les dosages sont beaucoup plus faibles : ils sont compris entre 2 et 5 mg/L. Les cytokines inflammatoires sont également présentes mais rarement dosées au laboratoire.

Pour conclure, ce tableau récapitule les différences majeures entre les deux types d'inflammation :

Critères	Inflammation Aiguë	Inflammation de Bas Grade
Détection clinique	Facile, symptômes visibles (rougeur, chaleur)	Difficile, souvent asymptomatique
Marqueurs biologiques	CRP très élevée (>100 mg/L)	CRP légèrement élevée (2-5 mg/L)
Durée	Courte (jours à semaines)	Longue (mois à années)
Localisation	Localisée (site de l'infection ou de la blessure)	Systémique (affecte plusieurs systèmes du corps)
Symptômes visibles	Présents (douleur, gonflement, fièvre)	Absents ou très discrets (fatigue, malaise)

Tableau 1 : Différences majeures entre les différents types d'inflammation (Tableau réalisé par l'auteur)

2.4.OBJECTIFS DE LA THÈSE

Cette thèse a pour objectif d'explorer en profondeur les mécanismes de l'inflammation de bas grade dans le contexte des pathologies chroniques, d'identifier des mesures préventives et

de proposer des approches thérapeutiques efficaces. Les objectifs principaux peuvent être résumés ainsi :

- Comprendre les causes de l'inflammation de bas grade en étudiant les facteurs déclencheurs comme les déséquilibres alimentaires, la sédentarité, le stress chronique, l'obésité, et la dysbiose intestinale. Comprendre l'impact des infections subcliniques et des micro-foyers infectieux dans l'entretien de cette inflammation systémique.
- Élucider les mécanismes biochimiques par l'étude du détail des processus moléculaires responsables de l'inflammation notamment le rôle des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL-6 et la protéine C réactive ultrasensible. Ces molécules jouent un rôle clé dans la persistance de l'inflammation de bas grade.
- Évaluer les conséquences à long terme de l'inflammation de bas grade en examinant comment cette inflammation contribue à la progression des maladies comme les maladies cardiovasculaires, l'obésité, le diabète de type 2 et les troubles psychiatriques. Analyser l'impact de cette inflammation sur des maladies neuro dégénératives comme la maladie d'Alzheimer, en montrant le lien entre les cytokines inflammatoires et la dégradation des fonctions cognitives
- Proposer des traitements efficaces et non médicamenteux en mettant en lumière des approches basées sur la modification du mode de vie pour réduire cette inflammation, en particulier l'importance de l'alimentation anti-inflammatoire. Nous allons explorer l'usage de compléments alimentaires.
- Mettre en place des stratégies de prévention en intégrant une approche préventive, en proposant des solutions pour améliorer le diagnostic précoce avant même l'apparition de signes cliniques évidents. Il faut souligner l'importance d'une meilleure sensibilisation des professionnels de santé sur l'identification et la gestion de cette inflammation, souvent sous-diagnostiqué.

II. QUELLES SONT LES CAUSES DE L'INFLAMMATION DE BAS GRADE ?

1. FACTEURS GÉNÉTIQUES ET ÉPIGÉNÉTIQUE

1.1. INFLUENCE DES POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES SUR LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE

L'influence des polymorphismes génétiques sur la réponse inflammatoire représente un domaine clé de la recherche biomédicale en raison de son impact direct sur la susceptibilité aux maladies chroniques inflammatoires telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, et les maladies auto-immunes. Un polymorphisme génétique correspond à une variation dans la séquence d'ADN qui peut affecter l'expression de protéines impliquées dans la régulation de l'inflammation, comme les cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α) et les récepteurs de l'immunité innée tels que les récepteurs Toll-like (TLR). Ces variations peuvent modifier la manière dont un individu réagit à des stimuli inflammatoires, influençant la gravité et la chronicité de l'inflammation.

1.1.1. Exemple des polymorphismes du TLR4 et la susceptibilité aux maladies inflammatoires.(6)

Comme nous l'avons vu précédemment, l'immunité innée constitue la première ligne de défense contre les micro-organismes pathogènes. Ces agents pathogènes présentent à leur surface un motif moléculaire associé aux pathogènes ou Pathogen-associated Molecular Patterns (PAMP). Les PAMPs concernent les motifs pathogènes d'origine exogène tels que les virus ou les bactéries. Il existe également des pathogènes d'origine endogènes, dont les motifs moléculaires présents à leurs surfaces se nomment les Damage-associated Molecular Patterns (DAMP) (Figure 6). Ils sont libérés en cas de lyse de cellules endommagées dans lesquelles ils étaient emprisonnés, ils deviennent alors une proie du système immunitaire.

Les cellules immunocompétentes que nous avons citées précédemment telles que les monocytes, macrophages, les cellules épithéliales, les polynucléaires neutrophiles et les cellules endothéliales sont capables de reconnaître ces PAMPs et DAMPs grâce à des récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR) présents sur leur surface. Parmi les PRR, on retrouve les TLR. Il s'agit de récepteurs transmembranaires qui se composent d'un domaine extracellulaire de liaisons aux ligands, capables de reconnaître les PAMPs et les DAMPs, d'un domaine transmembranaire qui ancre le récepteur à la membrane cellulaire et d'un domaine cytoplasmique qui permet la transmission du signal et qui déclenche la réponse inflammatoire. On retrouve plusieurs types de TLR qui dépendent de la cellule immunitaire à laquelle ils appartiennent, du type d'agents pathogènes et de la localisation cellulaire (membranes plasmiques, endosomes...). (7)

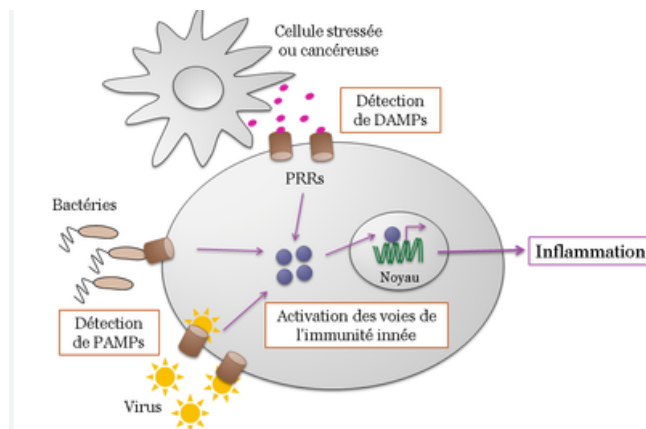


Figure 6: Déclenchement de la réponse inflammatoire(8)

Le polymorphisme du récepteur TLR4 concerne principalement des variations génétiques dans le gène codant ce récepteur, c'est un élément clé du système immunitaire inné. Ces mutations affectent directement la région extracellulaire du TLR 4, qui est responsable de la reconnaissance des PAMPs comme les lipopolysaccharides (LPS).

Ces polymorphismes peuvent avoir un impact dans la susceptibilité au cancer en particulier ceux associés à l'infection par *Helicobacter pylori* (HP). Les individus porteurs d'une mutation particulière, la Asp299Gly sont plus enclins à développer des maladies inflammatoires sévères à la suite d'une infection par HP, ce qui peut entraîner des conditions précancéreuses telles que l'atrophie gastrique et la gastrite chronique, augmentant ainsi le risque de cancer gastrique. Une autre mutation nommée Thr399Ile présentent également une susceptibilité accrue à l'infiltration des cellules plasmiques ce qui favorisera aussi l'évolution vers l'atrophie gastrique.

Les études sur ces mutations ont également montré un impact sur la susceptibilité aux maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose et l'infarctus du myocarde. Bien que l'athérosclérose ne soit pas classée comme maladie infectieuse, des études génétiques ont montré que le TLR4 est impliquée dans son évolution.

En conclusion, les études (9) sur l'impact des polymorphismes du gène TLR4, tels que Asp299Gly et Thr399Ile, sur les maladies inflammatoires, les maladies cardiovasculaires et certains cancers, présentent des résultats contradictoires. Mais ces études démontrent que ces variations génétiques jouent un rôle important dans la modulation de la réponse inflammatoire. Certaines recherches mettent en évidence un effet protecteur, tandis que d'autres montrent une augmentation du risque pour certaines pathologies. Toutefois ces polymorphismes influencent clairement la manière dont l'inflammation est déclenchée et régulée, renforçant ainsi l'idée que les variations génétiques contribuent de manière significative à la susceptibilité des maladies inflammatoires.

1.1.2. Exemple des polymorphismes du gène *HLA-DRB1* dans la polyarthrite rhumatoïde. (10)

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune chronique qui affecte principalement les articulations, elle entraîne une inflammation persistante qui peut endommager le cartilage, les os et les tissus environnants. Elle se caractérise par des douleurs articulaires, des gonflements et des raideurs, notamment dans les petites articulations des mains et des pieds. Cette pathologie résulte d'une attaque du système immunitaire contre les tissus de l'organisme, en particulier la membrane synoviale, qui tapisse ces articulations. Cet état inflammatoire continue peut provoquer des déformations particulières permanentes et une perte de la mobilité si elle n'est pas traitée. La PR est souvent associée à la présence d'anticorps spécifiques tels que les anticorps anti-protéines citrulline (ACPA), qui jouent un rôle dans la pathogénie de la maladie.

D'un point de vue génétique plusieurs polymorphismes sont liés à la prédisposition à l'PR, notamment ceux dans les gènes du complexe *HLA*, en particulier *HLA-DRB1*. Ces polymorphismes influencent la réponse immunitaire et sont fortement associés à la gravité et à la progression de la maladie. Ce gène code des protéines cruciales pour la présentation des antigènes aux lymphocytes T, c'est une étape essentielle dans la réponse immunitaire. Les différentes formes alléliques de *HLA-DRB1* sont fortement associés à une susceptibilité accrue

à la PR, en particulier chez les patients ACPA positifs. Ces allèles influencent la formation d'auto-anticorps et augmentent la probabilité de développer des formes graves de la maladie comme l'atteinte érosive des articulations. Outre les gènes *HLA*, d'autres gènes « non-HLA » comme *IRF5* ou *NFIA*, et notamment ceux codant pour les cytokines et leurs récepteurs, sont impliqués dans le développement de la PR. Par exemple des polymorphismes dans le gène de l'IL-1, qui est un puissant médiateur inflammatoire, ainsi que dans les gènes d'IL-6 et IL-10, influencent la production de ces cytokines et module la réponse inflammatoire, favorisant ainsi l'apparition de la maladie.

La stratégie thérapeutique dans la prise en charge de l'PR réside sur la modification de la réponse immunitaire et la réduction de l'activité inflammatoire qui est responsable des dommages articulaires. Ce sont les « disease modifying antirheumatic drugs » (DMARD). Cependant, des études montrent que la réponse des patients, à ces différents traitements, est aussi modulable selon les polymorphismes qu'ils présentent.

Le méthotrexate est un des traitements de premières lignes contre la PR, il agit en bloquant l'action de l'acide folique, une vitamine du groupe B qui est indispensable à la synthèse de l'ADN. Dans l'exemple de ce traitement, ce sont les variations du gène *MTHFR*, notamment le polymorphisme C677T, qui impactent la réaction au traitement. En effet, cette mutation est associée à une réduction de l'activité enzymatique, cela impacte directement l'efficacité du traitement, ou provoque plus d'effets secondaires. Il y a un deuxième gène impliqué dans la réponse au méthotrexate, il s'agit du gène *TYMS*, dont la mutation rend les patients plus ou moins sensibles au méthotrexate ce qui amène à un ajustement des doses. Certaines peuvent favoriser la réponse au traitement, mais d'autres augmentent les effets secondaires.

Pour les traitements issus des thérapies géniques, comme les inhibiteurs du TNF, et les inhibiteurs de l'IL-6, des polymorphismes dans les gènes *IL6R*, *TNFA* et *TNFRSF1B* sont responsables de différences de réponses aux traitements. Par exemple, certaines variations dans le gène *IL6R*, auront pour incidence d'améliorer la réponse au tocilizumab, alors que les polymorphismes dans *TNFA* et *TNFRSF1B* influencent la réponse aux inhibiteurs du TNF, comme l'infliximab et l'adalimumab.

Toutes ces informations permettent de conclure que la vision idiosyncratique de la prise en charge des patients est absolument indispensable, la médecine personnalisée est extrêmement prometteuse, notamment pour la gestion de l'PR.

1.2. RÉGULATION ÉPIGÉNÉTIQUE ET SON RÔLE DANS LE DÉVELOPPEMENT D'UNE INFLAMMATION CHRONIQUE

La régulation épigénétique (11) fait référence aux modifications qui contrôlent l'expression des gènes sans altérer la séquence d'ADN. Ces mécanismes épigénétiques, tels que la méthylation de l'ADN, la modification des histones, et l'intervention des ARN non codants, influencent la manière dont les gènes sont activés ou réprimés en fonction des stimuli environnementaux (Figure 7). Contrairement aux mutations génétiques, les changements épigénétiques sont réversibles et peuvent être transmis au fil des divisions cellulaires, elles jouent un rôle clé dans le processus biologique essentiel comme le développement embryonnaire, la régulation de l'immunité, et la réponse aux infections.

L'épigénétique est donc fondamentale pour comprendre comment l'environnement interagit avec notre génome pour moduler des processus pathologiques y compris les inflammations chroniques et le développement de maladies comme le cancer le diabète ou les maladies neurodégénératives. Ces régulations fines permettent aux cellules de s'adapter rapidement à leur environnement sans modification permanente du code génétique.

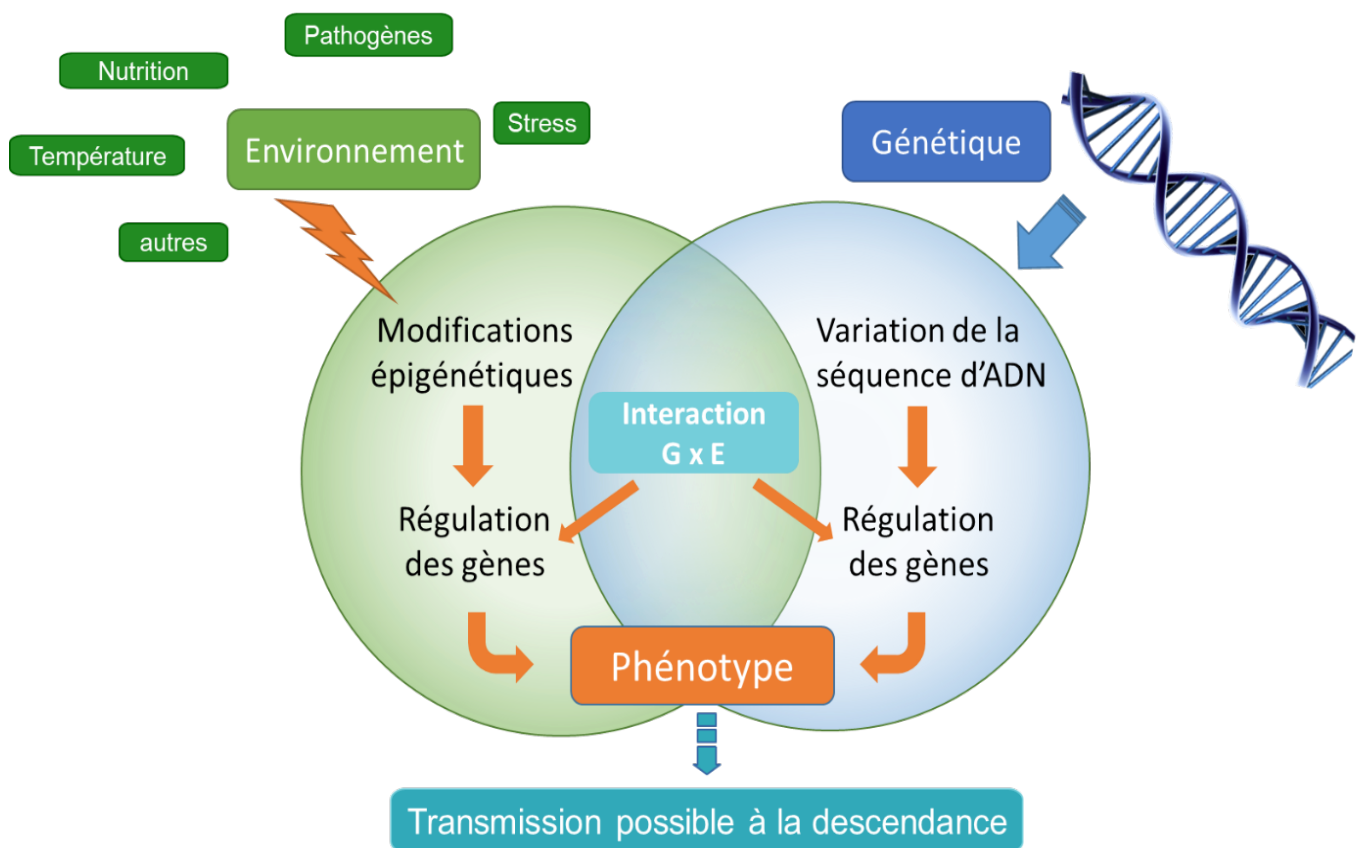


Figure 7: Régulation épigénétique (12)

1.2.1. La méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN est une des principales formes de régulation épigénétique qui influence l'inflammation chronique la méthylation au niveau des ilots de cytosine-phosphate-guanine (CpG) du promoteur des gènes qui peut bloquer l'accès des facteurs de transcription, réduisant ainsi l'expression anti inflammatoire. En revanche une hypo méthylation dans certains promoteurs peut augmenter l'expression de cytokines inflammatoire, conduisant à une inflammation prolongée. Par exemple des macrophages infectés par des pathogènes comme *Mycobacterium tuberculosis* ou le virus sars COV 2 subissent une reprogrammation de la méthylation de l'ADN, ce qui favorise les réponses inflammatoires délétères qui maintiennent un état inflammatoire chronique. (11)

1.2.2. La modification des histones

Les modifications des histones, comme l'acétylation ou la méthylation des lysines sur la queue d'histone, jouent un rôle crucial dans la régulation de la chromatine et influencent l'expression des gènes inflammatoires. (Figure 8)

Par exemple, certains marqueurs sont associés à une transcription accrue de gènes pro-inflammatoires : TNF- α et IL-6. En revanche des modifications répressives peuvent inhiber l'expression de ces mêmes gènes favorisant ainsi un état inflammatoire.

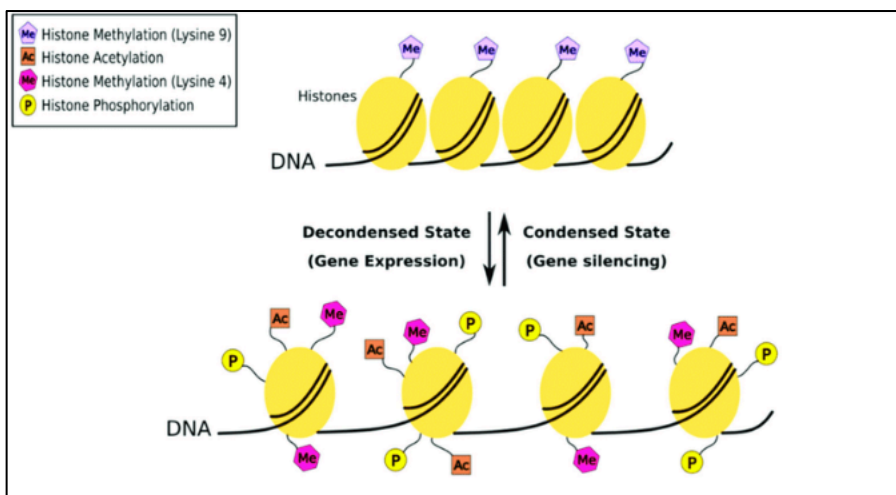


Figure 8: Exemple de modifications des histones (14)

1.2.3. Mémoire immunitaire innée et inflammation

Un aspect unique de la régulation épigénétique est la formation de la mémoire immunitaire innée, qui permet aux cellules immunitaires de répondre plus rapidement et plus efficacement à des futures expositions. Cette mémoire est particulièrement influencée par des modifications épigénétiques qui persistent dans les cellules innées, comme les macrophages, et modifient durablement leur comportement. Dans des contextes d'inflammation chronique tels que les infections répétées ou des maladies auto-immunes, ces changements épigénétiques peuvent amplifier l'inflammation à long terme, contribuant à des maladies telles que l'athérosclérose ou la PR.

En conclusion la régulation épigénétique à travers la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et l'établissement de la mémoire immunitaire jouent un rôle clé dans le développement et la persistance de l'inflammation chronique. Ces découvertes ouvrent des voies prometteuses pour les thérapies ciblées qui visent à modifier ces marqueurs épigénétiques afin de contrôler ou d'atténuer l'inflammation pathologique.

2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

2.1. ALIMENTATION

Au-delà des facteurs génétiques et épigénétiques, l'alimentation joue un rôle clé dans la modulation de cette inflammation persistante. Les choix alimentaires, qu'ils soient bénéfiques ou délétères, influencent directement la production de marqueurs inflammatoires dans l'organisme, certains types d'aliments notamment ceux riches en graisses saturées, en sucre raffiné et en glucides à indice glycémique élevé peuvent favoriser une réponse inflammatoire de faible intensité contribuant ainsi à la progression de diverses maladies.

2.1.1. Le rôle des graisses alimentaire dans l'inflammation

Les graisses alimentaires appartiennent à la famille des lipides et ce sont des macronutriments. Parmi ces lipides on distingue les acides gras qui se déclinent en différentes catégories selon leur structure chimique, chacune ayant des effets distincts sur la santé on distingue principalement quatre types d'acides gras : les acides gras saturés (AGS), les acides gras insaturés, qui incluent les acides gras mono insaturés (AGMI), les acides gras polyinsaturés (AGPI) et les acides gras trans. Les acides gras saturés sont présents partout dans les produits

d'origine animale tels que le beurre, la viande, les charcuteries, ainsi que dans certaines huiles végétales comme l'huile de coco et l'huile de palme. Ce sont ces acides gras qui, lorsqu'ils sont consommés en excès sont associés à une augmentation du LDL cholestérol, c'est le « mauvais cholestérol ».(15)

Les acides gras insaturés se divisent en 2 sous-catégories (Figure 9): les acides gras mono insaturés que l'on retrouve dans les aliments tels que l'huile d'olive les avocats et certaines noix, ce sont des graisses considérées comme bénéfiques. Elles peuvent réduire le LDL cholestérol tout en augmentant le HDL cholestérol, le « bon cholestérol ».

Les acides gras polyinsaturés : ce groupe réunit les oméga-3 et les oméga-6 présents dans les huiles végétales comme l'huile de tournesol et dans les poissons gras. Les oméga-3, en particulier jouent un rôle important dans la régulation de l'inflammation et ils sont bénéfiques pour la fonction cardiaque.

Et enfin les acides gras trans : ces acides gras se forment principalement lors du processus industriel d'hydrogénation partielle, utilisé pour rendre les huiles végétales résistantes à température ambiante comme dans certains produits transformés. Ces acides gras sont les plus dangereux, connu pour augmenter à la fois le LDL cholestérol et abaisser le HDL cholestérol ce qui fait de ces acides gras, des facteurs de risques majeurs pour les maladies cardiovasculaires.

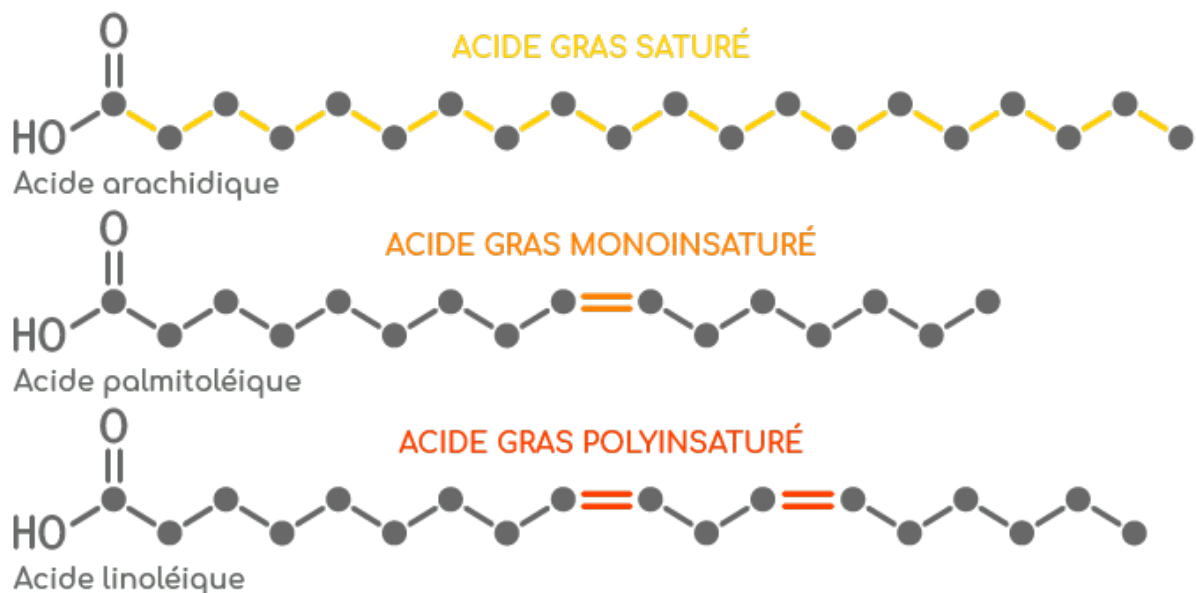


Figure 9: Les acides gras(16)

Les graisses alimentaires, et plus spécifiquement les types de graisses consommées, jouent un rôle central dans la régulation de l'inflammation de bas grade, ce qui peut avoir des conséquences directes sur la santé métabolique et cardiovasculaire. Les AGS présents principalement dans les produits d'origine animale et certaines huiles végétales transformées, sont des contributeurs majeurs à l'inflammation chronique. Ces graisses saturées stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires, en activant les voies de signalisation comme le NF- κ B. Cette activation mène à une cascade inflammatoire qui favorise des conditions telles que l'athérosclérose, l'obésité, et le diabète de type 2.

L'étude LIPGENE (17) s'intéresse à l'impact de la composition des graisses alimentaires sur le syndrome métabolique et l'inflammation associée. Elle montre que la substitution des AGS par des AGMI ou des AGPI à longue chaîne peut moduler favorablement la réponse inflammatoire. Par exemple les AGMI présents dans les aliments comme l'huile d'olive et abondant dans les poissons gras sont associés à une réduction des marqueurs inflammatoires. Ces graisses insaturées limitent l'activation de NF- κ B réduisant ainsi la production de prostaglandines pro-inflammatoires et autres médiateurs responsables du stress oxydatif. En revanche l'excès de graisse issues des AGS dans l'alimentation conduit à une altération de la fonction des cellules immunitaires comme les macrophages et les cellules dendritiques, augmentant ainsi l'infiltration de ces cellules dans les tissus adipeux exacerbant ainsi la libération de cytokines pro-inflammatoires. Ces AGS sont également responsables de l'augmentation de la perméabilité intestinale, dont nous verrons les effets délétères plus en profondeur plus tard, et contribuent également à cette inflammation systémique en permettant le passage de LPS d'origine bactérienne dans la circulation sanguine stimulant ainsi l'immunité innée et favorisant un état d'inflammation chronique. Cependant, bien que la substitution des AGS par des graisses insaturées montre des effets positifs, l'étude LIPGENE souligne que ces modifications n'ont pas toujours d'impact immédiat sur les marqueurs inflammatoires à jeun mais influence davantage la réponse inflammatoire postprandiale. Cela signifie que la consommation d'acides gras insaturés peut moduler l'inflammation induite par l'alimentation, ce qui peut, à long terme réduire l'impact des risques cardiovasculaires liés à l'alimentation.



Figure 10: Les acides gras(18)

2.1.2. Le rôle des sucres alimentaires dans l'inflammation (19)

Comme pour les lipides, il existe différents types de sucres (Figure 11), ils appartiennent à la famille de macronutriments appelés les glucides. On distingue habituellement deux types de glucides : les glucides simples et les glucides complexes. Les glucides complexes sont de très grandes molécules qui contiennent des chaînes de plusieurs dizaines voire milliers d'unités de glucose, on retrouve par exemple l'amidon. Au contraire, les glucides simples en contiennent très peu (une à deux).

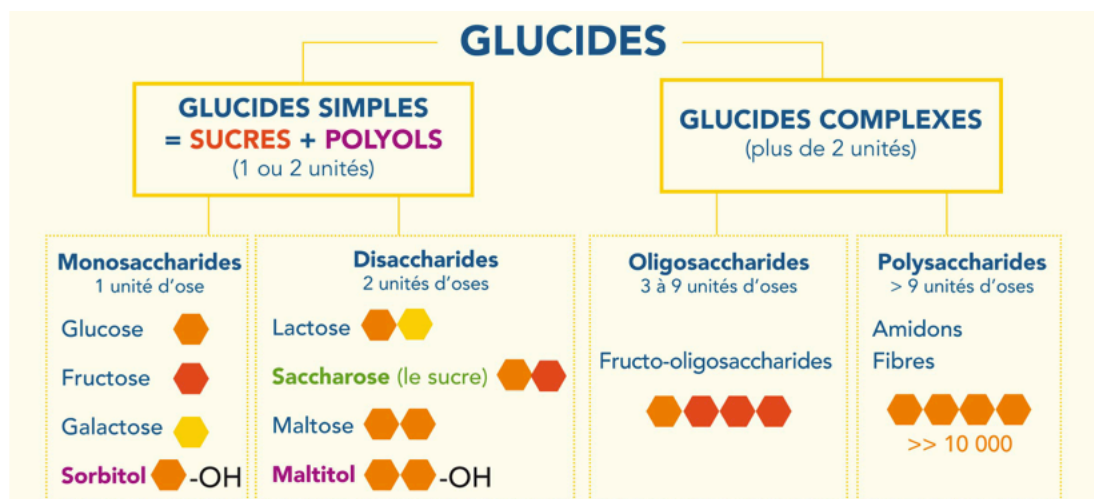


Figure 11: Les différents types de glucides(20)

Les glucides simples sont absorbés et utilisés rapidement par l'organisme tandis que les glucides complexes ont une absorption beaucoup plus lente au cours de la digestion. Il est très

important de comprendre la notion d'index glycémique (IG) lorsque l'on parle de glucides. C'est la capacité d'un aliment (sucre ou autre) à faire augmenter, plus ou moins rapidement la glycémie. (19). Plus l'IG est haut, plus la glycémie va rapidement augmenter. Cet index glycémique est variable pour un même aliment en fonction de sa cuisson, de son état ou de sa préparation.

Des études expliquent que les sucres alimentaires, en particulier ceux ayant un indice glycémique élevé, jouent un rôle important dans l'activation de l'inflammation de bas grade. Après la consommation de glucides raffinés, ou de sucres simples, une réponse inflammatoire est observée, principalement en raison des variations rapides de la glycémie. Ces fluctuations déclenchent une production excessive d'insuline et augmentent le stress oxydatif de l'organisme. Ce processus active la voie du NF-kB, le régulateur clé dans l'inflammation, qui stimule à son tour la production de cytokines pro-inflammatoires. Les régimes riches en glucides, à haute charge glycémique, comme les boissons sucrées (les sodas, les jus de fruits) et les aliments transformés (plats prêts à consommer, fast-food), augmentent la concentration de ces marqueurs inflammatoires. L'élévation glycémique postprandial constitue un facteur de risque de développement de maladies chroniques inflammatoires. A cause de la consommation de glucose, un repas riche en sucre peut non seulement exacerber l'inflammation mais aussi conduire à des dysfonctionnements métaboliques à long terme (résistance à l'insuline, diabète...).

1.1.1. Impact de l'alimentation pendant la grossesse sur les nouveaux nés

Pendant la grossesse, les échanges entre la mère et l'enfant sont essentiels pour assurer le bon développement du fœtus. Ces échanges ont lieu principalement à travers le placenta qui permet le transfert des nutriments, de l'oxygène et des anticorps de la mère vers l'enfant. L'alimentation de la mère joue un rôle fondamental dans ce processus car elle influence la qualité et la quantité des micronutriments transmis au fœtus. Les vitamines, minéraux et autres éléments essentiels contenus dans l'alimentation sont indispensables à la formation des organes et des tissus du fœtus.

Des études (17) menées pendant la seconde guerre mondiale, lors de l'hiver de la faim aux Pays-Bas, ont exploré l'effet de la malnutrition maternelle sur le développement du fœtus. Durant cette période de famine, des femmes enceintes ont été exposées à une sous-nutrition

sévère. Les études ont révélé que les enfants nés de femmes ayant subi la famine au premier trimestre de leur grossesse présentaient des risques accrus de développer diverses maladies chroniques à l'âge adulte tels que les troubles métaboliques et des maladies cardio-vasculaires. Les effets étaient moins prononcés pour ceux nés de femmes ayant été affectées dans les deuxièmes et troisième trimestre de la grossesse. Ce phénomène montre que l'exposition prénatale à la famine peut avoir des répercussions à long terme sur la santé du fœtus entraînant un développement altéré des organes et une prédisposition à des maladies à l'âge adulte.

A contrario la malnutrition due à l'obésité maternelle a aussi des répercussions sur la santé du fœtus. Les femmes obèses, tout en consommant une alimentation déséquilibrée, augmentent les risques pour leurs enfants de naître avec des complications telles que des faibles ou des grands poids de naissance et une susceptibilité accrue au syndrome métabolique. Ce phénomène est lié à l'inflammation maternelle car l'obésité favorise une production accrue de cytokines pro-inflammatoires dans les tissus adipeux. Ces cytokines peuvent traverser la barrière foeto-placentaire et affecter le développement natal. Par ailleurs, l'obésité maternelle modifie également le métabolisme du fer, entraînant une carence en fer chez la mère et l'enfant ce qui a des effets néfastes sur la santé pulmonaire et les fonctions immunitaires du nourrisson.

1.2. MODE DE VIE SÉDENTAIRE

La sédentarité a depuis longtemps été identifiée comme un facteur de risque dans de nombreuses pathologies. (21)

Une étude a été menée sur des patients à haut risque de développer un diabète de type 2. Elle a eu lieu dans le cadre d'une campagne de prévention du diabète au Royaume-Uni en 2013. Elle intègre 558 participants, l'âge moyen est 63 ans, il y a 64,7% d'homme et 35,3% de femmes. Le but de l'étude est la comparaison des marqueurs inflammatoires : CRP, IL-6, leptine et l'adiponectine, ainsi que le ratio leptine/adiponectine, qui est un indicateur de l'insulinorésistance. Ces marqueurs ont été mesurés à partir de prélèvements sanguins réalisés à jeun. Les patients ont porté des capteurs capables de mesurer leur rythme cardiaque, durant les heures d'éveil, et pendant au moins sept jours consécutifs. L'appareil calcule une « période sédentaire » en dessous de cent battements par minute, et définit une « activité physique » au-delà de cette fréquence cardiaque. L'analyse prend également en compte tous les traitements des patients (anti-hypertenseurs, anti-cholestérolémiants, anti-inflammatoires...). Les résultats

prouvent bien une corrélation entre la sédentarité des patients et l'élévation des marqueurs inflammatoires cités précédemment.

La sédentarité contribue à des dérèglements métaboliques significatifs notamment la résistance à l'insuline et la diminution de l'oxydation des glucides (22) au profit d'une utilisation accrue des lipides ces dérèglements exacerbent l'inflammation. La sédentarité va évidemment de pair avec la perte de masse musculaire et de force, ce qui augmente également les processus inflammatoires. Au niveau biologique, une augmentation des concentrations de lipides sanguins comme les triglycérides et le cholestérol LDL, sont observés chez les patients sédentaires. Cette élévation, couplée à la diminution des conditions cardio-respiratoires, est proportionnelle à l'élévation des niveaux de cytokines pro-inflammatoires.

1.3. POLLUTION ET EXPOSITION AUX TOXINES

1.3.1. Rôle des polluants atmosphériques dans l'inflammation

La pollution atmosphérique est un problème environnemental majeur. Elle résulte, entre autres, de l'émission de substances toxiques dans l'air provenant de diverses sources telles que l'industrie, les véhicules, les combustibles fossiles... Au-delà de l'impact gravissime pour la planète, la pollution atmosphérique joue également un rôle important dans l'inflammation chez l'homme.

Parmi les polluants les plus nocifs figurent les particules fines ; PM_{0.1}, PM_{2.5} et PM₁₀ (23), qui pénètrent profondément dans les voies respiratoires et provoquent une multitude de réactions inflammatoires dans l'organisme. Les macrophages alvéolaires, qui sont les cellules immunitaires compétentes au niveau des poumons, tentent d'éliminer ces particules étrangères ce qui active les voies inflammatoires. Il y a alors libération de cytokines pro-inflammatoires et surtout TNF- α . Cette cascade inflammatoire localisée dans les poumons se propagera à d'autres systèmes via la circulation sanguine enclenchant alors le processus d'inflammation chronique.

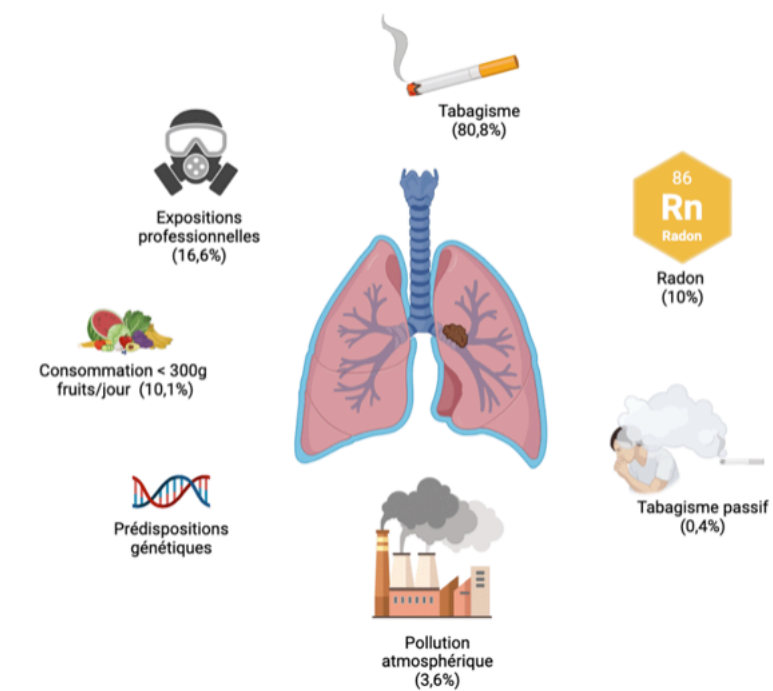


Figure 12: Exposition aux toxiques, la porte d'entrée pulmonaire(24)

1.3.2. Impact des métaux lourds présents dans l'environnement sur les maladies inflammatoires (exemple de la polyarthrite rhumatoïde)

Outre les microparticules citées précédemment, l'air ambiant peut se retrouver dans certaines zones extrêmement polluées par les métaux lourds. Ils peuvent être libérés à cause de la combustion des charbons, du pétrole, des ordures ménagères, ou par d'autres procédés industriels. Le tabagisme, actif ou passif, est aussi à l'origine d'une pollution de l'air par libération de métaux lourds. Une étude (25) a été menée sur l'impact de ces métaux, notamment le plomb, le cadmium et le chrome, dans le cadre d'une pathologie particulière que nous étudierons plus tard, la polyarthrite rhumatoïde (PR). Ces trois métaux jouent chacun un rôle particulier dans la maladie. L'étude inclut 3 groupes de patients : des patients atteints de PR (groupe 1), des patients atteints de fibromyalgie (FMS) (groupe 2) et un groupe de contrôle sain (groupe 3). Dans le groupe 1, il y a vingt patients dont dix-neuf femmes, la moyenne d'âge est de 47,8 ans, dans le groupe 2 il y a également dix-neuf femmes et un homme, la moyenne d'âge est de 45,5 ans, et enfin dans le groupe de patients sains, il y a 20 femmes et la moyenne d'âge est de 44,25 ans.

Les niveaux de métaux lourds dans le sang ont été mesurés à l'aide d'analyses de sang réalisées sur des échantillons de sérum. Les marqueurs de l'inflammation ont également été dosés à partir des échantillons sanguins. L'objectif est de déterminer si l'exposition aux métaux lourds pouvait être liée à une augmentation de l'inflammation et à une aggravation des symptômes de la PR.

○ Le plomb (Pb) :

Il a été démontré, que les concentrations de plomb dosées chez les patients atteints d'une PR sont plus élevées que chez les patients sains. Le plomb favorise l'inflammation en augmentant la production de cytokines pro-inflammatoires notamment le TNF- α et l'IL-6 qui jouent un rôle clé dans la destruction articulaire observée chez les patients atteints de PR. En outre, le plomb perturbe le système immunitaire en diminuant le nombre de lymphocytes B et T, conduisant à une attaque du système immunitaire contre ses propres tissus ce qui aggrave l'inflammation articulaire et est responsable de la composante auto-immune de la pathologie.

○ Le cadmium (Cd) :

Le cadmium est aussi corrélé à une augmentation de l'inflammation. Les niveaux sont également nettement plus élevés chez les patients que chez les groupes témoins. Ce métal lourd favorise l'activation des cellules immunitaires, ce qui entraîne une réponse inflammatoire plus intense dans les articulations. Il interfère également avec la synthèse d'un micronutriment essentielle : la vitamine D. La vitamine D est un régulateur essentiel de l'inflammation. De plus, le cadmium est associé à une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes ce qui a pour conséquence d'augmenter le stress oxydatif et de renforcer l'inflammation.

○ Le chrome (Cr) :

Enfin, le chrome est également présent à des niveaux plus élevés chez les patients atteints de PR. Il active les voies de signalisation inflammatoires telles que NF- κ B, qui stimule donc à son tour la production de cytokines pro-inflammatoires, contribuant à la destruction des tissus articulaires. L'exposition chronique au chrome altère la réponse immunitaire et augmente la sensibilité à l'inflammation systémique.

	Plomb (Pb)	Cadmium (Cd)	Chrome (Cr)
Groupe 1 : Polyarthrite rhumatoïde	≈ 9,66 μ g/dl	≈ 0,055 μ g/dl	≈ 0,53 μ g/dl
Groupe 2 : Fibromyalgie	≈ 9,5 μ g/dl	≈ 0,044 μ g/dl	≈ 0,52 μ g/dl
Groupes 3 : Patients sains	≈ 7,47 μ g/dl	≈ 0,028 μ g/dl	≈ 0,38 μ g/dl

Tableau 2: Résultats de l'étude (25)

2. DYSBIOSE INTESTINALE

Le microbiote intestinal est un écosystème composé de milliards de micro-organismes (bactéries, virus, champignons) qui colonisent le tractus digestif humain dès la naissance. (26) Ces micro-organismes remplissent diverses fonctions vitales notamment la digestion des aliments, la synthèse de vitamines, la protection contre les pathogènes et surtout la modulation du système immunitaire. Ce microbiote contribue à l'équilibre immunitaire en modulant les réponses inflammatoires grâce à la production de certains métabolites (Figure 14). Lorsque le microbiote est à un état d'équilibre on parle de symbiose, à l'inverse, lorsque ce cet équilibre est rompu on parle de dysbiose. Quand il s'agit de dysbiose, c'est que les bactéries pathogènes prennent le dessus, ce qui réduit la production de métabolites bénéfique et favorise le passage de molécules pro-inflammatoires dans la circulation sanguine exacerbant ainsi l'inflammation.

La dysbiose est souvent associée à des maladies chroniques comme les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), l'obésité ou le diabète.

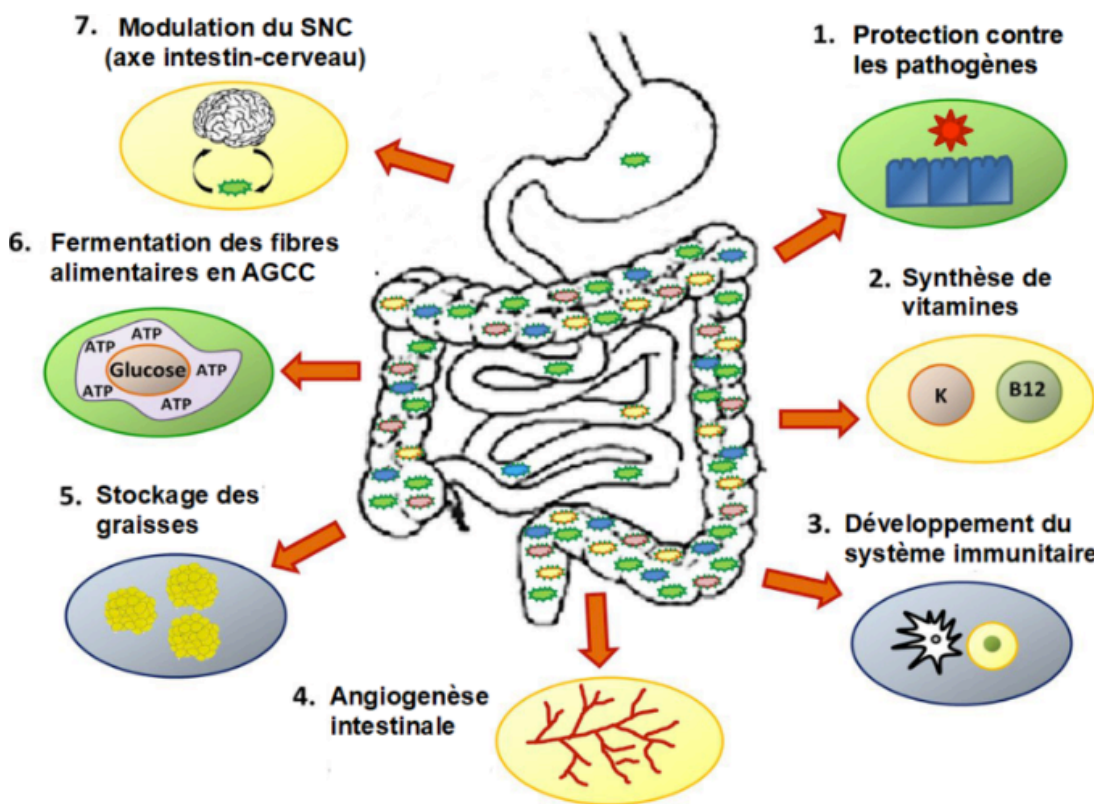


Figure 13: Les différents rôle du microbiote intestinal(27)

2.1. RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA RÉGULATION DE L'INFLAMMATION SYSTÉMIQUE(28)

Le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans la régulation de l'inflammation systémique, agissant comme un médiateur essentiel entre l'environnement externe et le système immunitaire de l'hôte. Cette interaction est principalement orchestrée par des métabolites produits par des micro-organismes résidants tels que les acides gras chaînes courtes (AGCC), les acides biliaires secondaires et les dérivées indoles issus du tryptophane.

2.1.1. Production et fonction des acides gras à chaînes courtes

Les AGCC, incluant le butyrate, l'acétate et le propionate sont générés par la fermentation des fibres alimentaires non digestibles (apportées par l'alimentation) par des bactéries spécifiques du microbiote tels que les *Faecalibacterium prausnitzii* et *Roseburia hominis*. (28) Ces métabolites jouent un rôle clé dans la modulation de l'inflammation systémique :

- Le renforcement de la barrière intestinale :

Les AGCC, particulièrement le butyrate, servent de principales sources d'énergie pour les cellules épithéliales intestinales, favorisant ainsi la maintenance et la réparation de la barrière intestinale. Une barrière intacte empêche le passage de bactéries pathogènes et de leurs composants pro-inflammatoires, réduisant ainsi le risque d'activation du système immunitaire.

- La modulation des réponses immunitaires :

Les AGCC agissent comme des ligands pour les récepteurs spécifiques tels que GPR43 et GPR109A sur les cellules immunitaires. Cette interaction favorise la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes T régulateurs, appelés Treg. Ces Treg participent à la suppression de la réponse immunitaire. Ils sont essentiels pour maintenir l'homéostasie immunitaire et prévenir les réponses inflammatoires excessives.

- Des effets épigénétiques :

Les AGCC inhibent les enzymes histones désacétylases (HDAC) conduisant à une modification de la chromatine et à une régulation positive de l'expression des gènes anti-inflammatoires. Par exemple le butyrate augmente l'activation de l'histone H3 sur le promoteur Foxp3 un facteur de transcription crucial pour la différenciation des Treg.

2.1.2. Influence des acides biliaires secondaires

Les acides biliaires secondaires tels que l'acide désoxycholique (DCA) et l'acide lithocholique (LCA) sont produits par la transformation des acides biliaires primaires par des bactéries du microbiote. Ces molécules jouent un rôle dans la régulation de l'inflammation systémique par les mécanismes suivants :

- Activation des récepteurs nucléaires :

Les acides biliaires secondaires activent des récepteurs tels que le FXR et le GPBAR1. L'activation de ces récepteurs modère les réponses inflammatoires en inhibant les voies pro-inflammatoires comme le NF- κ B.

- Régulation du métabolisme lipidique et de glucose :

En modulant les voies métaboliques, les acides biliaires secondaires contribuent à une meilleure régulation des niveaux lipidiques et du glucose ce qui peut indirectement influencer l'inflammation systémique

- Les métabolites dérivés du tryptophane et activation de l'Aryl hydrocarbon receptor (AhR) :

Le tryptophane est un acide aminé essentiel, il n'est pas synthétisé par l'organisme. Il est métabolisé par le microbiote en divers composés tels que l'indole-3-aldéhyde (IA) et l'indole-3-propionate (IPA).

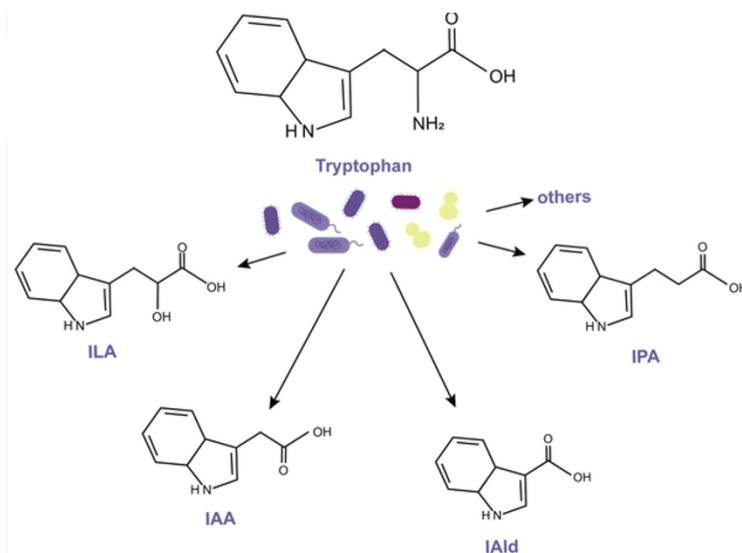


Figure 14: Les métabolites issus du Tryptophane (29)

Ces métabolites activent le récepteur Aryl hydrocarbon (AhR), qui est un facteur de transcription impliqué dans la régulation des réponses immunitaires :

- Promotion de la tolérance immunitaire :

L'activation d'AhR par les métabolites du tryptophane favorise la production de l'interleukine 22, cytokine qui renforce la barrière épithéliale et favorise la différenciation des Treg, ce qui contribuera ainsi à une réduction des réponses inflammatoires systémiques.

- Maintien de l'homéostasie immunitaire :

AhR joue un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre entre les réponses immunitaires pro inflammatoires et anti inflammatoires empêchant ainsi les réactions excessives qui pourraient mener à des maladies inflammatoires chroniques.

2.2. EFFET DE LA PERMÉABILITÉ INTESTINALE SUR LE PASSAGE DE MOLÉCULES PRO-INFLAMMATOIRE (30)

La perméabilité intestinale également appelée syndrome de l'intestin perméable, correspond à une altération de la fonction de la barrière intestinale de l'intestin. Normalement la barrière intestinale est constituée d'un épithélium qui empêche le passage des substances indésirables telles que les bactéries, les toxines et les fragments alimentaires non digérés de traverser la paroi intestinale pour entrer dans la circulation sanguine. Cette barrière est assurée par des jonctions serrées entre les cellules épithéliales qui régulent le passage des nutriments essentiels tout en empêchant le passage des éléments potentiellement nocifs.

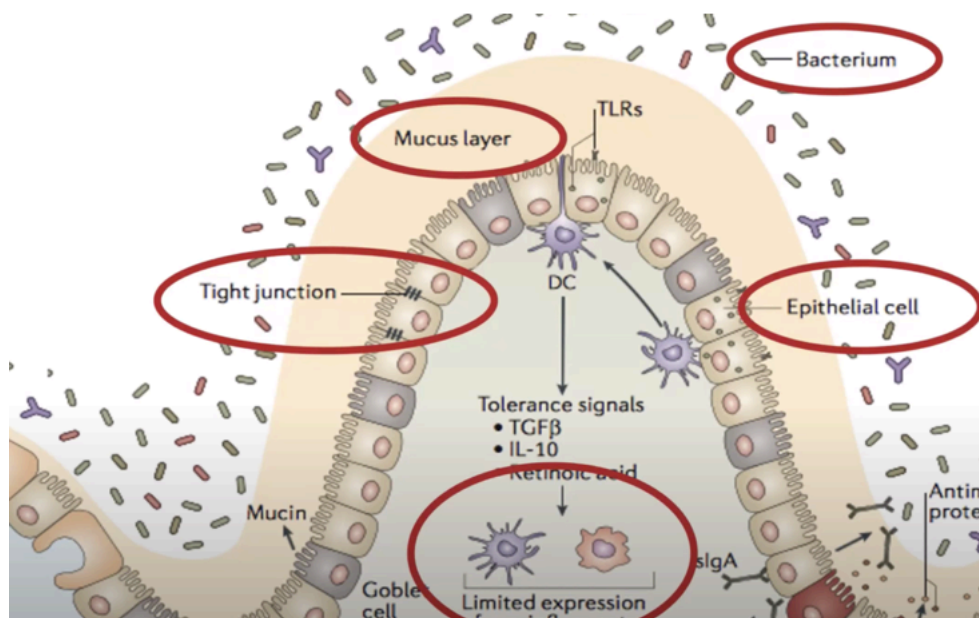


Figure 15: Les éléments constitutifs de la barrière intestinale(31)

Lorsqu'il y a une altération de cette barrière, un phénomène qui est souvent causé par des facteurs comme la dysbiose, une alimentation riche en graisses saturées ou le stress chronique,

les jonctions serrées se relâchent (Figure 17). Ce relâchement permet alors à des molécules pro-inflammatoires telles que le LPS issu des bactéries de pénétrer dans la circulation sanguine. Une fois dans le corps, ces LPS activent le système immunitaire déclenchent une réponse inflammatoire généralisée.

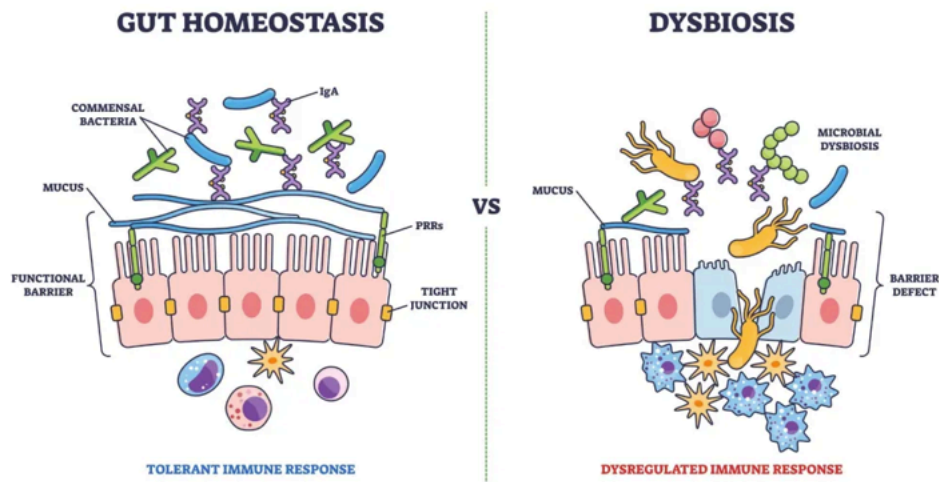


Figure 16: L'équilibre de la barrière intestinale(31)

2.2.1. Effet direct de la perméabilité intestinale sur l'inflammation

Lorsqu'ils ont franchi la barrière intestinale, les LPS activent des récepteurs immunitaires comme les Toll-like receptor (TLR4) présents sur diverses cellules immunitaires notamment les macrophages. L'activation de ces récepteurs induit la production de cytokines pro-inflammatoires. Cette cascade inflammatoire ne se limitera pas au tractus gastro-intestinal, sa dissémination peut provoquer une inflammation systémique qui contribue aux maladies inflammatoires. Par exemple, des niveaux élevés de LPS dans le sang de patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) ont été relevés.

2.2.2. Le rôle des protéines des jonctions serrées dans la perméabilité intestinale

Les jonctions serrées sont régulées par un ensemble de protéines telles que les claudines, la zonula occludens (ZO-1) et l'occludine. Ces protéines contrôlent l'étanchéité de la barrière intestinale. En cas d'altération de l'expression de ces protéines, la barrière devient plus perméable. Par exemple l'augmentation de l'expression de la Claudine 2, est liée à une plus grande perméabilité intestinale, tandis que la réduction des claudines 3, 5, et 8, qui jouent un

rôle protecteur, affaiblit la capacité de la barrière à empêcher le passage des substances indésirables.

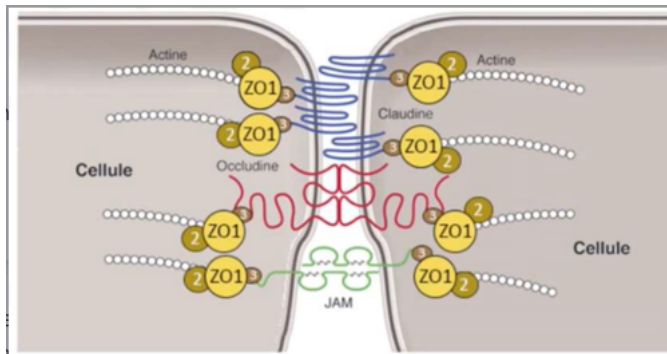


Figure 17: Jonction serrée de la barrière intestinale (32)

2.2.3. Dysbiose et influence sur la perméabilité intestinale :

Une dysbiose contribue également à l'augmentation de la perméabilité intestinale. Ce déséquilibre microbien entraîne la diminution des bactéries bénéfiques, qui sont productrices d'AGCC comme le butyrate, qui est essentiel pour maintenir l'intégralité de la barrière intestinale. En l'absence de butyrate et d'autres AGCC, la barrière devient plus vulnérable facilitant ainsi la translocation de LPS et d'autres toxines dans la circulation systémique.

3. OBÉSITÉ ET TISSUS ADIPEUX

3.1. INFLAMMATION DU TISSU ADIPEUX EN RAISON DE L'ACCUMULATION DE MACROPHAGES PRO-INFLAMMATOIRES (32,33)

Dans le contexte de l'obésité, le tissu adipeux subit une transformation marquée, caractérisée par l'accumulation progressive de marqueurs pro-inflammatoires. Cette infiltration est stimulée par plusieurs facteurs dont, l'hypertrophie des adipocytes, la nécrose cellulaire et la libération de signaux inflammatoires par les adipocytes eux-mêmes. Les adipocytes hypertrophiés, qui se développent pour stocker un excès de lipides, deviennent dysfonctionnels générant un environnement inflammatoire favorable à l'infiltration des macrophages. L'un des principaux déclencheurs de cette accumulation de macrophages est la nécrose des adipocytes. Au fur et à mesure que les adipocytes augmentent en taille leur accès à l'oxygène est réduit ce qui provoque une hypoxie locale entraînant une mort cellulaire. Ces adipocytes nécrosés

libèrent des débris cellulaires et des lipides qui stimulent l'activation des macrophages. Ces derniers se regroupent autour des adipocytes morts en formant des structures en couronnes, c'est les crown-like structures (CLS). Ces CLS sont caractéristiques de l'inflammation du tissu adipeux dans l'obésité, où les macrophages activés phagocytent les débris cellulaires et les lipides excédentaires tout en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires.

Une autre cause de cette accumulation de macrophages dans le tissu adipeux est liée à la libération de chémokines, comme le monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), par les adipocytes stressés. Le MCP-1 joue un rôle crucial dans le recrutement des macrophages en réponse à l'inflammation locale. En conséquence, les macrophages infiltrés subissent une polarisation vers un phénotype M1, un phénotype qui est pro-inflammatoire, sous l'influence des signaux locaux dérivés des adipocytes et de l'environnement inflammatoire. Contrairement aux macrophages M2 qui sont présents dans le tissu adipeux sain et favorise la régulation de la réparation des tissus, les macrophages M1 produisent des molécules inflammatoires qui renforcent l'inflammation locale.

La transformation de macrophage en macrophage M1 est une étape clé dans l'apparition de l'inflammation chronique associée à l'obésité. Ces macrophages se distinguent par leur capacité à produire des grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires telles que les TNF- α et l'IL-6 exacerbant ainsi l'inflammation non seulement dans le tissu adipeux mais aussi à l'échelle systémique.

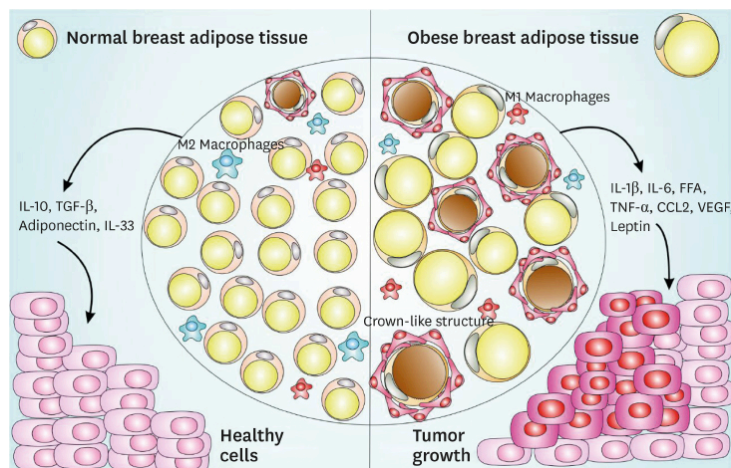


Figure 18: CLS, macrophages M1 et M2. (34)

3.2. SÉCRÉTION DE CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRE (TNF A, IL-6, ECT) PAR LE TISSU ADIPEUX

Les macrophages pro-inflammatoires qui s'accumulent dans les tissus adipeux des individus obèses sécrètent une grande variété de cytokines pro inflammatoires qui jouent un rôle central dans le développement et la perturbation de l'inflammation.

Parmi ces cytokines clés, libérées par les macrophages M1, on retrouve le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-1 β (Figure 20) :

- TNF- α :

Le TNF- α est une cytokine majeure produite par les M1, il est directement impliqué dans l'interférence avec la signalisation de l'insuline en se liant à son récepteur sur les adipocytes. Le TNF- α bloque les voies de signalisation qui permettent à l'insuline de réguler correctement la glycémie. Cette perturbation entraîne une résistance à l'insuline et représente un facteur de risque majeur dans le développement du diabète du type 2. Cette cytokine favorise également la dégradation des lipides stockés dans les adipocytes, c'est la lipolyse, entraînant la libération accrue d'acides gras libre dans la circulation sanguine, exacerbant ainsi l'inflammation et les perturbations métaboliques

- IL-6 :

L'IL-6 joue un rôle double dans l'inflammation. D'une part elle amplifie la réponse inflammatoire locale dans le tissu adipeux en activant d'autres cellules immunitaires, et d'autre part elle a des effets systémiques en activant la production de protéines inflammatoire dans le foie tels que les CRP, un marqueur important de l'inflammation systémique. L'IL-6 est aussi impliqué dans l'augmentation de la lipolyse des adipocytes ce qui favorise au même titre que le TNF α une libération excessive d'acides gras libre dans le sang.

- IL-1 β :

L'interleukine 1 β est une autre cytokine pro inflammatoire, elle est produite par les M1 dans les tissus adipeux. Elle stimule la production d'autres médiateurs inflammatoires et favorise l'activation des voies de signalisation inflammatoire comme la voie du NF- κ B dans diverses

cellules. Cela crée une boucle rétroactive positive qui renforce l'inflammation non seulement dans le tissu adipeux mais aussi dans d'autres organes métaboliques comme le foie et les muscles squelettiques.

La libération systémique des cytokines par les macrophages du tissu adipeux a des répercussions sur l'ensemble de l'organisme contribuant à une inflammation chronique de bas grades cette inflammation systémique est directement associée à des pathologies métaboliques comme le syndrome métabolique et le diabète de type 2.

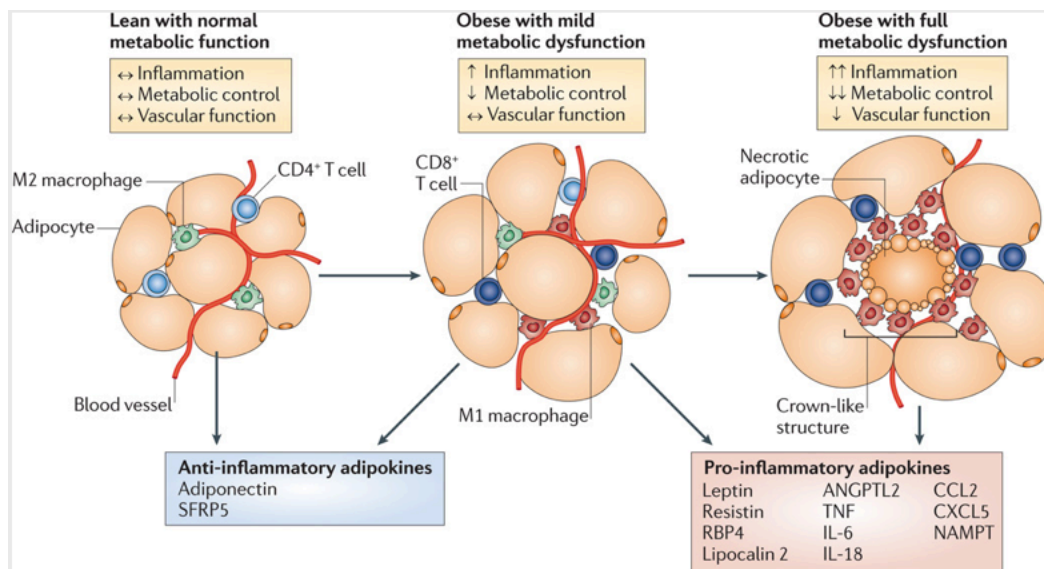


Figure 19: Les différents phénotypes du tissu adipeux(35)

En résumé, l'inflammation du tissu adipeux, induite par l'accumulation de macrophages inflammatoire constitue un mécanisme central dans la régulation des perturbations métaboliques associées à l'obésité.

III. LES CONSÉQUENCES DE L'INFLAMMATION DE BAS GRADE

1. DÉVELOPPEMENT ET AGGRAVATION DES MALADIES CHRONIQUES

1.1. DIABÈTE DE TYPE 2

1.1.1. Physiopathologie du diabète (36)

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique chronique où le corps ne peut pas utiliser l'insuline efficacement. L'insuline est une hormone produite par le pancréas essentielle pour permettre aux cellules d'absorber le glucose qui est une source d'énergie. Cela résulte de la résistance à l'insuline, souvent liée à des facteurs tels que l'obésité, la sédentarité et les antécédents familiaux au fil du temps. Cette pathologie peut provoquer des complications graves, lorsqu'elle est mal contrôlée, comme des maladies cardiovasculaires, des problèmes rénaux et des lésions nerveuses.

1.1.2. Les mécanismes inflammatoires du diabète de type 2 (37)

- Le rôle des adipokines :

Comme nous l'avons vu précédemment, le tissu adipeux est souvent considéré comme un simple réservoir d'énergie, mais il est également un organe endocrinien qui sécrète diverses substances biologiquement actives, appelées adipokines. Ces adipokines comprennent entre autres, les cytokines inflammatoires et d'autres molécules qui influencent l'inflammation et le métabolisme.

- L'activation du complexe NLRP3 :

Le complexe NLRP3 est un inflammasome (Figure 21). C'est un complexe protéique qui joue un rôle crucial dans la détection des signaux de danger métabolique, tels que ceux associés à l'hyperglycémie et aux acides gras libres résultant de la lipolyse. Ce complexe s'active lorsque les cellules comme les macrophages ou les adipocytes détectent un stress métabolique. L'inflammasome favorise alors la production de cytokines pro-inflammatoires notamment l'IL-1 β qui est impliqué dans la régulation de nombreuses autres cytokines, créant ainsi une boucle de l'inflammation.

L'activation persistante du NLRP3 et de la libération l'IL-1 β contribue au dysfonctionnement des cellules β du pancréas, qui sont responsables de la sécrétion d'insuline. Ce phénomène est particulièrement préoccupant car il réduit la capacité du pancréas à réguler le métabolisme

du glucose. La conséquence est encore une fois le déséquilibre de la glycémie, entraînant des complications du diabète.

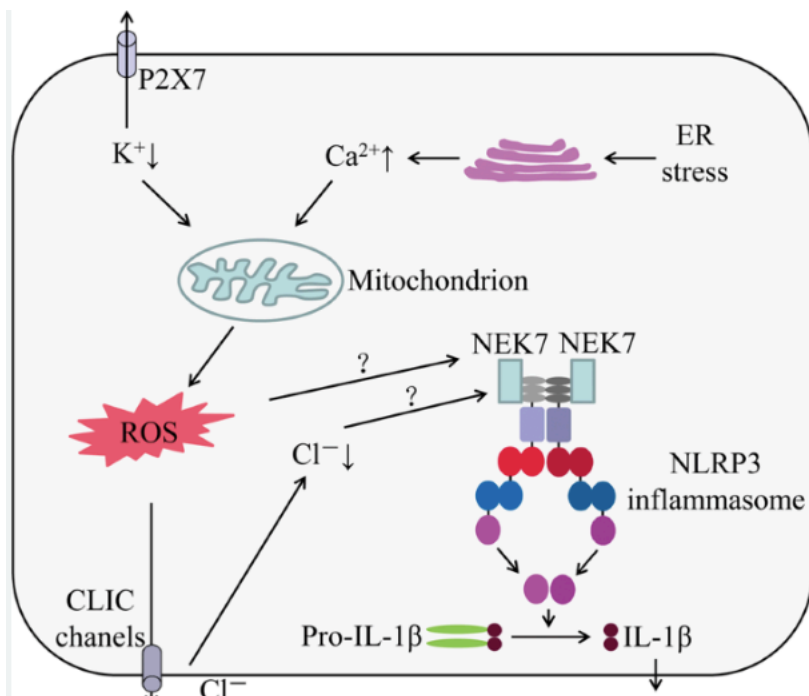


Figure 20: Le rôle de l'inflammasome NLRP3 (38)

1.1.3. Conséquences de l'inflammation sur la résistance à l'insuline

L'inflammation chronique a des effets dévastateurs sur la signalisation de l'insuline. La perturbation de la signalisation de l'insuline est à l'origine de l'insulino-résistance, c'est un état où les cellules du corps deviennent moins sensibles à l'insuline. L'insulino-résistance entraîne une augmentation des niveaux de glucose dans le sang. Étant donné l'ensemble des mécanismes vus précédemment, le nombre de cytokines pro-inflammatoires dans la circulation est responsable de l'activation de diverses voies de signalisation qui interfère avec l'action de l'insuline.

Normalement, l'insuline se lie à son récepteur ce qui entraîne une phosphorylation des résidus de tyrosine dans les substrats du récepteur de l'insuline (IRS-1). Cependant en cas d'inflammation, ce sont les molécules pro-inflammatoires qui phosphorylent cette fois-ci les résidus de sérine, ce qui perturbe ainsi la cascade de signalisation en inhibant l'action de l'insuline.

Ce processus crée un cercle vicieux (Figure 22) : l'insulino-résistance entraîne une hyperglycémie, qui à son tour stimule encore plus l'inflammation, rendant la situation bien plus

difficile à contrôler. Les niveaux élevés de glucose dans le sang favorisent également le stress oxydatif, exacerbant une fois de plus l'inflammation et la résistance à l'insuline.

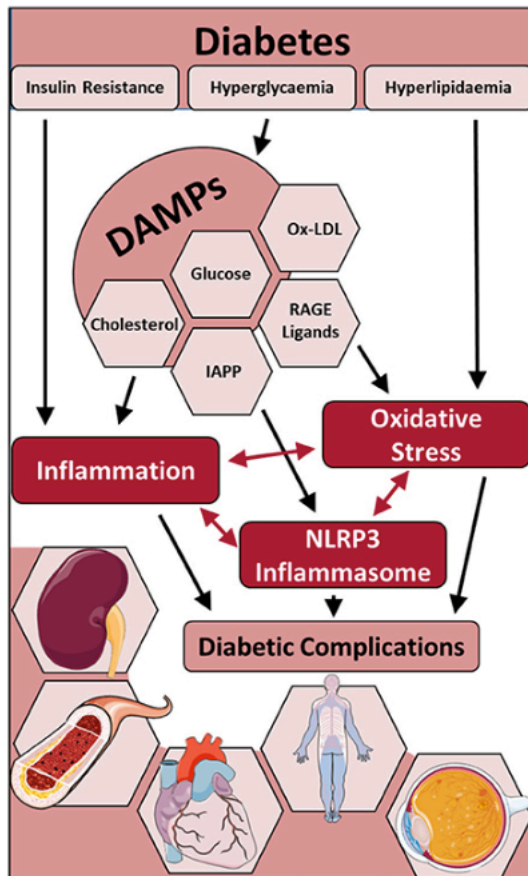


Figure 21: Cascades de réaction du diabète de type 2

L'inflammation de bas grade est un facteur clé dans le développement et l'aggravation du diabète de type 2. Comprendre les mécanismes sous-jacents de cette inflammation et son impact sur la résistance à l'insuline est essentiel pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. En ciblant les voies inflammatoires, il est possible d'améliorer la gestion du diabète de type 2 de réduire les risques de complications et d'optimiser la qualité de vie des patients des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes et pour développer des traitements anti-inflammatoires plus efficaces.

1.2.MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES(39,40)

Les maladies neurodégénératives représentent un groupe hétérogène de troubles du système nerveux central, caractérisé par la dégénérescence progressive et la perte de neurones. Parmi les plus connus on retrouve la maladie d'Alzheimer (MA), la maladie de parkinson (MP), la sclérose en plaques (SEP) et la maladie de Huntington. Ces pathologies sont souvent associées

à des troubles cognitifs, des déficits moteurs et des altérations du comportement impactant significativement la qualité de vie des patients. La prévalence de ces pathologies est en constante augmentation. Cette élévation est corrélée au vieillissement de la population mondiale. Les recherches récentes suggèrent que l'inflammation chronique pourrait jouer un rôle central dans leur pathologie bien que les mécanismes exacts demeurent complexes.

1.2.1. Les mécanismes de la neuroinflammation

La neuro inflammation désigne la réponse immunitaire dans le système nerveux central (SNC) face à des lésions, des infections ou autres stimuli pathogéniques. Ce processus implique principalement l'activation des cellules gliales notamment les microglies et les astrocytes.

- Activation des microglies :

Lorsqu'une lésion ou un stress est détecté, les microglies se transforme en état actif, libérant des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines et d'autres médiateurs inflammatoires. Cette activation peut être bénéfique à court terme, car elle aide à éliminer les débris cellulaires et à régénérer le tissu nerveux. Cependant si l'activation devient chronique elle peut entraîner des effets délétères.

- Rôle des cytokines :

Les cytokines telles que l'IL-1 β et le TNF- α sont libérées par les microglies activés et participent à la propagation de l'inflammation dans le SNC. Ces molécules peuvent également influencer la réponse immunitaire périphérique et augmenter la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE), facilitant ainsi l'entrée des cellules immunitaires périphériques dans le SNC.

- Médiateur neurotoxique :

En plus des cytokines, les microglies produisent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'autres molécules toxiques qui peuvent endommager les neurones. Ce processus de neurotoxicité est exacerbé par la présence de dépôts de protéines pathologiques comme l'amyloïde et la tau, caractéristiques de plusieurs maladies neurodégénératives.

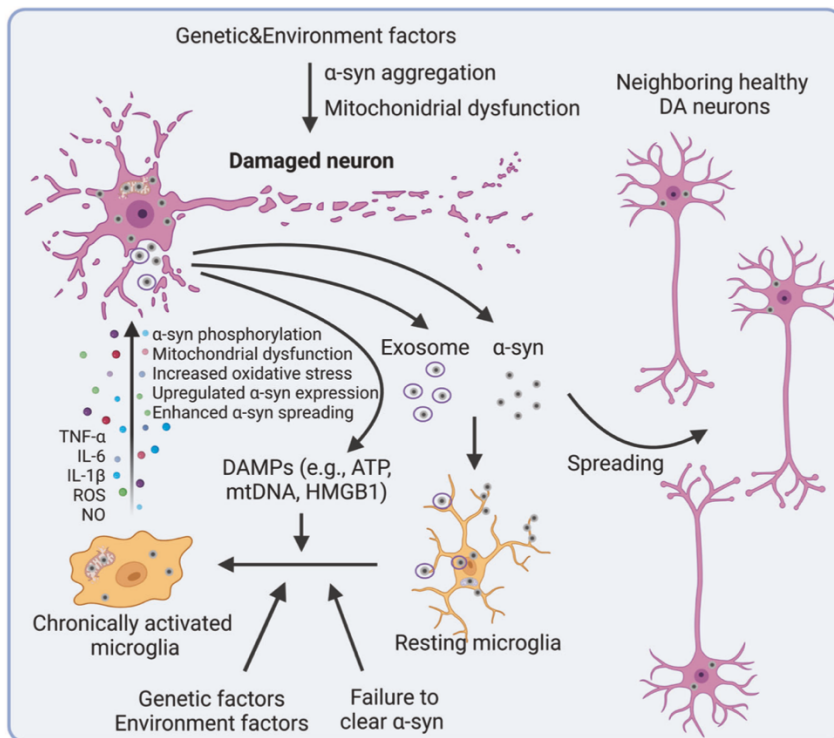


Figure 22: Neuroinflammation

1.2.2. Impact de l'inflammation sur le développement et l'aggravation des pathologies neurodégénératives

- La maladie d'Alzheimer (MA) :

Dans la MA, l'accumulation de plaques d'amyloïde et de protéine tau est associée à une activation chronique des microglies. Les plaques amyloïdes peuvent agir comme des signaux de danger provoquant une inflammation et augmentant l'activité des microglies. Si ces cellules ne parviennent pas à éliminer les agrégats, elles restent activées et libèrent des cytokines qui aggravent la neurotoxicité et la perte neuronale. De plus, l'inflammation peut également induire une hyper phosphorylation de la protéine tau, favorisant ainsi la formation d'agrégats de protéines, exacerbant ainsi la dégradation neuronale.

- La sclérose en plaque (SEP) :

Dans la SEP, l'inflammation joue également un rôle central. Les agrégats de protéines pathologiques tels que le TDP-43, induisent une activation de la microglie, entraînant une libération de médiateurs inflammatoires qui endommagent les neurones. La neuro inflammation

dans la SEP est associée à une perte rapide de neurones aggravée par des facteurs environnementaux et génétiques.

Des niveaux élevés de protéines inflammatoires dans le sang peuvent prédire un risque accru de maladies neurodégénératives. Des conditions telles que l'obésité, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires, qui sont tous associés à un phénomène inflammatoire, augmentent également le risque de développer des pathologies neurodégénératives. L'inflammation chronique peut altérer la fonction de la BHE, permettant ainsi au médiateur inflammatoire de pénétrer dans le SNC et d'aggraver la neuro inflammation et la neurodégénérescence.

1.3.MALADIES CARDIOVASCULAIRES : L'ATHÉROSCLÉROSE

1.3.1. Physiopathologie de l'athérosclérose (41)

L'athérosclérose est une maladie chronique et inflammatoire des parois artérielles qui débute par une altération de l'endothélium. Des facteurs tels que le cholestérol LDL, l'hypertension, le tabagisme ou le stress oxydatif endommagent l'endothélium, rendant les artères plus perméables. Cela permet aux lipoprotéines de pénétrer dans la paroi artérielle, où elles s'oxydent. Cette oxydation attire les monocytes qui se transforment en macrophages, absorbant les lipoprotéines oxydées pour former des cellules spumeuses.

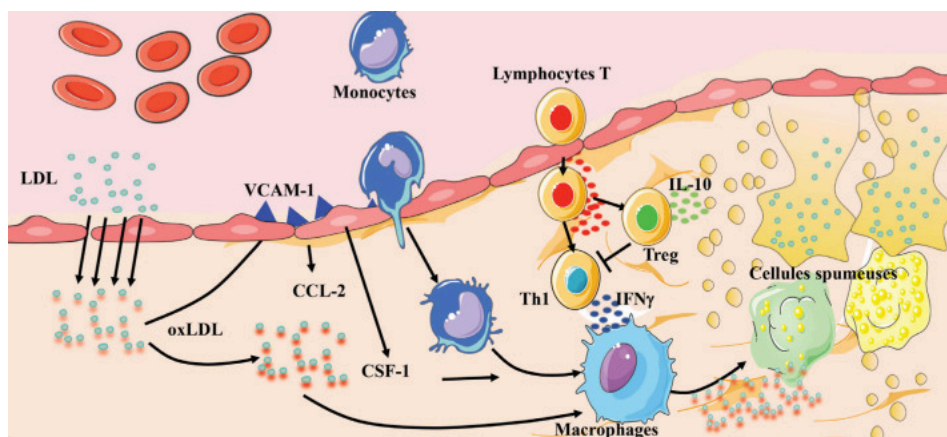


Figure 23: Formation de cellules spumeuses (42)

1.3.2. Les mécanismes inflammatoires dans l'athérosclérose

L'inflammation de bas grade favorise la croissance et la maturation des plaques d'athérome. Les macrophages activés produisent des cytokines pro-inflammatoires et des enzymes métalloprotéinases (MMP), qui dégradent le collagène et fragilisent la paroi artérielle. Ces

processus inflammatoires empêchent la stabilisation des plaques et favorisent leur élargissement. Parallèlement, les cellules musculaires lisses se multiplient et forment un capuchon fibreux, mais cet équilibre reste précaire sous l'effet constant de l'inflammation.

La CRP (protéine C réactive) agit comme un biomarqueur clé de cette inflammation. Synthétisée en réponse à l'IL-6, la CRP reflète l'ampleur de l'inflammation systémique et est fortement associée au risque accru d'événements cardiovasculaires.

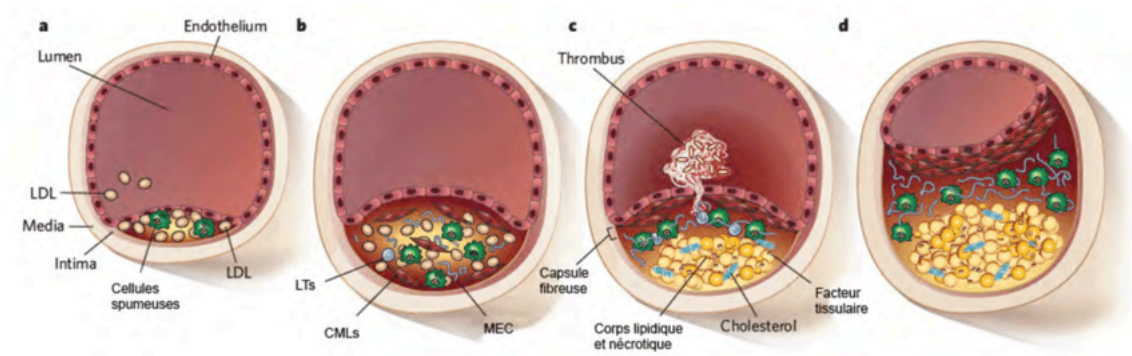


Figure 24: Formation de la plaque d'athérome (42)

1.3.3. Conséquences de l'inflammation sur la stabilité des plaques

L'inflammation chronique fragilise progressivement le capuchon fibreux des plaques d'athérome. Les macrophages libèrent des MMP, qui amincissent le capuchon, exposant le noyau lipidique nécrotique. La rupture du capuchon déclenche la formation de caillots (thrombose), pouvant obstruer complètement l'artère et provoquer des complications graves telles qu'un infarctus du myocarde ou un AVC.

De plus, des facteurs comme le stress psychologique ou le vieillissement exacerbent l'inflammation, augmentant la probabilité de rupture de la plaque et des complications thrombotiques.

L'inflammation de bas grade joue un rôle central dans l'athérosclérose, soutenant chaque étape de la maladie, depuis l'altération initiale de l'endothélium, jusqu'à l'instabilité et la rupture des plaques. Elle rend ces dernières plus vulnérables et augmente significativement le risque de complications graves.

1.4.POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (43)

1.4.1. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR)

La PR est une maladie auto-immune chronique déclenchée par une combinaison de prédispositions génétiques et de facteurs environnementaux, tels que le tabagisme, les infections ou les déséquilibres microbiens. Ces éléments perturbent la tolérance immunitaire et favorisent l'activation de lymphocytes T et B auto réactifs.

Une fois activées, ces cellules immunitaires attaquent les tissus articulaires, déclenchant une réponse inflammatoire chronique. Les macrophages et monocytes libèrent des cytokines pro-inflammatoires majeures comme le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-1 β , qui activent les fibroblastes synoviaux. Ces fibroblastes prolifèrent de manière anormale, libèrent des MMP et des cytokines inflammatoires, et participent activement à la destruction du cartilage et des os en stimulant les ostéoclastes. Ce processus conduit à l'érosion progressive des structures articulaires et à la perte de leur fonction.

1.4.2. Les mécanismes inflammatoires dans la PR

L'inflammation de bas grade maintient un état d'activation immunitaire chronique, jouant un rôle crucial dans la progression de la PR. Les principales cellules immunitaires impliquées dans ce processus sont les macrophages, les lymphocytes T (Th1 et Th17) et les lymphocytes B.

- Rôle des lymphocytes T :

Les cellules Th1 sécrètent de l'IFN- γ et du TNF- α , qui activent les macrophages, renforçant ainsi la libération de cytokines pro-inflammatoires. Les cellules Th17 produisent de l'IL-17, une cytokine clé qui amplifie la production de MMP et d'autres cytokines inflammatoires par les fibroblastes synoviaux.

- Rôle des fibroblastes synoviaux :

Ces cellules prolifèrent anormalement sous l'effet des cytokines inflammatoires. Elles produisent des métalloprotéinases (MMP), qui dégradent le cartilage et la matrice extracellulaire, et libèrent des médiateurs inflammatoires, entretenant ainsi le cercle vicieux de l'inflammation.

En stimulant les ostéoclastes, les fibroblastes synoviaux contribuent également à la résorption osseuse, aggravant les dommages structurels.

- Rôle des lymphocytes B :

Ces cellules produisent des auto-anticorps (ACPA), qui se lient aux antigènes articulaires pour former des complexes immuns. Ces complexes activent les macrophages et favorisent une inflammation persistante, accélérant ainsi la destruction articulaire.

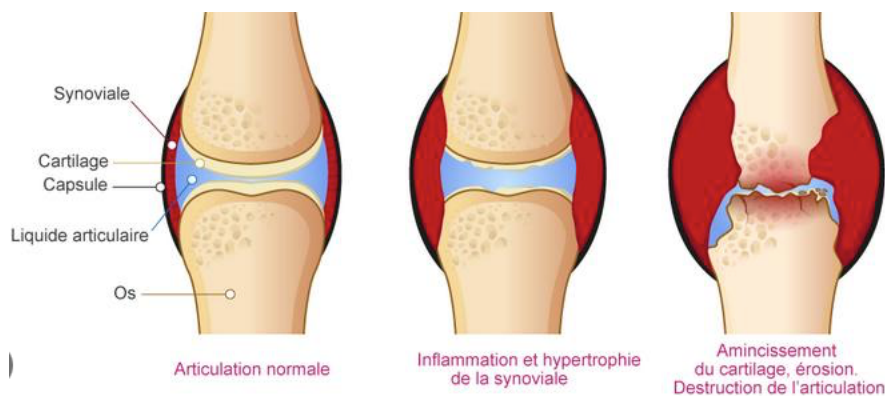


Figure 25: Articulations chez le patient présentant une PR (44)

1.4.3. Conséquences de l'inflammation de bas grade

L'inflammation persistante entraîne une altération profonde des mécanismes de réparation tissulaire, rendant les dommages articulaires irréversibles. Elle favorise entre autres l'érosion du cartilage par l'action des MMP, la destruction osseuse via l'activation des ostéoclastes, la perte de fonction articulaire, accompagnée de déformations et d'une réduction de la qualité de vie.

Dans la PR, l'inflammation de bas grade soutient les mécanismes pathologiques à chaque étape de la maladie, de l'initiation auto-immune à la destruction progressive des articulations. La prise en charge de la PR repose donc sur la gestion de cette inflammation, qui constitue une cible thérapeutique centrale pour limiter les dommages structurels, préserver la fonction articulaire et améliorer la qualité de vie des patients.

1.4.4. Traitements pharmacologiques de la polyarthrite rhumatoïde (43)

Les traitements actuels de la PR visent à moduler la réponse immunitaire et à limiter l'inflammation ainsi que la progression de la pathologie. Parmi les principaux traitements on retrouve :

- Le méthotrexate :

Agissant en tant qu'inhibiteur de la dihydrofolates réductase (DHFR), le méthotrexate bloque la synthèse d'acide folique, nécessaire à la multiplication des cellules immunitaires. En modulant cette prolifération, il réduit l'activité inflammatoire et constitue le traitement de référence pour freiner la progression de la PR, améliorant ainsi les fonctions articulaires et réduisant les symptômes.

- Les anti-TNF α :

Le TNF α étant une cytokine clé dans l'inflammation de la PR, favorisant la destruction articulaire il constitue une cible thérapeutique intéressante. Les agents biologiques tels que l'infliximab, adalimumab et etanercept bloquent cette cytokine, ce qui atténue l'inflammation et protège les articulations des dommages structurels, contribuant ainsi à l'amélioration de la mobilité et au soulagement des symptômes.

- Les anti-IL-6 :

L'IL-6 est une cytokine pro inflammatoire souvent élevée dans le liquide synovial des patients présentant une PR et impliquée dans la différenciation des cellules B. Les inhibiteurs de l'IL-6 comme agissent en bloquant ses récepteurs, ce qui réduit l'inflammation, protège l'articulation et soulage les symptômes. Les molécules connues sont les suivantes : le Tocilizumab et le Sarilumab.

- Les anti-IL-1 (Anakinra) :

En bloquant les récepteurs de l'IL-1, il y a une réduction de l'inflammation. Ce traitement est particulièrement utile pour les patients qui ne répondent plus aux thérapies classiques en ciblant directement la production d'IL-1 pour réduire les dommages articulaires.

- Les anti-IL-17 :

L'IL-17 stimule la production de cytokines et d'enzymes qui aggravent les lésions articulaires Secukinumab et Ixekizumab, en bloquant l'IL17, diminue la réponse inflammatoire dans les articulations, contribuant ainsi à la protection des tissus et à la réduction des symptômes.

○ Les inhibiteurs de JAK :

Les janus kinases (JAK) sont des acteurs l'inflammation, ce sont des enzymes intracellulaires qui permettent de déclencher une cascade de signalisation à l'intérieur de la cellule. Lorsqu'elles sont activées, par la liaison de certaines cytokines (notamment IL-6), elles phosphorylent certaines protéines, les STAT, qui se déplacent vers le noyau pour stimuler l'expression de gènes pro-inflammatoire.

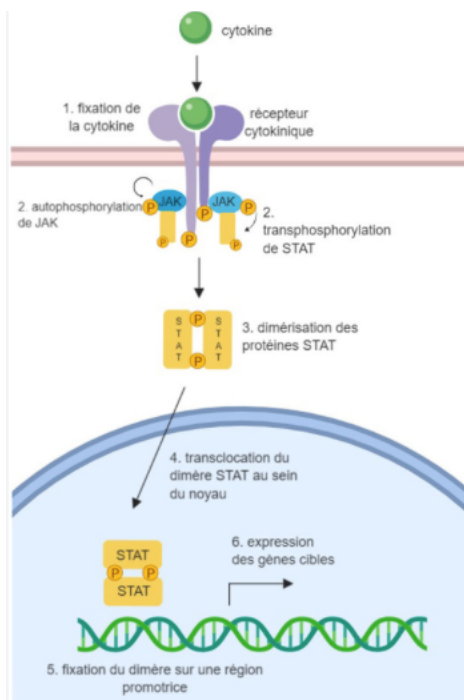


Figure 26: Mécanisme d'action des JAK (45)

Les inhibiteurs des JAK ciblent ces kinases, permettant ainsi de réduire l'expression de gènes inflammatoires. Ces traitements sont notamment utiles chez les patients présentant une PR modérée à sévère, on retrouve le tofacitinib, le baricitinib et l'upadacitinib.

2. FATIGUE CHRONIQUE ET DYSFONCTIONNEMENT MÉTABOLIQUE

2.1.DYSFONCTIONNEMENT MITOCHONDRIALE INDUIT PAR L'INFLAMMATION DE BAS GRADE (46)

Les mitochondries (Figure 28) représentent le lieu de la respiration cellulaire. Elles permettent un certain nombre de réactions qui conduisent à la transformation du glucose en une molécule qui est une source d'énergie : l'ATP. (47). De plus, les mitochondries sont impliquées dans le métabolisme des lipides à partir de nutriments. Elles sont aussi les chefs d'orchestre du phénomène d'apoptose (mort cellulaire programmée).

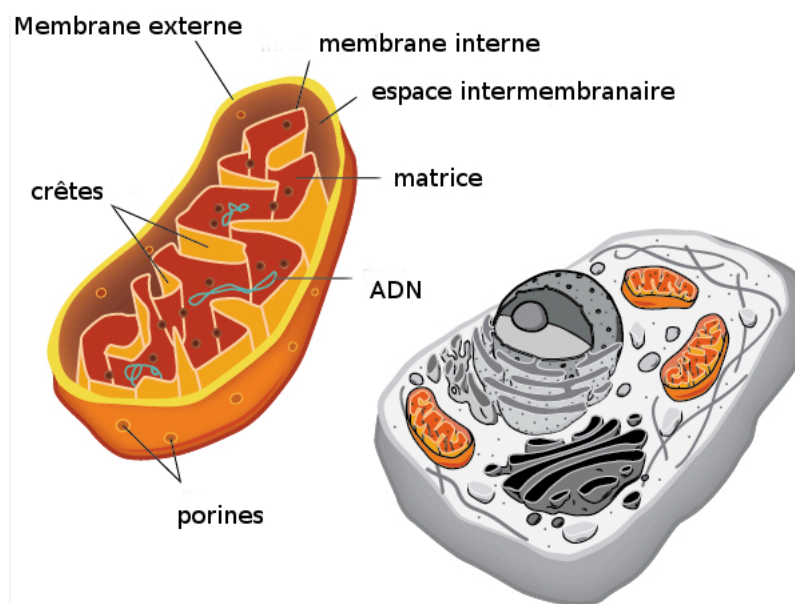


Figure 27: La mitochondrie (48)

Comme nous l'avons vu précédemment l'inflammation de bas grade entraîne une activation des voies immunitaires avec une élévation des cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines perturbent la fonction mitochondriale de plusieurs manières :

- Inhibition de la phosphorylation oxydative :

Ces cytokines peuvent directement inhiber la chaîne de transport des électrons (ETC) essentiel à la production d'ATP. Par exemple le TNF- α bloque l'ETC sur plusieurs complexes (I, II et IV) réduisant ainsi l'activité respiratoire mitochondriale.

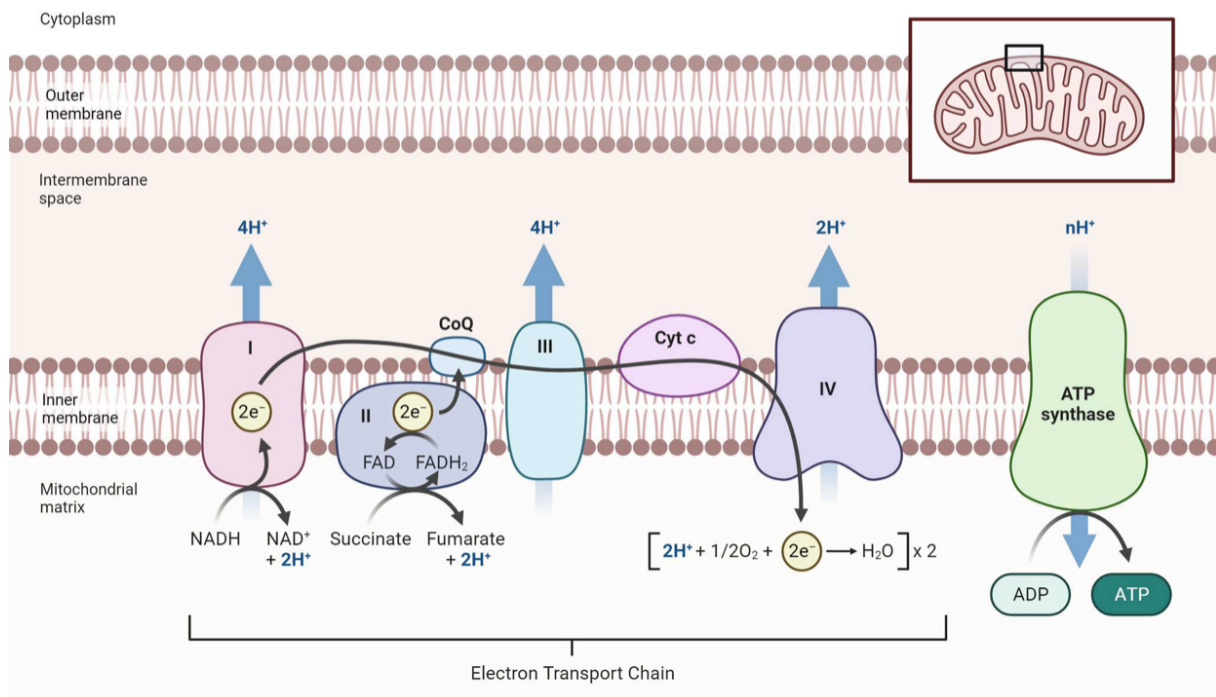


Figure 28: Les ETC (49)

- Augmentation de la perméabilité membranaire :

Des niveaux élevés de TNF- α entraînent une dépolarisation de la membrane mitochondriale ce qui aggrave le dysfonctionnement et entraîne une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS).

- Stress oxydatif et nitrosatif :

L'activation des voies de stress oxydatif et nitrosatifs joue un rôle clé dans les dysfonctionnements mitochondriaux. Les mitochondries deviennent les principales sources de production de ROS. Elles deviennent alors vulnérables à des dommages oxydatifs lorsque la production de ROS dépasse la capacité de défense antioxydante de la cellule. Cela peut entraîner des dommages sur l'ADN mitochondrial altérant encore plus la fonction énergétique de la cellule. Les dommages à l'ADN mitochondrial peuvent entraîner des mutations qui perturbent les fonctions énergétiques contribuant ainsi à une spirale descendante des dysfonctionnements énergétiques et de stress oxydatif.

- Métabolisme énergétique :

Les dysfonctionnements mitochondriaux ont des effets significatifs sur le métabolisme global. Par exemple, les patients atteints d'encéphalomyélite ou syndrome de fatigue chronique, montrent souvent des signes d'hypométabolisme, avec une utilisation réduite du glucose et une capacité limitée à générer de l'énergie. Cela se traduit par une fatigue persistante et une intolérance à l'exercice. En raison de cette incapacité des mitochondries à produire suffisamment d'ATP par phosphorylation oxydative, les cellules compensent en augmentant la glycolyse entraînant alors une accumulation de lactate responsable des myalgies et de fatigue musculaire on parle de « malaise post effort ».

L'inflammation de bas grade a des répercussions significatives sur la production d'énergie cellulaire, la fonction mitochondriale et le métabolisme global contribuant aux symptômes invalidants des pathologie comme le syndrome de fatigue chronique. Les mécanismes complexes comme l'inflammation, le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial soulignent la nécessité de nouvelles approches thérapeutiques ciblant ces voies pour améliorer la qualité de vie des patients.

2.2.AUTRES DYSFONCTIONNEMENT INDUITS PAR L'INFLAMMATION DE BAS GRADE

L'inflammation de bas grade perturbe la disponibilité de l'énergie dans l'organisme. Elle est associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline ce qui réduit les capacités des cellules à absorber le glucose, cela entraîne une baisse de la disponibilité de l'énergie puisque le glucose est une source majeure d'ATP. De plus, l'inflammation chronique perturbe l'équilibre entre l'énergie disponible et l'énergie dépensée. La demande énergétique du système immunitaire est augmentée, tout en diminuant la disponibilité de l'énergie pour d'autres systèmes organiques ce qui crée un déséquilibre.

L'inflammation de bas grade exerce également une influence sur les comportements liés à l'énergie bien que l'inflammation soit généralement associée à une diminution de l'énergie disponible certaines études montrent que dans le contexte de l'inflammation de bas grade, il

peut y avoir une augmentation de la motivation à déployer des efforts cela mène alors paradoxalement à une plus grande dépense d'énergie comportementale malgré la fatigue ressentie.

Le sommeil est également l'une des principales victimes de l'inflammation de bas grade. Elle perturbe les rythmes circadiens affectant alors la qualité du sommeil et augmentant ainsi la fatigue.

3. VIEILLISSEMENT ACCÉLÉRÉ (INFLAMMAGING)

L'inflammaging possède une signification proche de l'inflammation de bas grade. Leurs différences résident sur le fait que l'inflammaging repose sur l'âge. L'inflammaging représente un ensemble de réactions inflammatoires chroniques, principalement induites par le stress oxydatif, qui s'intensifient avec le processus de vieillissement. Cette augmentation de l'inflammation est souvent associée à divers problèmes de santé liés à l'âge (athérosclérose, maladie cardio-vasculaires et neurodégénérative...). (50)

3.1.MECANISMES CELLULAIRE DE L'INFLAMMAGING (51)

L'inflammaging (Figure 31) est étroitement associé à des processus cellulaires qui déclenchent un vieillissement accéléré :

- Les cellules sénescents et SASP :

Les cellules sénescents sont des cellules dont la prolifération a été stoppée, et ce, de manière définitive. Ces cellules s'accumulent dans divers tissus chez les personnes âgées. Lorsqu'elles s'accumulent, elles participent à l'acquisition d'un phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP). Ces cellules, lorsqu'elles rentrent dans cette phase, sécrètent un grand nombre de molécules pro-inflammatoire, renforçant ainsi l'inflammation locale et systémique

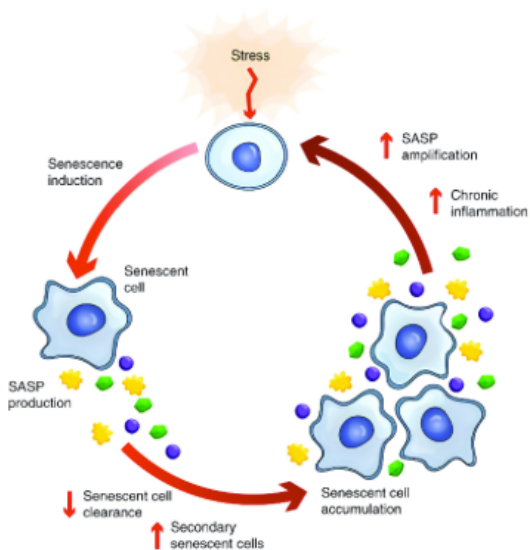


Figure 29: SASP (52)

- Dommages mitochondriaux :

Les cellules sénescents souffrent souvent de dysfonctionnement mitochondrial, induisant la production excessive de ROS, qui à leurs tours sont responsables de dommages supplémentaires, contribuant à une spirale de déclin cellulaire.

- Immunosénescence :

L'inflammaging contribue également à l'immunosénescence, qui se manifeste par une réduction de la réponse immunitaire efficace. Cela entraîne une accumulation de cellules immunitaires différenciées et moins fonctionnelles, ce qui limite la capacité de l'organisme à répondre aux infections et aux maladies.

3.2. MÉCANISMES ORGANIQUES

Les conséquences de l'inflammaging s'étendent au niveau organique et affectent divers systèmes dans le corps :

- Le système cardiovasculaire :

L'inflammation chronique peut endommager les vaisseaux sanguins par le biais des cytokines pro-inflammatoires qui contribuent à favoriser entre autres l'athérosclérose

- Le système nerveux :

L'inflammaging est également impliqué dans le déclin cognitif et les maladies neurodégénératives. Il peut nuire aux neurones et contribuer à des maladies comme la MA en aggravant la perte des fonctions cognitives

- La fonction musculaire :

La sarcopénie, ou la perte de masse musculaire, est souvent associée à l'inflammaging. Les cytokines inflammatoires peuvent influencer le métabolisme musculaire et contribuer à la perte de force et d'endurance chez les personnes âgées.

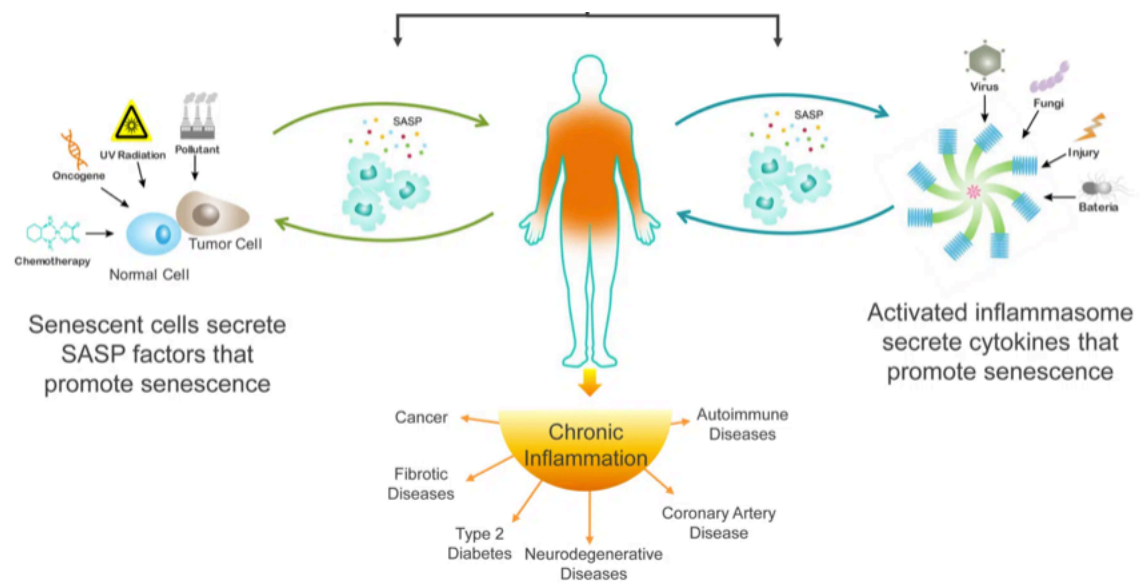


Figure 30: Inflammaging (53)

IV. PRÉVENTION ET PRISE EN CHARGE DE L'INFLAMMATION DE BAS GRADE

1. MODIFICATIONS DE L'ALIMENTATION

1.1. ALIMENTATION ANTI-INFLAMMATOIRE : EXEMPLE DU MODÈLE MÉDITERRANÉEN

1.1.1. Principes fondamentaux du modèle méditerranéen (54)

Chaque nutriment et chaque acide aminé dépendent les uns des autres pour être assimilés et utilisés efficacement par notre corps. Cela crée une interaction harmonieuse, semblable à un ballet, où chaque élément contribue à un tout.

Le bassin méditerranéen est le berceau de nombreuses cultures et de la civilisation occidentale. Les populations de cette région affichent une espérance de vie parmi les plus élevées au monde, avec des conditions de santé remarquables. Cette approche nutritionnelle ne fait pas référence à un "régime" au sens strict, car ce terme a une connotation négative, il est préférable de parler de "modèle alimentaire".

L'objectif ici est l'améliorer l'état de santé à travers une alimentation adaptée, la priorité n'est pas directement la perte de poids comme le veut la plupart des régimes classiques. Le modèle méditerranéen se veut un standard de référence, accessible à tous et durable dans le temps, évitant ainsi les déséquilibres. Ce modèle est validé par la communauté scientifique internationale, et s'inscrit également dans le patrimoine mondial. Il est même inscrit au patrimoine culturel immatériel de l'UNESCO comme un « ensemble de savoir-faire, connaissances, pratique et traditions ». t

1.1.2. Les végétaux

Les végétaux ont une place centrale dans l'alimentation, ce sont les piliers de ce modèle. Ils constituent un apport important en nutriments, en micronutriments, en fibres, en eau et surtout en polyphénol dont nous verrons le rôle anti-inflammatoire plus tard. Que ce soit pour les fruits ou les légumes il est essentiel de les consommer de saison afin d'en tirer le meilleur potentiel nutritionnel possible.

Les fruits constituent une source riche de fructose, mais sont à consommer, malgré tout de manière raisonnable car leur teneur en glucides reste élevée. Les raisins, les figues et les dattes sont au cœur du modèle méditerranéen notamment connu pour leur richesse en polyphénols.

Les légumes peuvent être apportés de manière quotidienne et en abondance. Le modèle méditerranéen met également l'accent sur la préparation de ces légumes, en privilégiant les épices, les herbes aromatiques et l'huile d'olive, au détriment du sel. Par exemple, la coriandre, le romarin, le curcuma ou le thym apportent des bienfaits anti-inflammatoire et antioxydants remarquables.

Parmi les végétaux on compte également les légumineuses, riches en fibres, dont l'intérêt est connu pour le microbiote, ainsi qu'en protéines, ce qui permet ainsi de diminuer la consommation de viande, sans risquer des carences. Elles permettent également d'accélérer la sensation de satiété, permettant ainsi de limiter la frustration, souvent difficile à gérer dans les autres régimes restrictifs. Un apport de 30 à 45g de fibres (55) par jour est recommandé pour en tirer tous les bénéfices ; elles participent entre autres, à la production d'AGCC, permettant ainsi de soutenir la santé intestinale, et ont un rôle majeur dans la modulation de la glycémie et la réduction des niveaux de cholestérol. L'idéal est d'en consommer trois fois dans une semaine. La diversité des légumes est essentielle, permettant aux nutriments contenus dans les végétaux d'agir en synergie, à l'inverse des aliments ultra-transformés. L'alimentation saine peut être résumée par la règle des 3V : « Végétaux, Vrais, Variés ». (56)

1.1.3. Les céréales

L'apport de céréales est également primordial, le modèle méditerranéen met souvent en lumière le pain, dont la consommation peut être quotidienne, mais pas n'importe lequel. Il est préférable de privilégier un pain complet, plus riche en fibres ou au levain. Les céréales sont également riches en vitamines du groupe B et en minéraux comme le magnésium.

1.1.4. Les graisses

Les graisses constituent également un point important de ce modèle. Dans les modèles occidentaux actuels, la consommation de graisses industrielles et saturées est en constante

augmentation. Pourtant ce sont les matières grasses insaturés et polyinsaturés qu'il faut privilégier dans ce régime. La vedette de cette catégorie, c'est l'huile d'olive, extrêmement riche en polyphénols. On retrouve également l'huile de colza, connue pour sa teneur en oméga-3. L'objectif de l'apport en huile végétale et d'équilibrer le ratio entre les omégas 6 et les omégas-3 et de le faire diminuer pour tendre vers un effet anti-inflammatoire de notre alimentation. Le but est donc d'augmenter l'apport en omégas-3, dont nous avons vu l'intérêt dans la réduction de l'inflammation et son rôle dans la prévention des maladies cardiovasculaire, en opposition avec les régimes occidentaux actuels qui favorisent un état inflammatoire, par la surconsommation d'aliments transformés.

Il faut compter à peu près un litre d'huile de colza par mois et l'idéal est d'alterner entre toutes les variétés d'huile pour en tirer tous les bénéfices possibles.

Les fruits à coques, appelés oléagineux, comme la noix ou l'amande ainsi que les graines oléagineuses comme le sésame ou le tournesol constituent également un apport riche en oligoéléments ainsi qu'un lipide. Ce sont des « bons gras » qui doivent également être apportés tous les jours.

1.1.5. Les produits animaliers

L'apport en produits animaliers est aussi intégré dans ce modèle mais la consommation est beaucoup plus modérée que pour les végétaux. On privilégie particulièrement la viande blanche, comme le poulet ou la dinde, riche en omégas-3 et protéines, dont la consommation peut être hebdomadaire. L'apport de viande rouge doit se limiter à une fois par semaine et la charcuterie, environ une fois par mois. Les œufs constituent une source riche d'omégas-3, ainsi que de protéines. Concernant le poisson, son apport est grandement recommandé, il apporte des omégas-3 dont les EPA et le DHA ainsi que des micronutriments indispensables comme l'iode, le sélénium, un puissant antioxydant, le zinc et le calcium.

1.1.6. Les produits laitiers

L'apport en produits laitiers doit être intelligent, leurs apports nutritionnels sont intéressants (calcium, oligo-éléments...) mais parfois moins bon qu'ils n'en paraissent. Le fromage, riche en graisses, doit être limité. Il est préférable de consommer des produits laitiers à base de lait de chèvre ou de brebis, et de privilégier des formes fermentées comme les yaourts. Un des pièges des produits laitiers est la teneur en sel et en sucre ajouté qu'il faut étudier systématiquement. De plus, les produits laitiers fermentés comme le yaourt ou le kéfir, soutiennent la santé intestinale, ils constituent un apport naturel de probiotique. Le régime

méditerranéen joue un vrai rôle dans le maintien de la diversité du microbiote, grâce aux produits laitiers qui agissent en synergie avec les prébiotiques contenus dans les fibres.

1.1.7. Conclusion sur le régime méditerranéen (figure 32)

Le principe du modèle méditerranéen repose sur l'absence de restriction de ce fait le sucre peut être consommé à raison d'une fois par semaine il est préférable de limiter le sucre industriel aux dépens des « bons sucres » comme ceux apportés par les fruits.

L'apport hydrique est aussi un élément clé de ce modèle, qui doit être suffisant et intégré à chaque repas. Concernant les boissons, ce modèle a inclus aussi un alcool, connu pour sa richesse en polyphénols, il s'agit du vin rouge mais il doit également être consommé avec modération, et indiqué uniquement chez des patients qui ne sont pas malades.

On soulignera seulement deux éléments qui sont à fuir si ce n'est à bannir, ce sont les alcools forts ainsi que les sodas, dont l'intérêt nutritionnel est inexistant. Une autre catégorie de produits, dont le faible intérêt nutritionnel implique également une restriction, ce sont les produits ultra-transformés, c'est-à-dire les produits industriels fabriqués à partir d'ingrédients modifiés et enrichis en additifs, comme des colorants, des arômes ou des émulsifiants, conçus pour altérer leur goût, leur texture ou leur durée de conservation. C'est le cas des sodas, des céréales du petit-déjeuner, des biscuits, de la charcuterie industrielles...

La diversité est le mot clé d'un régime alimentaire sain, chaque nutriment et chaque acide aminé dépendent les uns des autres pour être assimilés et utilisés efficacement par notre corps. Chaque élément contribue à un tout. Les déficits en micronutriments tels que le zinc, le magnésium, le cuivre, le fer, la vitamine D, les antioxydants ou le sélénium sont également impliqués dans les états inflammatoires de bas grade. Le régime méditerranéen ne se limite pas à des choix alimentaires mais inclus un style de vie global.

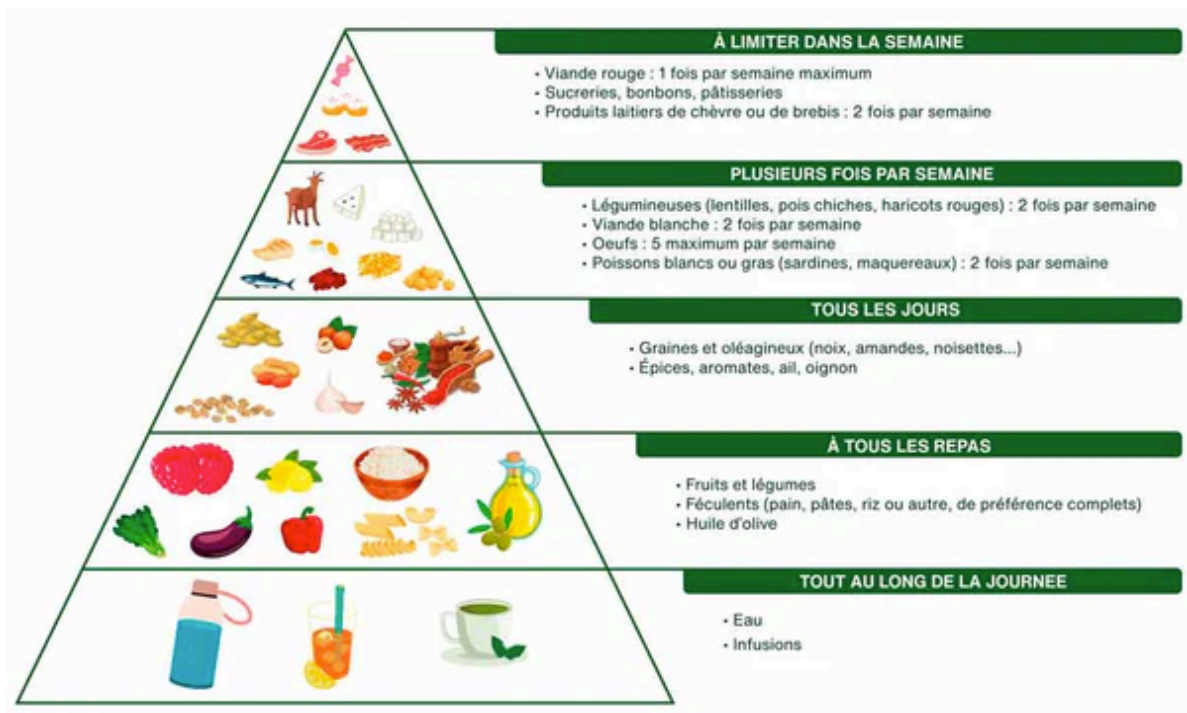


Figure 31: Résumé des bases du régime méditerranéen (57)

1.2.ALIMENTATION ANTI-INFLAMMATOIRE : EXEMPLE DU RÉGIME DASH (58)

Le régime DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) est un programme alimentaire conçu pour réduire l'hypertension artérielle et améliorer la santé cardiovasculaire, soutenu par de nombreuses études scientifiques.

Au même titre que le modèle méditerranéen, le régime DASH encourage la consommation de fruits et de légumes, surtout pour leurs richesses en potassium, ainsi qu'en fibres et antioxydants.

Il encourage également l'inclusion des produits laitiers faibles en matières grasses pour l'apport en calcium et protéines, qui sont bénéfique pour le maintien d'une pression artérielle correcte. Il intègre aussi les céréales complètes qui apportent fibres et minéraux essentiels, ainsi que les protéines dites maigres issus des viandes blanches, du poisson et des légumineuses.

En parallèle, il limite drastiquement l'apport en sel, il recommande entre 1 500 et 2 300 mg par jour, contre 5000mg dans le modèle méditerranéen. Ces deux modèles sont relativement similaires, la principale différence réside sur l'apporte en sodium.

Les bienfaits de ce régime sont connus pour la réduction de la pression artérielle : il peut l'abaisser grâce à un apport accru en nutriments qui favorisent la vasodilatation et l'équilibre des fluides. En abaissant l'hypertension et en améliorant le profil lipidique, le régime DASH

réduit les risques de maladies cardiovasculaires. De plus, grâce à sa faible densité énergétique et à sa richesse en fibres, il aide à maintenir un poids sain.

1.3.INTERÊT DE L'ALIMENTATION ANTI-INFLAMMATOIRE : EXEMPLE DE SON IMPACT DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (59)

Le régime méditerranéen se révèle particulièrement efficace pour atténuer la douleur liée à la polyarthrite rhumatoïde. En intégrant des aliments spécifiques, les patients ont remarqué des réductions significatives de leur niveau de douleur. Une méta-analyse a démontré que ceux qui suivent ce régime anti-inflammatoire rapportent une diminution de la douleur mesurée sur une échelle analogique visuelle, avec une réduction moyenne de 9.22 millimètres.

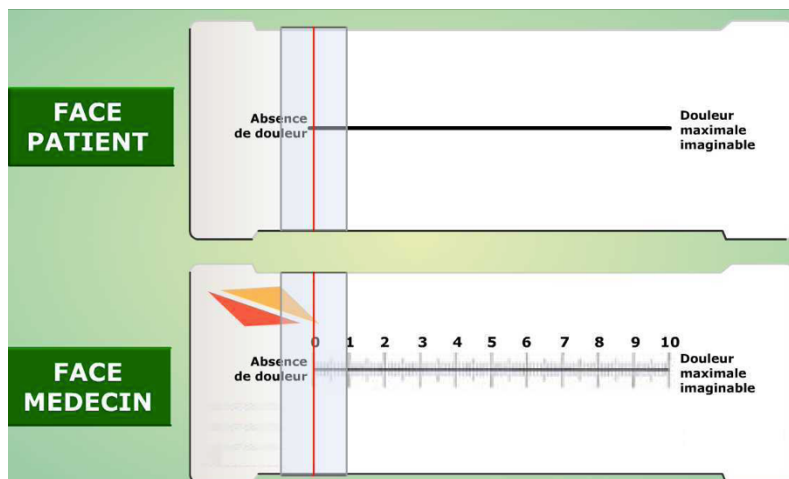


Figure 32: Exemple d'échelle analogique visuelle de la douleur (60)

D'autres recherches, comme celles de Sköldstam (61), ont montré que l'adoption du régime méditerranéen sur une période de 12 semaines entraîne des améliorations significatives des marqueurs inflammatoires. Les niveaux de CRP ont été réduits, suggérant une diminution de l'activité inflammatoire. Cela montre comment les choix alimentaires dans ce régime peuvent affecter positivement les maladies inflammatoires.

L'effet anti-inflammatoire du régime méditerranéen ne provient pas seulement des acides gras oméga-3 présents dans les poissons gras et l'huile d'olive, mais aussi de la combinaison d'antioxydants et de polyphénols des fruits et légumes. Cette synergie aide à moduler les voies inflammatoires et à soulager les symptômes de la PR, offrant une méthode naturelle et holistique de gestion de cette maladie.

Il est important de souligner que les avantages du régime méditerranéen vont au-delà de la simple réduction de la douleur, engendrant également des améliorations dans divers aspects fonctionnels de la santé des patients.

Les résultats des questionnaires d'évaluation de la santé, tels que l'HAQ (Health Assessment Questionnaire), indiquent des améliorations significatives chez ceux qui suivent ce régime. Ces questionnaires évaluent la capacité des patients à réaliser des activités quotidiennes, soulignant ainsi une meilleure qualité de vie. La diminution du nombre d'articulations enflées témoigne aussi d'une réduction de l'inflammation, permettant aux patients de se sentir plus mobiles et moins limités par leur condition.

La perte de poids, souvent observée chez les patients adoptant ce régime, contribue également à réduire la pression exercée sur les articulations, ce qui peut alléger la douleur et améliorer la fonction. Une réduction de l'indice de masse corporelle (IMC) aide les patients à mieux gérer leurs symptômes et à améliorer leur état de santé général. Ce lien entre le poids et l'inflammation articulaire est crucial, car même une légère perte de poids peut avoir un impact significatif sur la douleur et la fonction des articulations.

En intégrant des habitudes alimentaires saines, les régimes anti-inflammatoires favorisent non seulement le bien-être physique, mais également des bénéfices psychologiques, contribuant à une meilleure gestion du stress et à une qualité de vie améliorée, des facteurs souvent négligés dans le traitement de la PR.

2. ARRÊT DES TOXIQUES

2.1.ALCOOL (62,63)

L'OMS définit l'alcoolisme chronique par le terme « alcoolodépendance », encadrant à la fois le caractère addictif de l'alcool, et le comparatif à toutes autres sources d'addiction. D'après les autorités françaises, il n'existe aucune consommation d'alcool qui ne soit pas sans risque. On estime qu'en France, il y a 3,5 millions de français qui ont une consommation excessive d'alcool.

La consommation chronique d'alcool est un facteur de risque majeur pour le développement de l'inflammation systémique de bas grade. Cette condition est associée à divers troubles de santé notamment les maladies hépatiques, des problèmes cardiovasculaires et des troubles neurologiques. Le microbiote intestinal est largement impliqué dans ces processus.

2.1.1. L'impact de l'alcool sur la perméabilité intestinale (Figure 34)

La consommation régulière d'alcool nuit à la structure de la barrière intestinale, ce qui entraîne une défaillance des jonctions serrées entre les cellules épithéliales. Cette défaillance accroît la perméabilité de l'intestin, permettant aux substances indésirables, comme les LPS, de pénétrer dans le sang.

L'augmentation de la perméabilité intestinale favorise la translocation des bactéries et de leurs produits vers la circulation sanguine. Les LPS, en particulier, sont des molécules problématiques car elles peuvent induire une réponse immunitaire systémique, exacerbant l'inflammation. La translocation de ces LPS induit l'activation de récepteur de reconnaissance de motifs PRR. Les LPS se lient au TLR, stimulant les cellules immunitaires à produire davantage de cytokines pro-inflammatoires. Cette activation de TLR est essentielle dans la médiation de la réponse inflammatoire induite par l'alcool, entraînant ainsi une cascade de signalisation, notamment l'activation de la voie du NF- κ B.

La consommation d'alcool perturbe également l'équilibre du microbiote intestinal, favorisant une dysbiose qui entraîne une prédominance de bactéries pathogène aux dépens des bactéries bénéfiques comme les *Bifidobacterium* et les *Lactobacillus*. Cette situation contribue à l'inflammation et à des dysfonctionnements métaboliques de l'intestin.

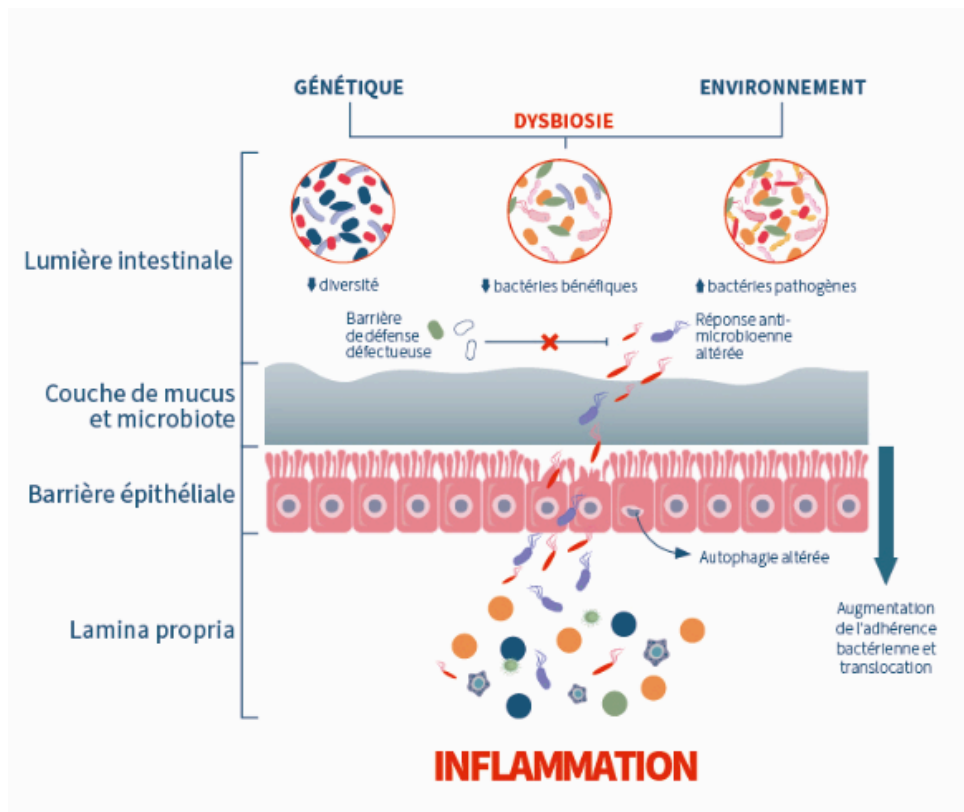


Figure 34: Translocation de LPS à travers la barrière intestinale(64)

2.1.2. Impact de l'alcool sur la santé hépatique

L'une des principales victimes de cette perméabilité intestinale est le foie. En effet, il existe un lien très étroit entre l'intégrité de la barrière intestinale et l'état du tissu hépatique. Il existe un système de communication entre l'intestin et le foie, il est appelé l'axe intestin-foie (Figure 35). Il relie ces deux organes par la circulation porte hépatique. Ce lien est crucial pour la régulation métabolique et l'immunité, et il est particulièrement pertinent dans le développement de maladies telles que la stéatose hépatique non alcoolique. Environ deux tiers du sang qui arrive au foie proviennent de l'intestin par la veine porte. Ce mécanisme permet au foie de traiter les nutriments et les métabolites dérivés de l'alimentation. Cependant, lorsque la diffusion de LPS est trop importante, à cause de l'état de la barrière intestinale, le foie se retrouve submergé par ces endotoxines. La liaison des LPS au TLR entraîne l'activation des macrophages hépatiques, appelé cellules de Kupffer, ainsi que la production de $\text{TNF-}\alpha$ et IL-6 . L'inflammation persistante qui en résulte peut conduire à des maladies hépatiques.

En outre cette inflammation chronique favorise la fibrose hépatique augmentant le risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

La consommation d'alcool génère également des espèces réactives de l'oxygène (ROS) exacerbant le stress oxydatif dans le foie. Ce stress, couplé à l'inflammation, cause des lésions cellulaires aggravant l'impact de l'alcool sur la santé hépatique.

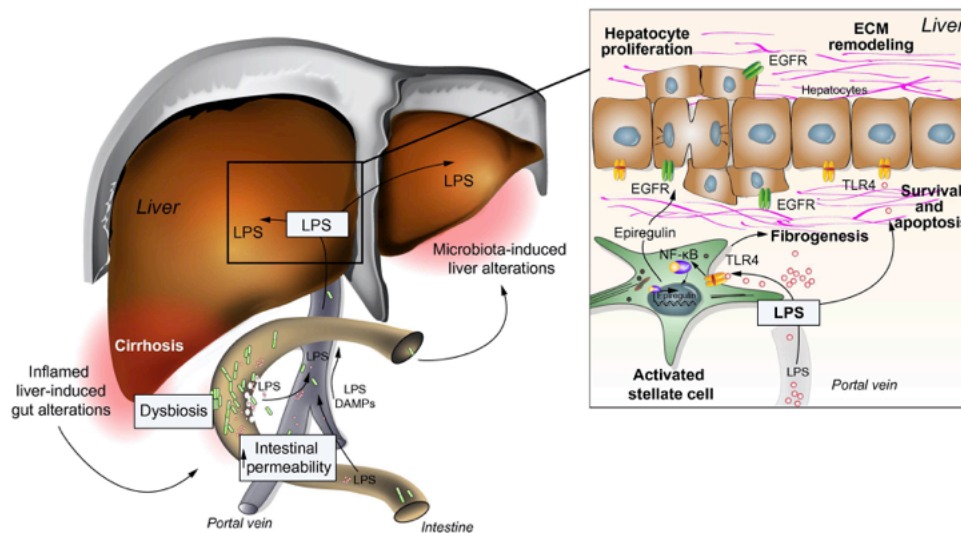


Figure 35: Axe foie-intestin(65)

2.1.3. Impact de l'alcool sur les troubles neurocognitifs (63)

Les changements induits par l'alcool dans la perméabilité intestinale et l'inflammation systémique peuvent également nuire à la barrière hématoencéphalique. Cela permet aux cytokines et autres toxines d'entrer dans le système nerveux central, entraînant des troubles neurologiques. La consommation excessive d'alcool est liée à des déficits cognitifs incluant des problèmes de mémoire, d'attention et de concentration. Ces troubles sont souvent le résultat d'une inflammation cérébrale provoquée par l'exposition à des métabolites bactériens et à des cytokines pro-inflammatoires. Les produits issus du microbiote, tels que les AGCC, peuvent avoir un impact sur la fonction cérébrale. Un déséquilibre dans le microbiote entraîne une production altérée de ces métabolites aggravant ainsi les troubles cognitifs.

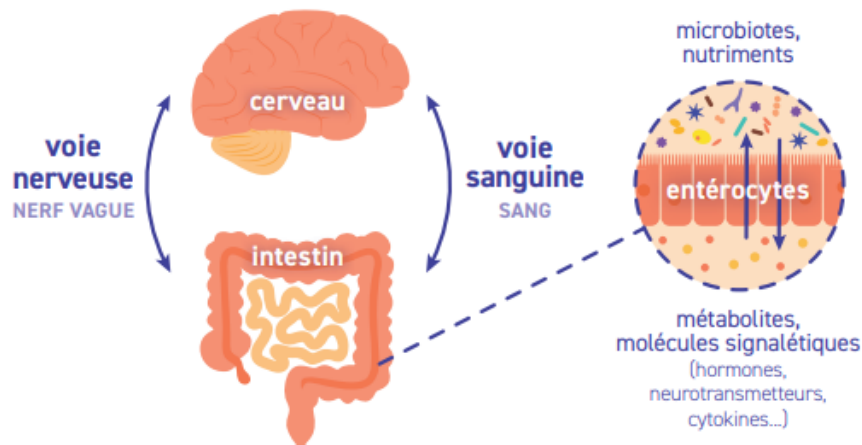


Figure 36: Axe intestin-cerveau(66)

2.2.LE TABAC (67)

Le tabagisme est une cause importante d'inflammation persistante, favorisant diverses maladies chroniques. Les composés toxiques présents dans la fumée de cigarette, tels que les espèces ROS, jouent un rôle clé dans le processus inflammatoire durable.

Les ROS générés par la fumée de cigarette causent des lésions moléculaires aux cellules, oxydant leurs composants essentiels. Ces lésions déclenchent des réponses inflammatoires et perturbent les processus cellulaires. Il y a ensuite une activation des voies inflammatoires par les DAMPs libérés à cause des dommages cellulaires, qui stimulent des voies de signalisation, ce qui conduit à une production accrue de cytokines inflammatoires.

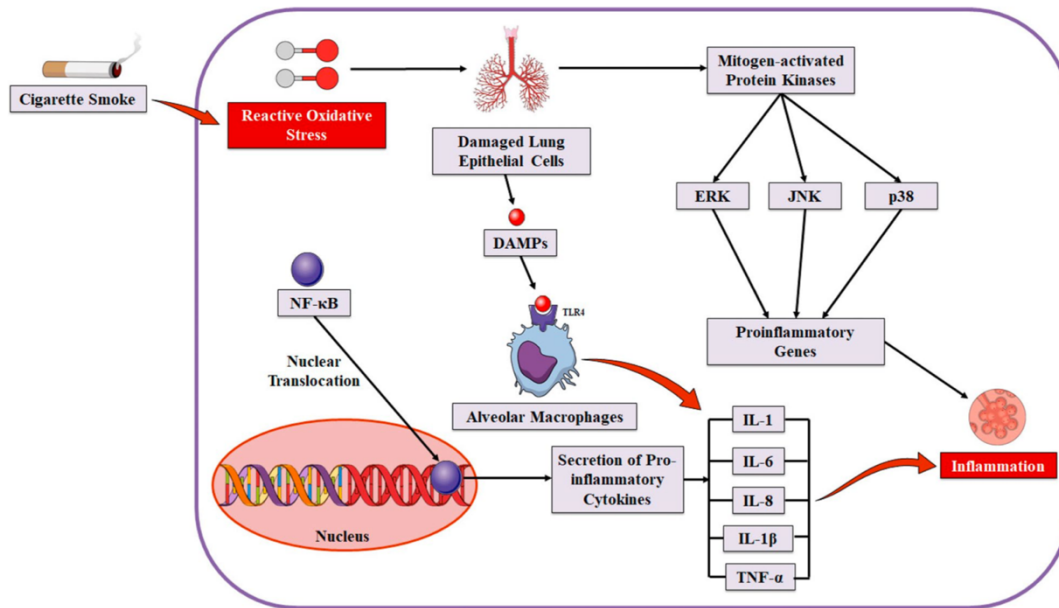


Figure 37 : Impact du tabac sur les mécanismes inflammatoires

2.2.1. Le rôle essentiel des récepteurs RAGE dans l'inflammation liée au tabagisme

Les récepteurs RAGE (Figure 38) ou Receptor for Advanced Glycation end-Product sont des récepteurs qui réagissent fortement au stress oxydatif. Quand ils sont activés par les produits de fin de glycation des protéines (AGEs) ou des ROS, ils déclenchent une cascade inflammatoire. Les AGEs et d'autres composants de la fumée, se lient aux récepteurs RAGE sur des cellules immunitaires et endothéliales, entraînant une production constante de cytokines inflammatoires et une inflammation systémique durable. C'est un cercle vicieux qui est auto-entretenu. Cette activation crée un cycle où l'inflammation favorise la production de ROS qui à leur tour réactive RAGE, renforçant ainsi l'état inflammatoire ce processus est particulièrement intense dans les poumons contribuant aux lésions pulmonaires.

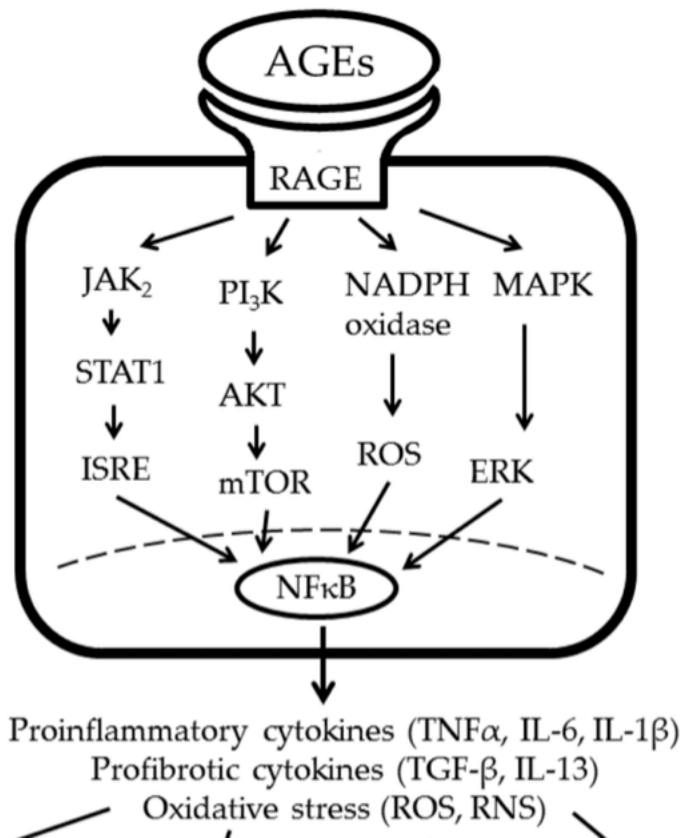


Figure 38: Interaction en AGEs et le récepteur RAGE (68)

2.2.2. Effet inflammatoire des rages sur les systèmes pulmonaires et cardiovasculaires

L'inflammation liée au RAGE (67) dans les poumons entraîne une destruction des tissus alvéolaires, contribuant à des maladies inflammatoires comme la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les macrophages libèrent des enzymes qui dégradent le tissu pulmonaire entraînant une perte de la fonction respiratoire.

L'inflammation des RAGE endommage tissu comme l'endothélium des vaisseaux sanguins, réduisant la disponibilité du monoxyde d'azote et facilitant la formation de plaques d'athérome, augmentant les risques d'athérosclérose et de thrombose.

Bien que des traitements spécifiques puissent atténuer l'inflammation, l'arrêt du tabac reste le moyen le plus efficace de prévenir l'activation des rages et leurs effets sur le long terme

3. INTERÊT PARTICULIER DE CERTAINS NUTRIMENTS

3.1.OMEGA-3 (69)

Les omégas-3 sont des acides gras polyinsaturés. Ce sont des acides gras essentiels, ce qui signifie que le corps humain ne peut pas les synthétiser et qu'ils doivent donc être obtenus par l'alimentation. Les principaux types d'omégas-3 incluent l'acide alpha-linolénique (ALA) que l'on retrouve dans les huiles végétales, les graines de lin et les noix. L'ALA est un précurseur des autres omégas-3 : l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). Ils sont principalement présents dans les poissons gras.

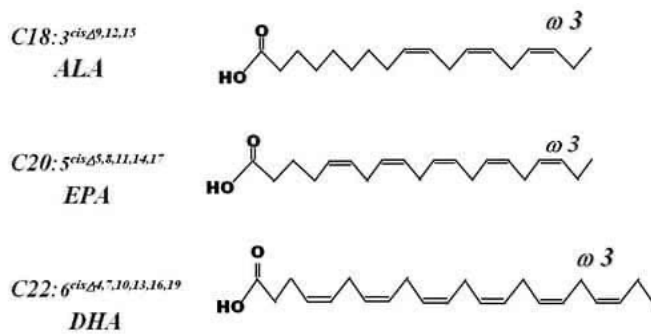


Figure 39: Structure chimique des omégas-3 (70)

Ces acides gras sont dérivés de l'ALA par des processus enzymatiques mais leur conversion reste limitée (moins de 5% pour l'EPA et 1% pour le DHA).

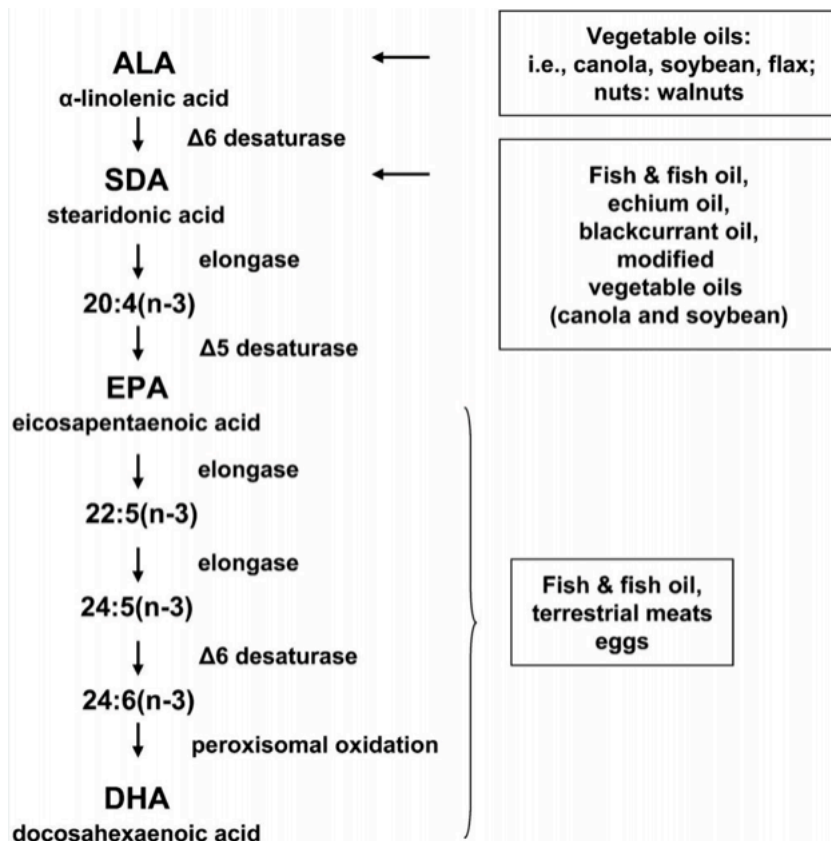


Figure 40: Métabolisme des omégas-3 (71)

3.1.1. Propriété anti-inflammatoire (69)

Les omégas-3 exercent des effets anti-inflammatoires puissants par plusieurs mécanismes complexes :

- Inhibition des cytokines pro-inflammatoires :

Les omégas-3 sont capables de réduire la production de cytokines pro-inflammatoires. Lorsqu'ils sont apportés en quantité suffisante, les omégas-3 permettent de réduire la polarisation des macrophages de type 1 (M1) pro-inflammatoire, favorisant ainsi le phénotype M2 dont l'activité est anti-inflammatoire. Ce processus permet alors de limiter l'inflammation des tissus.

- Régulation des voies de signalisation :

Les omégas-3 ont la capacité d'influencer certains chemins de signalisation intracellulaires tels que ceux des voies du NF-kB qui, lorsqu'elles sont activées, favorisent l'inflammation. Au

contraire, l'EPA et le DHA peuvent inhiber cette voie réduisant ainsi l'expression des gènes pro-inflammatoires.

3.1.2. Modulation de la synthèse des eicosanoïdes

Il existe une compétition enzymatique entre les omégas-3 et les omégas-6 (Figure 36). Ils utilisent les mêmes enzymes pour leur métabolisme notamment la cyclo-oxygénase et la lipoxygénase. Les omégas-3 sont métabolisés par ces enzymes en résolvines, protectines et marésines dont nous verrons l'intérêt anti-inflammatoire plus tard, alors que les omégas-6 sont transformés en prostaglandines et leucotriènes, issu de l'acide arachidonique, ce sont des médiateurs de l'inflammation. (Figure 41)

En augmentant l'apport en omégas-3, leurs métabolites deviennent plus nombreux et permettent de ralentir le métabolisme des omégas-6.

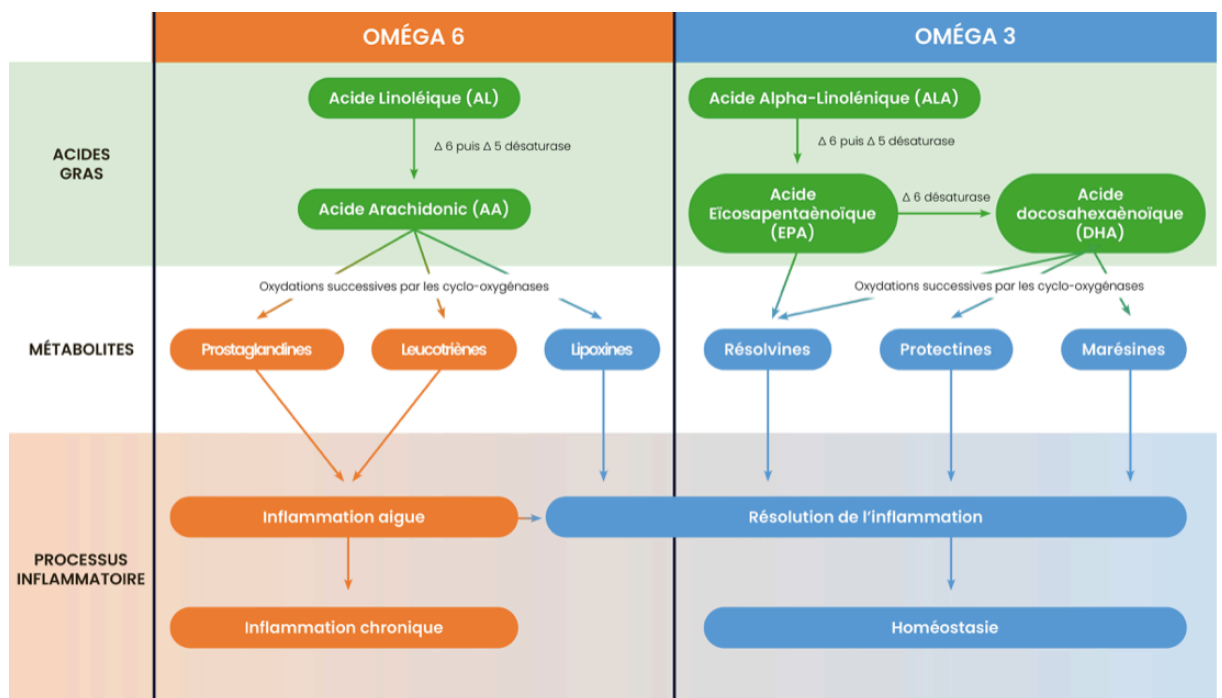


Figure 41: La compétition enzymatique entre les omégas-3 et les omégas-6 (72)

La conversion de les EPA et des DHA par les cyclo-oxygénase permettent la production de médiateurs lipidiques qui facilitent la résolution de l'inflammation. Ces médiateurs sont les résolvines et les protectines. Elles jouent un rôle crucial dans le retour à l'homéostasie en signalant aux cellules immunitaires de cesser la réponse inflammatoire et de débiter le processus de guérison.

3.1.3. Influence sur les cellules immunitaires

En plus de leurs actions sur la polarisation des macrophages vu précédemment, les omégas-3 permettent la régulation des lymphocytes T. Les omégas-3 influencent la différenciation des lymphocytes T CD4+ en sous-types spécifiques. Par exemple, ils limitent la différenciation en lymphocytes Th1 et Th17, qui est associée à des réponses inflammatoires exacerbées. De plus, l'EPA et de DHA permettent de favoriser la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes T régulateurs (Tregs), dont nous avons déjà étudié l'intérêt.

3.1.4. Réduction de l'inflammation de bas grade

En outre les omégas-3 jouent un rôle crucial dans la régulation de l'inflammation de bas grade, ils permettent une modulation immunologique. Cette inflammation persistante peut être aggravée par un régime alimentaire riche en acides gras omégas-6 et surtout en aliments transformés. La diète moderne est souvent déséquilibrée avec un rapport omégas-6/ omégas-3 pouvant atteindre les 20 pour 1 voir 30 pour 1, le retour vers un rapport plus équilibré idéalement 4 est indispensable pour diminuer cet état inflammatoire chronique.

3.2.LES POLYPHÉNOLS (17) (73) (74)

3.2.1. Présentation des polyphénols (75)

Les polyphénols sont une vaste classe de composés organiques caractérisés par leur structure chimique contenant au moins un noyau aromatique et un ou plusieurs groupes hydroxyles. Ils se divisent en 2 principales catégories : les polyphénols flavonoïdes et les non-flavonoïdes. Ils sont pour la plupart hydrosolubles.



Figure 42 : Noyau aromatique

Les polyphénols sont des composés bioactifs présents dans de nombreux aliments d'origine végétale on les retrouve par exemple dans certains fruits (baies, raisins et cerises), dans certains légumes (épinards, oignons, et brocolis), dans certaines boissons (thé vert, café et

le vin rouge) et d'autres aliments tels que le chocolat noir et l'huile d'olive. Ils ont démontré des effets anti-inflammatoires significatifs puis qui pourraient aider à réguler l'inflammation de bas grade

3.2.2. Mécanismes d'action des polyphénols

○ Inhibition des cytokines pro-inflammatoires :

Les polyphénols agissent sur la synthèse des cytokines pro-inflammatoires telles que les TNF- α , l'IL-1 β et l'IL6, ils sont capables d'inhiber l'expression de ces cytokines dans divers types cellulaires notamment les macrophages et les cellules endothéliales. Des études ont montré une diminution des niveaux de cytokines dans le sérum indiquant donc une réduction de l'inflammation systémique

○ Inhibition de la voie NF-kB :

La voie du NF-kB dans le cytoplasme est régulée par un complexe protéique, notamment le IKB qui permet son activation ou sa répression. La dégradation de Ikb par phosphorylation puis par l'ubiquitination est responsable de la translocation de NF-kB dans le noyau et donc de son activation. Les polyphénols comme la quercétine ou le gallate d'épigallocatechine (GCC) ont montré leur capacité à empêcher la dégradation de l'inhibiteur IKB permettant ainsi de garder NF-kB inactif dans le cytoplasme.

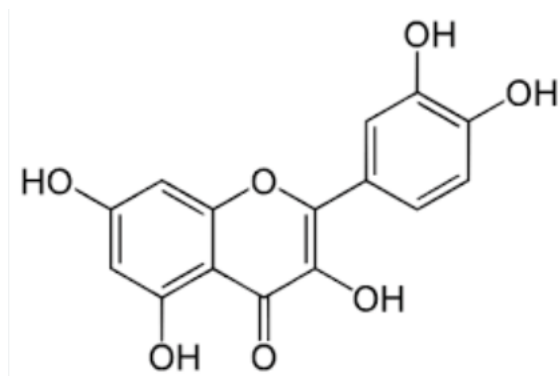


Figure 43 : Quercétine

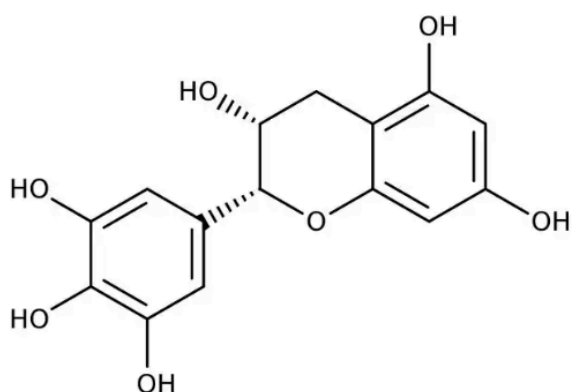


Figure 44 : Gallate d'épigallocatechine

- Modulation des enzymes pro-inflammatoires :

Les polyphénols sont capables d'inhiber des enzymes clés comme la COX et la LOX impliquées dans la synthèse des eicosanoïdes pro-inflammatoires.

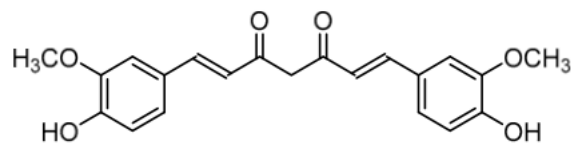
- Effet anti-inflammatoire :

Les polyphénols ont également des propriétés antioxydantes neutralisant les espèces réactives de l'oxygène qui contribuent à l'inflammation cette activité antioxydante renforce les défenses naturelles de l'organisme contre le stress oxydatif.

Les polyphénols représentent un outil promoteur dans la gestion de l'inflammation de bas grade grâce à leur capacité à moduler des réponses immunitaires et à inhiber des voies pro-inflammatoires.

3.3.LE CURCUMA (76)

La curcumine (Figure 45) est un polyphénol appartenant à la classe des diarylheptanoïdes, dérivé du rhizome de la plante *Curcuma longa*, communément appelée curcuma. Sa structure moléculaire est constituée d'un squelette à sept atomes de carbone, portant deux groupes phénoliques, ce qui lui confère des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires notables. Sa biodisponibilité est restreinte en raison de sa faible solubilité dans l'eau et de son métabolisme rapide au niveau hépatique. La curcumine attire un intérêt croissant dans la recherche en santé comme agent potentiel pour la prévention et le traitement de maladies chroniques, notamment les affections cardiovasculaires et inflammatoires.



Curcumin (CUR)

Figure 45 : Structure chimique de la curcumine, 1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -hepta-1,6-diene-3,5-dione

3.3.1. Mécanisme d'action

La curcumine permet l'inhibition de la voie du NF- κ B. Elle interrompt le processus en inhibant l'activité de l'I κ B kinase, l'enzyme chargée de la phosphorylation et de la dégradation de l'inhibiteur I κ B. En préservant I κ B, la curcumine empêche et NF- κ B de se déplacer vers le noyau et d'interagir avec l'ADN, réduisant ainsi l'expression des gènes pro-inflammatoires comme TNF- α et l'IL-6. De plus, elle permet la modulation de la production de cytokines pour inflammatoire. La curcumine diminue non seulement la production des cytokines pro-inflammatoires mais elle permet aussi d'augmenter celle des cytokines anti-inflammatoires comme IL-10. Cette modulation est essentielle pour rétablir un équilibre entre les réponses inflammatoires et anti inflammatoires.

Outre NF- κ B, la curcumine affecte d'autres voies de signalisation telles que la voie du Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK), qui joue un rôle crucial dans l'inflammation. En inhibant des enzymes comme ERK et JNK la curcumine réduit l'expression des gènes pro-inflammatoires et limite l'infiltration de cellules immunitaires dans les tissus. La curcumine agit également comme un antioxydant puissant permettant ainsi de neutraliser les ROS et les espèces réactives de l'azote, atténuant ainsi le stress oxydatif qui contribue à l'inflammation.

De plus, le composé actif du curcuma, stimule la voie de signalisation du Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), (Figure 46) responsable de l'induction des gènes antioxydants. Lorsque le Nrf2 est activé, il se lie à des éléments de réponse antioxydante ARE dans l'ADN, augmentant ainsi la synthèse d'enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (CAT), ce qui protège les cellules des dommages causés par le stress oxydatif et par conséquent de l'inflammation.

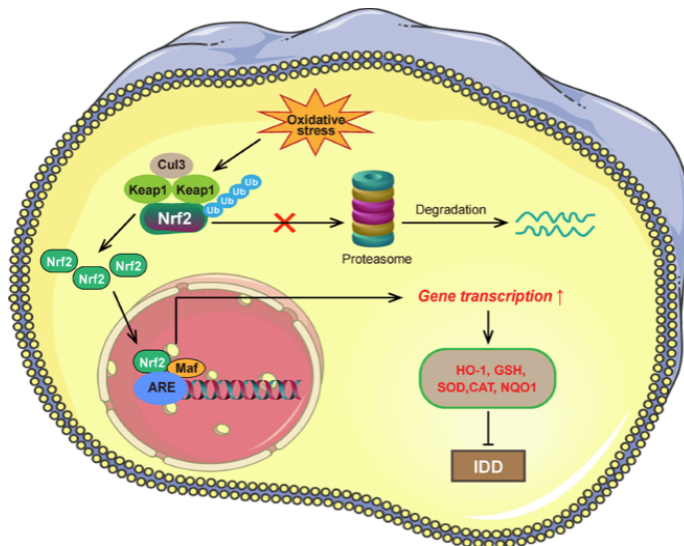


Figure 46: Mécanisme d'action du Nrf2 (77)

3.3.2. Effets sur les maladies inflammatoires

Des études ont montré que la curcumine est efficace pour atténuer les symptômes chez les patients souffrant d'arthrite. En inhibant les cytokines pro-inflammatoires et en régulant l'activité des cellules immunitaires, elles contribuent à réduire la douleur et l'inflammation au niveau des articulations.

De plus, elle joue un rôle dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Dans des affections telles que la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, la curcumine aide à diminuer l'inflammation de la muqueuse intestinale, ce qui est souvent lié à une amélioration des symptômes cliniques et à une augmentation accrue de la qualité de vie pour les patients.

Enfin, la capacité de la curcumine à inhiber les voies inflammatoires est pertinente dans le contexte de la cancérogenèse. En atténuant l'inflammation chronique, la curcumine pourrait potentiellement réduire le risque de développer certains types de cancers en particulier ceux associés à l'inflammation chronique comme le cancer colorectal, le cancer du pancréas ou encore de l'utérus et des ovaires.

3.3.3. Méta-analyses de l'effet de la curcumine sur différents marqueurs (78)

Une méta-analyse ayant été publiée dans la revue « Nutrients » explore les effets de la curcumine sur diverses maladies inflammatoires et métaboliques, en se basant sur les résultats

de méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. On souligne principalement les effets sur les marqueurs de l'inflammation, sur l'activité antioxydante et l'effet sur la glycémie.

- Marqueurs inflammatoires :

Les méta-analyses révèlent que la prise de curcumine peut entraîner une réduction significative des niveaux de protéines pro-inflammatoires, telles que la CRP, l'IL-6, le TNF- α et l'hsCRP. Les doses administrées dans les études varient généralement entre 50 mg/jour et 2000 mg/jour. Les résultats montrent que ces différents dosages peuvent efficacement réduire les niveaux des marqueurs inflammatoires. (Annexe 1) Ces observations indiquent que la curcumine pourrait jouer un rôle protecteur en diminuant l'inflammation de bas grade, un facteur clé dans la gestion des maladies inflammatoires chroniques

- Activité Antioxydante :

L'article aborde également les propriétés antioxydantes de la curcumine. Les méta-analyses suggèrent que la curcumine aide à réduire les niveaux de malondialdéhyde (MDA), un marqueur courant du stress oxydatif. De plus, il a été constaté que la curcumine augmente la capacité antioxydante totale ainsi que les niveaux d'enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase (SOD). Les dosages utilisés dans ces études oscillent entre 80 et 3000 mg/jour. Les résultats indiquent que même des doses relativement modestes peuvent avoir un impact significatif sur la réduction du stress oxydatif. (Annexe 2)

Ces données soulignent le potentiel de la curcumine pour protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres, renforçant ainsi son rôle dans l'atténuation de l'inflammation.

- Effet sur la Glycémie :

Concernant l'impact de la curcumine sur le contrôle de la glycémie, l'article souligne que la consommation de curcumine est corrélée à une diminution significative des niveaux de glucose sanguin. Les méta-analyses montrent que la curcumine contribue à abaisser le glucose à jeun et améliore la résistance à l'insuline. Les doses étudiées varient de 50 à 3000 mg/jour. A ces dosages, les niveaux de glucose dans le sang sont diminués ainsi que l'hémoglobine glyquée (HbA1c). (Annexe 3) Ces résultats suggèrent que la curcumine pourrait offrir des bénéfices chez les personnes atteintes de diabète de type 2.

Dans l'ensemble, cet article met en avant les effets potentiellement bénéfiques de la curcumine en tant que complément dans la lutte contre l'inflammation de bas grade et les pathologies qui en découlent, offrant ainsi des perspectives intéressantes pour la santé publique.

4. RESTAURATION DU MICROBIOTE

4.1. PRÉBIOTIQUES ET PROBIOTIQUES (79)

Les probiotiques se présentent comme des micro-organismes vivants, notamment issus des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, qui, lorsqu'ils sont pris en quantité suffisante, améliorent la santé intestinale de l'hôte. Ils influencent la flore intestinale en soutenant les bactéries bénéfiques et en produisant des métabolites importants comme les AGCC, qui jouent un rôle clé dans l'intégrité de la paroi intestinale et dans la régulation de l'inflammation.

Les prébiotiques, en revanche, sont des fibres alimentaires non digestibles (comme l'inuline et l'oligofructose) qui favorisent sélectivement la croissance de bactéries bénéfiques de l'intestin. En fermentant dans le tube digestif, les prébiotiques alimentent les probiotiques, stimulent la production d'AGCC et modulent les interactions entre le microbiote et le système immunitaire renforçant ainsi la stabilité du microbiote, et en diminuant l'inflammation de bas grade.

4.1.1. Rôle des probiotiques et des prébiotiques dans la gestion de la dysbiose

La dysbiose intestinale se manifeste par un déséquilibre microbien dans l'intestin souvent caractérisé par une augmentation de bactéries pathogènes et une diminution de la diversité microbienne. Ce déséquilibre favorise une augmentation de la perméabilité intestinale permettant au LPS et d'autres composés pro-inflammatoires issus de bactéries gram-négatifs de pénétrer dans le sang et de déclencher une inflammation chronique. Les probiotiques contribuent à la gestion de la dysbiose, en rétablissant l'équilibre du microbiote en limitant la prolifération de pathogènes et en renforçant les protéines jonctions serrées (comme les ZO-1 et les occludines) qui protègent la barrière intestinale. Les prébiotiques quant à eux fournissent un substrat pour les bactéries bénéfiques, ce qui favorise la production d'AGCC, notamment le butyrate, qui renforce les cellules épithéliales de l'intestin et aide à contrôler l'inflammation en activant des récepteurs tels que GPR43. Le récepteur GPR43 est un récepteur couplé aux protéines G principalement présent dans les cellules immunitaires (comme les polynucléaires

neutrophiles, les monocytes et certaines lymphocytes) ainsi que dans les cellules de l'épithélium intestinal. Quand le butyrate s'y fixe, cela déclenche une signalisation intracellulaire, via les protéines G, qui diminue la production d'AMPC en inhibant l'adénylate cyclase. Cette diminution régule directement certaines voies de signalisation pro-inflammatoires. De plus en activant GPR43, le butyrate influence également d'autres voies anti-inflammatoires, il stimule par exemple la voie NLRC3-TRAF 6, réduisant ainsi l'activité de NF-kB et donc la production de molécules pro-inflammatoires maintenant ainsi un état anti-inflammatoire dans l'intestin et diminuant les risques de maladies chroniques.

4.1.2. Exemple d'utilisation de probiotiques et de prébiotiques dans les maladies métaboliques inflammatoires.

Certaines souches de probiotiques et certains types de prébiotiques présentent des effets significatifs dans la réduction de la dysbiose et des troubles métaboliques :

- *Bifidobacterium lactis* et *Lactobacillus rhamnosus* :

Ces probiotiques favorisent la croissance d'*Akkermansia muciniphila*, une bactérie qui renforce la couche de mucus de l'intestin améliorant la sensibilité à l'insuline et réduisant l'inflammation, cela est particulièrement bénéfique pour la gestion de l'obésité et du diabète de type 2.

- Inuline et oligofructose :

En tant que prébiotiques, ils soutiennent la prolifération de *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* et augmentent la production de butyrate. L'inuline contribue également à réduire le ratio Firmicutes/Bacteroidetes, un marqueur associé à l'obésité, de l'ordre de 100/1 chez les sujets obèses contre 10/1 chez les sujets sains. De plus, l'inuline stimule la production de GLP-1, l'hormone clé de la régulation de la glycémie et l'appétit.

- *Lactobacillus plantarum* et *Bifidobacterium longum* :

Ces souches de probiotiques réduisent la production de LPS et renforcent les jonctions serrées de la barrière intestinale limitant ainsi la perméabilité et l'inflammation. *L. plantarum* aide aussi à réguler le métabolisme des lipides en réduisant les triglycérides et le cholestérol.

- Synbiotiques :

Des combinaisons de probiotiques et prébiotiques comme *B. lactis* et *L. paracasei* et l'inuline créent un environnement intestinal favorable, augmentant les bactéries bénéfiques et réduisant les bactéries nuisibles améliorant ainsi la santé intestinale et métabolique dans les cas d'obésité.

En résumé les probiotiques et les prébiotiques apportent des bénéfices complémentaires, pour améliorer la santé métabolique, en équilibrant la composition microbienne et en renforçant la barrière intestinale. En limitant la translocation des endotoxines et en modulant l'inflammation, ces micro-organismes sont des solutions prometteuses dans la gestion des maladies métaboliques et inflammatoire liées à la dysbiose intestinale.

4.2.LA GLUTAMINE

La glutamine, dont la formule chimique est $C_5H_{10}N_2O_3$ est un acide aminé. Sa structure chimique comprend un groupe carboxyle ($COOH$) et un groupe aminé (NH_2) attachés au carbone central, ainsi qu'une chaîne amide ($CONH_2$).

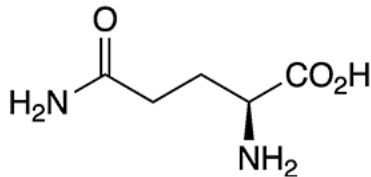


Figure 47 : L-glutamine

C'est un acide aminé non essentiel, car l'organisme peut le synthétiser. Toutefois, il peut devenir partiellement essentiel, dans certaines situations de stress métaboliques, où les besoins deviennent supérieurs à la capacité de production, ainsi, un apport externe devient indispensable.

4.2.1. Rôle de la glutamine dans la réparation de la barrière intestinale

La glutamine est essentielle pour les cellules de l'épithélium intestinal, appelé entérocyte, en leur fournissant l'énergie nécessaire à leur maintien et à leur régénération, surtout en situation de stress métabolique. Elle stimule également la production de protéines jonction serrée comme ZO-1 et les occludines. Cette stimulation est possible par le phénomène de glutaminolyse, la glutamine fournit du carbone et de l'azote, permettant la synthèse de macromolécule impliquées dans la prolifération cellulaire et la régénération de tissu. De plus, la glutaminolyse permet l'activation des voies de signalisation intracellulaire, notamment de l'enzyme ornithine décarboxylase, qui régule la production de polyamines. Ces polyamines jouent un rôle important dans la croissance et la stabilité des cellules épithéliales intestinales, contribuant ainsi au renforcement des ZO-1.

4.2.2. Effets anti-inflammatoires et réduction de l'inflammation de bas grade

La glutamine agit également sur l'inflammation en augmentant la production de glutathion, un antioxydant important, qui protège les cellules intestinales contre le stress oxydatif et limite les réponses inflammatoires excessives. Dans les cellules, la glutamine est convertie en glutamate par le phénomène de glutaminolyse. Ce glutamate est ensuite utilisé pour former le glutathion en se liant à la cystéine et à la glycine. La production de cet anti-oxydant permet de réguler la libération de cytokines pro-inflammatoires.

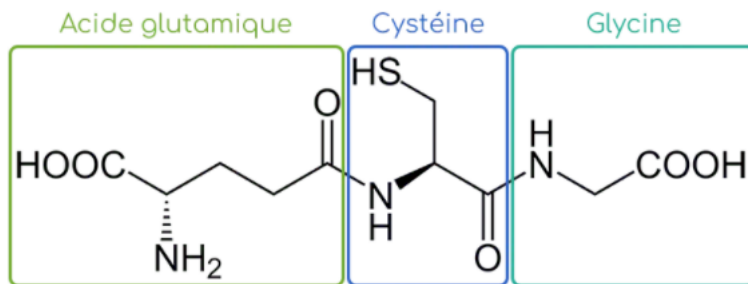


Figure 48: Glutathion (80)

Pour conclure la glutamine soutient la réparation de la barrière intestinale et régule l'inflammation de bas grade en renforçant les structures cellulaires, en favorisant la production de glutathion et en diminuant les cytokines inflammatoires. Cela en fait un complément précieux pour les troubles associés à une perméabilité intestinale accrue et à des inflammations chroniques.

5. GESTION DU STRESS

5.1.LES EFFETS DU CORTISOL (81)

Le cortisol (Figure 49) est un glucocorticoïde produit par les glandes surrénales en réponse au stress. La régulation du cortisol dépend du noyau supra chiasmatique qui contrôle le rythme circadien et active l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HPA), un système neuroendocrinien crucial pour gérer le stress et maintenir l'équilibre de l'organisme.

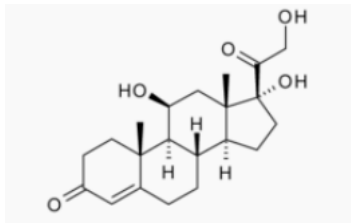


Figure 49 : Cortisol

5.1.1. Mécanismes de sécrétion et de régulation

En réponse au stress, l'hypothalamus libère l'hormone de libération de la corticotropine (CRH), ce qui pousse la glande pituitaire à sécréter l'hormone corticotrope (ACTH). Cette dernière stimule alors les glandes surrénales pour libérer du cortisol. Environ 5% du cortisol circule sous une forme biologiquement active, interagissant avec les récepteurs glucocorticoïdes et régulant l'activité de l'axe HPA via un mécanisme de rétro-inhibition.

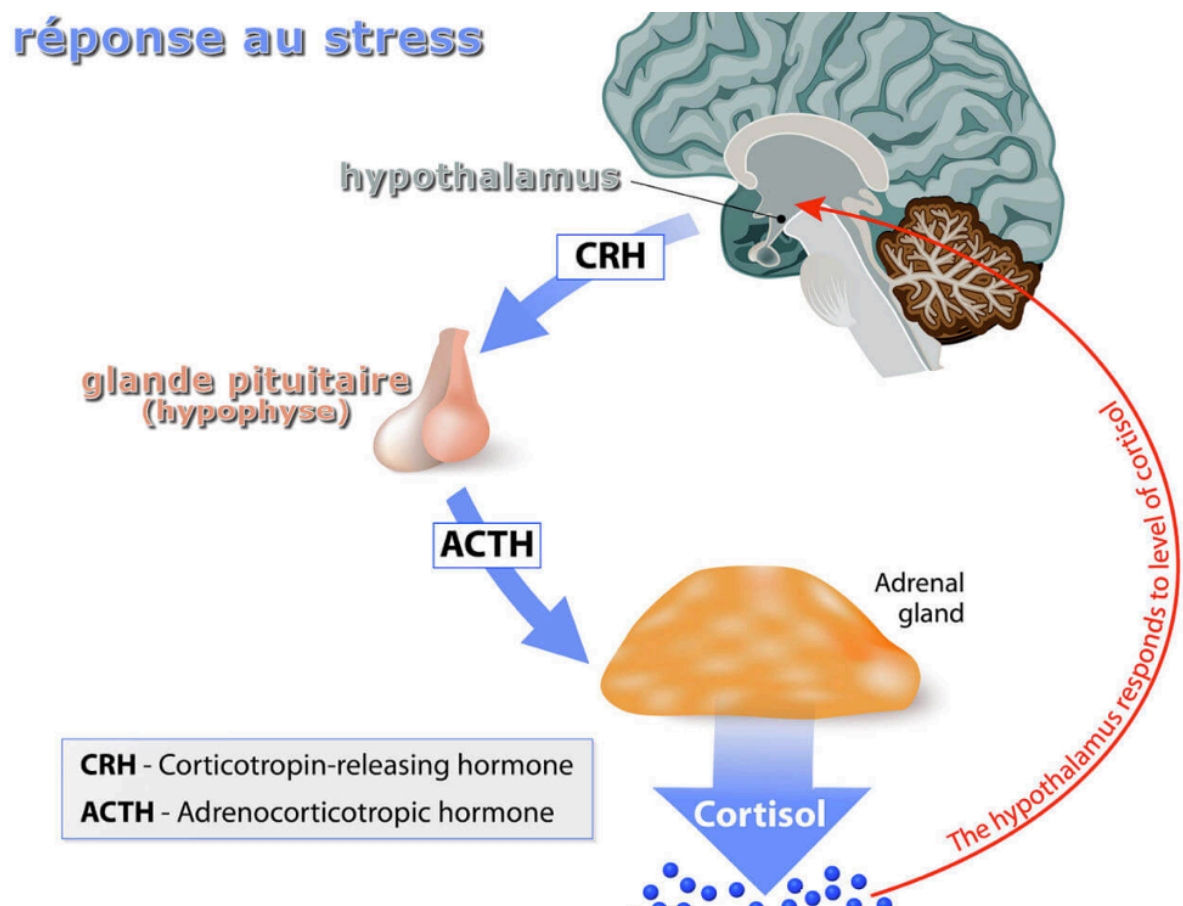


Figure 50: Réponse au stress (82)

Le cortisol est libéré de manière pulsative au cours de la journée, avec un pic de concentration le matin qui diminue progressivement pour atteindre son niveau le plus bas la

nuit. Ce modèle de sécrétion soutient des fonctions biologiques clés telles que l'éveil, la vigilance et l'énergie en début de journée, tout en facilitant le repos nocturne. Le rythme circadien agit comme une horloge interne orchestrant les processus biologiques selon un cycle de vingt-quatre heures. Lorsque le risque le rythme circadien du cortisol est perturbé, comme en cas de stress chronique, cela peut entraîner une dysrégulation de l'axe HPA. Cette perturbation modifie le schéma de libération du cortisol compromettant son efficacité à réguler les réponses inflammatoires et immunitaires.

5.1.2. Effets du cortisol sur le métabolisme et l'immunité

Le cortisol joue un rôle dans le métabolisme, favorisant la gluconéogenèse et augmentant la résistance à l'insuline, pour assurer un apport énergétique adéquat durant les périodes de stress. Il influence également la pression artérielle. En termes de fonction immunitaire, le cortisol agit comme un anti-inflammatoire naturel en réduisant la libération de cytokines pro-inflammatoires et en stimulant celle avec des effets anti-inflammatoires. Cependant sous l'effet d'un stress chronique, une résistance au cortisol peut se développer, diminuant ainsi son action anti-inflammatoire et augmentant l'inflammation, ce qui est associé à des troubles neurodégénératifs comme la maladie d'Alzheimer et parkinson.

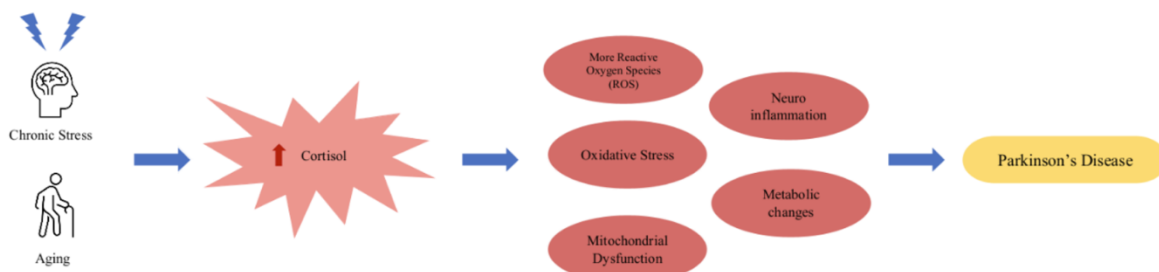


Figure 51: Effets du cortisol sur l'inflammation (81)

5.1.3. Déséquilibre lié au stress chronique (81)

Le stress chronique peut déséquilibrer le cortisol en perturbant l'axe HPA. Normalement, en réponse à un stress aigu, le cortisol est libéré temporairement et revient ensuite à des niveaux bas. Cependant, avec un stress prolongé, la libération de cortisol devient continue et perturbe le rythme circadien naturel. Le stress prolongé induit une hyperactivation de l'axe HPA, entraînant une sécrétion excessive de cortisone. Cette surproduction constante provoque un déséquilibre des récepteurs des glucocorticoïdes (GR) au niveau cellulaire. En conséquence, les cellules

immunitaires développent une résistance aux effets anti-inflammatoires du cortisol ce qui entraîne une accumulation de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β . Ce déséquilibre conduit alors à une inflammation chronique persistante et augmente le risque de maladies neurodégénératives.

En raison de la résistance au cortisol due à la désensibilisation des récepteurs GR, le corps devient moins réceptif aux signaux anti-inflammatoires aggravant l'état inflammatoire général et favorisant le développement de maladies liées au stress chronique.

5.1.4. Gestion du cortisol par les adaptogènes

Un adaptogène est une substance naturelle qui renforce la capacité de l'organisme à faire face aux stress physiques, chimique ou biologiques, tout en normalisant les fonctions physiologiques. C'est un concept introduit en 1947 par Nikolai LAZAREV (83), qui permet de mettre en avant la capacité de ces substances à restaurer l'équilibre du corps sans perturber ses fonctions normales.

○ Exemple de la Rhodiola Rosea : (83)

Communément appelée « racine dorée », c'est une plante vivace de la famille des Crassulacées, connue pour ses propriétés adaptogènes. Elle est utilisée depuis des siècles dans les médecines traditionnelles pour améliorer la résistance au stress, la fatigue et les performances physiques et mentales. Ses effets proviennent de ses composés bioactifs notamment les rosavines, le salidroside, les phénols et les flavonoïdes. La rhodiola permet de réguler le cortisol par différents mécanismes. Premièrement, elle permet la régulation de l'axe HPA, elle le module permettant ainsi de prévenir les pics excessifs de cortisol lors des réponses au stress, permettant de minimiser les effets indésirables de ce pic, comme l'épuisement ou les troubles émotionnel. De plus, la racine dorée joue sur la libération des neurotransmetteurs tels que la dopamine et la sérotonine, contribuant ainsi à limiter la production de cortisol et d'améliorer la résilience au stress.

Une étude a été menée, en 2009 (84), avec 60 patients, âgés de 20 à 55ans, autant d'homme que de femmes, tous présentant des symptômes de fatigue quotidienne et de stress prolongé. Pendant 28 jours, le premier groupe de 30 patients, a reçu 576mg de Rhodiola, et le groupe placebo a reçu des comprimés identiques sans principe actif. Le taux de cortisol salivaire au réveil a été dosé et marque une réduction significative chez le patient du premier groupe, la

courbe du cortisol était plus basse et moins variables. Cette étude soutient que l'utilisation de *Rhodiola* comme adaptogène est efficace.



Figure 52: *Rhodiola Rosea* (85)

- Exemple du *Cordyceps militaris* (86)

Le *Cordyceps militaris* est un champignon médicinal (Figure 53) largement utilisé dans les pratiques traditionnelles asiatiques. Il est reconnu pour ses nombreux bienfaits, qui découlent de sa composition chimique riche en bioactifs comme le cordycepin, les polysaccharides et des antioxydants comme l'ergothionéine. Ces substances lui confèrent des propriétés variées, notamment immunomodulatrices. De plus, ce champignon est une source importante de vitamines et minéraux essentiels (vitamines A, B et E, sélénium, potassium et magnésium). Son pouvoir adaptogène repose notamment sur sa capacité à réduire l'inflammation chronique, souvent exacerbée par des niveaux de cortisol élevé dans des situations de stress prolongé. Le *Cordyceps* réduit l'activité des médiateurs inflammatoires. De plus, le *Cordyceps* permet d'optimiser l'énergie, en augmentant les niveaux d'ATP et d'oxyde nitrique. Et enfin, grâce à sa teneur élevée en antioxydant, le *Cordyceps* atténue les effets du stress oxydatif dans les cellules, un phénomène qui est souvent aggravé par des niveaux élevés de cortisol.



Figure 53: *Cordyceps militaris* (87)

5.2.GESTION DU STRESS

5.2.1. Interventions psychologiques : Exemple de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) (88)

La TCC est une méthode psychothérapeutique qui repose sur l'idée que les pensées, émotions, et comportements sont liées en se renforçant mutuellement, influençant ainsi la façon dont une personne interprète et réagit aux événements. Créé initialement par Aaron Beck et Albert Ellis dans les années 1960 la TCC cherche à identifier et modifier les pensées négatives ou irrationnelles qui contribuent aux difficultés psychologiques. Son principe fondamental est que des croyances inadaptées ou des « schémas de pensée automatique », entretiennent des comportements et émotions problématiques. La TCC combine des méthodes cognitives comme la restructuration des pensées pour transformer les pensées négatives, et des techniques comportementales.

La TCC est particulièrement utile pour gérer le stress, car elle aide les individus à identifier et gérer leurs pensées stressantes de manière plus constructive. En travaillant sur les pensées automatiques et les comportements associés, la TCC aide à réduire la perception du stress en modifiant la manière dont une personne interprète ou réagit aux situations stressantes. Dans la gestion du stress, cette thérapie inclut souvent des techniques de relaxation et de pleine

conscience qui diminuent leur réponse psychologique au stress tout en améliorant les capacités émotionnelles et la résilience.

5.2.2. Exercices physique modéré

Les personnes qui pratiquent régulièrement une activité physique rapportent une amélioration de leur humeur, une réduction de la fatigue mentale et une plus grande capacité à faire face au stress. Chez des personnes souffrant de dépression légère à modérée, de difficultés de gestion de leur stress, l'exercice peut aussi être aussi efficace que certaines thérapies psychologiques, offrant une alternative ou un complément au traitement conventionnel.

On peut traduire l'efficacité par deux mécanismes distincts : les mécanismes psychologiques et les mécanismes physiologiques.

- Les mécanismes psychologiques :

L'exercice permet d'offrir un moment d'évasion par rapport aux pensées négatives ou stressantes ce qui contribue à améliorer l'humeur, il s'agit du principe de distraction. De plus, en atteignant des objectifs dans leurs pratiques sportives, les individus renforcent leur confiance en eux, ce qui peut les aider à mieux gérer l'anxiété ou le stress dans d'autres domaines, cela renforce l'estime de soi. Et enfin, progresser dans une activité physique procure un sentiment d'accomplissement et d'indépendance.

- Mécanismes physiologiques :

Le sport stimule la libération d'endorphines, qui agissent comme des analgésiques naturels et génère une sensation de bien-être aidant à diminuer le stress. L'exercice peut également améliorer la transmission de neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline, qui sont essentiels dans la régulation de l'humeur et la diminution des symptômes dépressifs et anxieux. Enfin la thermogenèse, c'est-à-dire l'élévation de la température corporelle, due à l'exercice, pourrait provoquer des modifications cérébrales qui ont un impact positif sur l'humeur.

5.2.3. Qualité du sommeil (89)

La qualité du sommeil a un effet direct sur la sécrétion de cortisol. Pendant le sommeil, en particulier lors des phases de sommeil profond, le cortisol diminue naturellement, permettant à l'organisme de se régénérer. Cette baisse nocturne de cortisol contribue à stabiliser la réponse au stress et à maintenir un équilibre hormonal. En revanche, un sommeil de mauvaise qualité, interrompu ou pauvre en sommeil profond, compromet cette régulation du cortisol. Des niveaux élevés de cortisol au réveil, souvent observés après un sommeil fragmenté, sont associés à une réponse au stress amplifiée et à une vulnérabilité émotionnelle accrue.

Un sommeil de bonne qualité joue un rôle clé dans la régulation du cortisol et, par extension, dans la gestion du stress. Un sommeil consolidé et réparateur maintient le cortisol à des niveaux normaux, renforçant la résilience émotionnelle face aux défis quotidiens. Les personnes qui bénéficient d'un bon sommeil gèrent mieux les situations stressantes, car leur corps réagit plus modérément au stress, avec moins de variations d'humeur ou de réactions émotionnelles intenses.

Une étude a été faite (89), incluant vingt-sept enfants âgés de 12 à 36 mois qui ont été observés pour analyser le lien entre la qualité de leur sommeil et leurs niveaux de cortisol. La qualité du sommeil a été mesurée avec des actigraphes, des dispositifs portés comme des montres qui suivent les mouvements corporels durant le sommeil.

Chaque enfant a porté cet appareil pendant trois nuits consécutives pour recueillir les indicateurs suivants : la durée du sommeil (de l'endormissement au réveil), le nombre de réveil de plus de cinq minutes, et l'efficacité du sommeil, correspondant à la proportion de temps où ils sont endormis par rapport à la durée totale au lit, qui représente un indicateur global de la qualité du sommeil.

Les niveaux de cortisol ont été déterminés par des échantillons de salive prélevés au coucher et au réveil, permettant de saisir les fluctuations naturelles du cortisol entre la nuit et le matin.

Les résultats indiquent que les enfants ayant un sommeil fragmenté présentaient des niveaux de cortisol plus élevés au réveil que ceux ayant eu un sommeil continu et stable. Cette augmentation de cortisol était corrélée avec des comportements d'intériorisation et une émotivité négative beaucoup plus forte. Les éducateurs ont particulièrement remarqué que ces enfants étaient plus réactifs au stress quotidien et rencontraient plus de difficultés émotionnelles.

V. CONCLUSION

L'inflammation de bas grade, bien que souvent silencieuse et dépourvue de signes cliniques évidents, est désormais reconnue comme un acteur central dans le développement et la progression de nombreuses maladies chroniques modernes. Cette thèse a permis d'explorer en profondeur les différentes dimensions de cette condition inflammatoire, en répondant aux objectifs fixés dès le départ.

Tout d'abord, les causes principales de l'inflammation de bas grade ont été identifiées, mettant en lumière le rôle de facteurs déclencheurs tels que les déséquilibres alimentaires, la sédentarité, le stress chronique, l'obésité et la dysbiose intestinale. De plus, l'impact des infections subcliniques et des micro-foyers infectieux sur le maintien de cette inflammation systémique a été clairement établi.

Les mécanismes biochimiques responsables de cette inflammation ont été élucidés, en mettant en évidence le rôle crucial des cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF- α , l'IL-6 et la protéine C-réactive ultrasensible (hsCRP). Ces molécules, au cœur des processus inflammatoires, expliquent la persistance de cette inflammation silencieuse et ses répercussions systémiques.

En ce qui concerne les conséquences à long terme, cette thèse a démontré comment l'inflammation de bas grade contribue à la progression des maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, l'obésité, le diabète de type 2 et les troubles psychiatriques. Elle a également mis en évidence son rôle dans les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, en établissant un lien entre les cytokines inflammatoires et le déclin cognitif.

Sur le plan pratique, des approches non médicamenteuses ont été proposées pour réduire cette inflammation, notamment par des modifications du mode de vie. L'importance d'une alimentation anti-inflammatoire, de l'activité physique régulière et de la gestion du stress a été soulignée, tandis que l'usage de compléments alimentaires tels que les probiotiques et les polyphénols ouvre des perspectives prometteuses.

Enfin, des stratégies de prévention et de diagnostic précoce ont été mises en avant, avec une attention particulière portée à l'intégration de biomarqueurs comme la hsCRP et les cytokines pro-inflammatoires dans les bilans de santé réguliers. Ces outils permettent d'identifier les individus à risque avant l'apparition de symptômes cliniques graves. La sensibilisation des professionnels de santé à l'importance de cette inflammation sous-diagnostiquée a également été proposée comme un levier essentiel pour améliorer sa gestion.

En résumé, cette thèse a atteint ses objectifs en apportant une contribution significative à la compréhension des mécanismes, des causes et des conséquences de l'inflammation de bas grade. Elle souligne l'importance d'une approche préventive et intégrative, axée sur le dépistage précoce et la modification des modes de vie, pour mieux gérer cette condition inflammatoire. À terme, cette approche pourrait freiner l'essor de nombreuses pathologies chroniques, réduisant ainsi la charge pour les systèmes de santé tout en améliorant la qualité et l'espérance de vie des populations.

RÉFÉRENCES

1. Schaerlig ME. Arrivée en force de la CRP ultrasensible, témoin de l'inflammation artérielle. *Med Hyg.* 30 août 2003
2. Item 185 - Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir Cartes | Quizlet [Internet]. [Cité 15 août 2024]. Disponible sur : <https://quizlet.com/fr-fr/fiches-de-memorisation/item-185-reaction-inflammatoire-aspects-biologiques-et-cliniques-conduite-a-tenir-743279255>
3. Sang normal : cytologie descriptive [Internet]. [Cité 15 août 2024]. Disponible sur : <http://www.cytologie-sanguine.com/html/sangnormal.php>
4. Brouzes C. Aspects cytologiques des Mastocytoses Systémiques. 2017 ;07.
5. Dreamstime [Internet]. [Cité 19 août 2024]. Macrophages Stock Illustrations, Vecteurs, & Clipart – (450 Stock Illustrations). Disponible sur : <https://fr.dreamstime.com/illustration/macrophages.html>
6. Noreen M, Shah MAA, Mall SM, Choudhary S, Hussain T, Ahmed I, et al. TLR4 polymorphisms and disease susceptibility. *Inflamm Res.* 1 mars 2012
7. Hayek S. Planet-Vie. 2020 [cité 19 août 2024]. Immunité innée antivirale et reconnaissance de motifs moléculaires étrangers. Disponible sur : <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-immunitaire/immunite-innee-antivirale-et-reconnaissance-de-motifs>
8. Les récepteurs de l'immunité innée (PRR) — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [Cité 21 août 2024]. Disponible sur : <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/immunite-innee-barrieres-naturelles-et-reaction-inflammatoire/declenchement-de-la-reponse-inflammatoire-role-des-recepteurs-de-l2019immunite-innee>
9. Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI. Chlamydia pneumoniae as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA.* 4 déc 2002
10. Mikhaylenko DS, Nemtsova MV, Bure IV, Kuznetsova EB, Alekseeva EA, Tarasov VV, et al. Genetic Polymorphisms Associated with Rheumatoid Arthritis Development and Antirheumatic Therapy Response. *Int J Mol Sci.* Janv 2020
11. Inserm [Internet]. [Cité 24 août 2024]. Épigénétique · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/epigenetique/>
12. Coustham V, Andrieux C, Cerutti C, Collin A, David I, Demars J, et al. Epigénétique, gènes et environnement : quelle importance pour les pratiques d'élevage et les méthodes de sélection des volailles ? *INRAE Prod Anim.* 20 déc 2023
13. Caldwell BA, Li L. Epigenetic regulation of innate immune dynamics during inflammation. *J Leukoc Biol.* 29 mars 2024
14. ResearchGate [Internet]. [cité 26 août 2024]. Figure 2. Histone modifications and chromatin structure. Histone... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Histone-modifications-and-chromatin-structure-Histone-methylation-at-lysine-residues-is_fig1_346641376
15. VIDAL [Internet]. [Cité 26 août 2024]. Les acides gras saturés, insaturés et trans. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/lipides-energie/acides-gras-satures-insatures-trans.html>
16. Acides gras [Internet]. Nutrixeal Info. [Cité 26 août 2024]. Disponible sur : <https://nutrixeal-info.fr/index/acides-gras/>
17. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation.

Br J Nutr. 14 oct 2015

18. Oméga 3 - Pourquoi et comment ? - Nathalie-Naturopathe [Internet]. [Cité 29 aout 2024]. Disponible sur : <https://nathaliereigner.com/omega-3-pourquoi-et-comment-se-complementer/>
19. Glucides : les différents sucres de notre alimentation [Internet]. [Cité 29 aout 2024]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/themes/diabet-adulte/diabet-vivre-quotidien/equilibre-alimentaire/glucides-les-differents-sucres-de-notre-alimentation>
20. Celuga.fr. Sucre ou sucres ? Qu'est-ce que le saccharose ? [Internet]. [Cité 03 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.cultures-sucre.com/sucre-et-alimentation/glucides-sucres-sucre-quelles-differences/>
21. Henson J, Yates T, Edwardson CL, Khunti K, Talbot D, Gray LJ, et al. Sedentary time and markers of chronic low-grade inflammation in a high-risk population. *PloS One*. 2013
22. Chang Q, Zhu Y, Liu Z, Cheng J, Liang H, Lin F, et al. Replacement of sedentary behavior with various physical activities and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *BMC Med*. 12 sept 2024
23. Hahad O, Lelieveld J, Birklein F, Lieb K, Daiber A, Münzel T. Ambient Air Pollution Increases the Risk of Cerebrovascular and Neuropsychiatric Disorders through Induction of Inflammation and Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 17 juin 2020
24. Cancer du poumon et facteurs de risque • Cancer Environnement [Internet]. [Cité 20 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-du-poumon/>
25. Elbeialy A, Sawy SE, Elzomor H, Haddad R. Environmental pollution impact on the severity of some rheumatic diseases: a comparative analytical study on inflammatory and non-inflammatory samples. *BMC Rheumatol*. 8 oct 2024 ;
26. Grunberg B, Ducrotté P, Létard JC, Costil V, Dalbiès PA, Cregg C de nutrition du. Microbiote intestinal, un organe vital, à découvrir. Hegel. 2015
27. Microbiote intestinal humain. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 15 oct 2024]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Microbiote_intestinal_humain&oldid=219325473
28. Bernardi F, D'Amico F, Bencardino S, Faggiani I, Fanizza J, Zilli A, et al. Gut Microbiota Metabolites: Unveiling Their Role in Inflammatory Bowel Diseases and Fibrosis. *Pharm Basel Switz*. 7 mars 2024.
29. Tryptophan metabolism. Most dietary tryptophan is metabolized to NAD+... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Tryptophan-metabolism-Most-dietary-tryptophan-is-metabolized-to-NAD-in-the-liver-Part_fig2_363229041
30. Leloutre B. L'inflammation systémique de bas grade, un nouveau paradigme à explorer. Hegel. 26 juill 2024
31. La barrière intestinale, zone de tous les dangers | [Internet]. 2023 [cité 15 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.lanutrition-sante.ch/la-barriere-intestinale-zone-de-tous-les-dangers/>
32. Quizlet [Internet]. [Cité 17 nov 2024]. Épithéliums Cartes. Disponible sur : <https://quizlet.com/fr-fr/fiches-de-memorisation/epitheliums-729318333>
33. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 29 janv 2020
34. Faria SS, Corrêa LH, Heyn GS, De Sant'Ana LP, Almeida RDN, Magalhães KG. Obesity and Breast Cancer: The Role of Crown-Like Structures in Breast Adipose Tissue in Tumor Progression, Prognosis, and Therapy. *J Breast Cancer*. 2020

35. Camus JP, Koeger AC, Laveant C, Leca AP. [Penicillamine in 1985]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1 janv 1986
36. VIDAL [Internet]. [Cité 15 oct 2024]. Diabète de type 2 - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2.html>
37. Guan J, Abudouaini H, Lin K, Yang K. Emerging insights into the role of IL-1 inhibitors and colchicine for inflammation control in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 25 juin 2024
38. Yang Y, Wang H, Kouadir M, Song H, Shi F. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors. *Cell Death Dis.* 12 févr 2019
39. Zhang W, Xiao D, Mao Q, Xia H. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduct Target Ther.* 12 juill
40. Cohen J, Mathew A, Dourvetakis KD, Sanchez-Guerrero E, Pangen RP, Gurusamy N, et al. Recent Research Trends in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Disorders. *Cells.* janv 2024
41. Henein MY, Vancheri S, Longo G, Vancheri F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* Janv 2022
42. Tedgui A. Actualités dans la physiopathologie de l'athérosclérose. *Rev Francoph Lab.* 1 juin 2022
43. Poznyak AV, Kirichenko TV, Beloyartsev DF, Churov AV, Kovyanova TI, Starodubtseva IA, et al. Rheumatoid Arthritis: What Inflammation Do We Face? *J Mol Pathol.* déc 2024
44. Santé Science [Internet]. [Cité 30 oct 2024]. Polyarthrite rhumatoïde : Conseils pour apaiser les douleurs. Disponible sur : <https://www.santescience.fr/polyarthrite-rhumatoide/>
45. El Jammal T, Gerfaud-Valentin M, Sève P, Jamilloux Y. Les inhibiteurs de JAK : perspectives pour la médecine interne. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2019
46. Morris G, Maes M. Mitochondrial dysfunctions in Myalgic Encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome explained by activated immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways. *Metab Brain Dis.* 1 mars 2014
47. rédaction la. Futura. [Cité 16 oct 2024]. Définition | Mitochondrie | Futura Santé. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-mitochondrie-197/>
48. La mitochondrie [Internet]. La cellule animale et végétale. 2017 [cité 16 oct 2024]. Disponible sur : <https://macellule.wordpress.com/2017/05/12/la-mitochondrie/>
49. Microbe Notes - Online Microbiology and Biology Study Notes [Internet]. 2022 [cité 16 oct 2024]. Disponible sur : <https://microbenotes.com/>
50. Inflammation liée à l'âge | FranceTerme | Culture [Internet]. [Cité 16 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.culture.fr/franceterme/terme/SANT238>
51. Saavedra D, Añé-Kourí AL, Barzilai N, Caruso C, Cho KH, Fontana L, et al. Aging and chronic inflammation: highlights from a multidisciplinary workshop. *Immun Ageing.* 8 juin 2023
52. Representation of the accumulation of senescent cells by SASP. | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Representation-of-the-accumulation-of-senescent-cells-by-SASP_fig4_377461528
53. The Science - HCW Biologics [Internet]. 2020 [cité 16 oct 2024]. Disponible sur : <https://hcwbiologics.com/the-science/>
54. Brennstuhl MJ. Chapitre 29. Le modèle méditerranéen. *Nouv Chemins Santé.* 2018
55. Les fibres alimentaires, du volume utile - VIDAL [Internet]. [Cité 18 nov 2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/fibres-alimentaires.html#>

56. Cerini C. Le régime méditerranéen, ou le secret de la jeunesse éternelle. DESU micronutrition marseille ;
57. Le régime méditerranéen : Comment ça fonctionne ? – amoseeds [Internet]. [Cité 25 oct 2024]. Disponible sur : <https://amoseeds.com/blogs/articles-bien-etre/regime-mediterraneen-comment-ca-fonctionne>
58. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 4 janv 2001
59. Schönenberger KA, Schüpfer AC, Gloy VL, Hasler P, Stanga Z, Kaegi-Braun N, et al. Effect of Anti-Inflammatory Diets on Pain in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 24 nov 2021
60. echelle_douleur.jpg 1 120 × 673 pixels [Internet]. [Cité 25 oct 2024]. Disponible sur : https://www.ambulancier-lesite.fr/wp-content/uploads/2013/09/echelle_douleur.jpg
61. Sköldstam L, Larsson L, Lindström FD. Effect of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1979
62. VIDAL [Internet]. [Cité 23 oct 2024]. Alcoolodépendance - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/alcoolodépendance.html>
63. Gupta H, Suk KT, Kim DJ. Gut Microbiota at the Intersection of Alcohol, Brain, and the Liver. *J Clin Med*. janv 2021
64. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut Microbiota: Role in Pathogen Colonization, Immune Responses and Inflammatory Disease. *Immunol Rev*. Sept 2017
65. Vaincre le cancer NRB : Association d'un agent antipaludéen et d'un produit issu du microbiote intestinal pour le traitement des cancers primitifs du foie [Internet]. [Cité 23 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.vaincrelecancer-nrb.org/nos-actualites/articles/2021/association-d'un-agent-antipaludeen-et-d'un-produit-issu-du-microbiote-intestinal-pour-le-traitement-des-cancers-primitifs-du-foie.html>
66. axe_microbiote-intestin-cerveau - Solutions - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [Cité 23 oct 2024]. Disponible sur : https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/solutions/axe_microbiote-intestin-cerveau.html
67. Addissouky TA, El Sayed IET, Ali MMA, Wang Y, El Baz A, Elarabany N, et al. Oxidative stress and inflammation: elucidating mechanisms of smoking-attributable pathology for therapeutic targeting. *Bull Natl Res Cent*. 22 janv 2024
68. AGE-RAGE interaction in immune-related cells transduces signals for... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 29 oct 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/AGE-RAGE-interaction-in-immune-related-cells-transduces-signals-for-gene-expressions-of_fig1_347220066
69. Camerlingo C. Modulation of inflammation and immunity by omega-3 fatty acids: a possible role for prevention and to halt disease progression in autoimmune, viral, and age-related disorders [Internet]. *European Review*. 2023 [cité 17 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.europeanreview.org/article/33310>
70. Santé Science [Internet]. [Cité 17 oct 2024]. Oméga 3 : Analyse de ses propriétés et vertus santé. Disponible sur : <https://www.santescience.fr/omega-3/>
71. Guide pratique des oméga 3 : ALA, EPA, DHA et indice Totox [Internet]. [Cité 17 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.musculation-halteres.fr/guide-pratique-omega-3/>
72. L'importance du rapport Oméga 3 / Oméga 6 en nutrition [Internet]. [Cité 17 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.compagnie-des-sens.fr/rapport-omega-3-omega-6-essentiel/>
73. Kozłowska A, Dzierżanowski T. Targeting Inflammation by Anthocyanins as the Novel Therapeutic Potential for Chronic Diseases: An Update. *Molecules*. janv 2021

74. Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*. Nov 2018
75. Polyphénol. In : Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 17 oct 2024]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Polyph%C3%A9nol&oldid=211745162>
76. He Y, Yue Y, Zheng X, Zhang K, Chen S, Du Z. Curcumin, Inflammation, and Chronic Diseases: How Are They Linked? *Molecules*. mai 2015
77. The Nrf2 antioxidant defense system in intervertebral disc degeneration: Molecular insights | *Experimental & Molecular Medicine* [Internet]. [Cité 23 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/s12276-022-00829-6>
78. Lee YM, Kim Y. Is Curcumin Intake Really Effective for Chronic Inflammatory Metabolic Disease? A Review of Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. janv 2024
79. Li HY, Zhou DD, Gan RY, Huang SY, Zhao CN, Shang A, et al. Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*. Sept 2021 ;13(9) :3211.
80. Glutathion [Internet]. Nutrixeal Info. [Cité 29 oct 2024]. Disponible sur : <https://nutrixeal-info.fr/index/glutathion-reduit-gsh/>
81. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells*. Janv 2023
82. AquaPortail [Internet]. [Cité 29 oct 2024]. ACTH : définition et explications. Disponible sur : <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/14628/acth>
83. Ivanova Stojcheva E, Quintela JC. The Effectiveness of *Rhodiola rosea* L. Preparations in Alleviating Various Aspects of Life-Stress Symptoms and Stress-Induced Conditions—Encouraging Clinical Evidence. *Molecules*. janv 2022
84. Olsson EMG, Schéele B von, Panossian AG. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Standardised Extract SHR-5 of the Roots of *Rhodiola rosea* in the Treatment of Subjects with Stress-Related Fatigue. *Planta Med*. Févr 2009
85. *Rhodiola*, quel est l'avis d'une naturopathe ? [Internet]. [Cité 18 nov 2024]. Disponible sur : <https://www.la-vie-naturelle.com/blog/post/rhodiola-avis>
86. Jędrejko KJ, Lazur J, Muszyńska B. *Cordyceps militaris*: An Overview of Its Chemical Constituents in Relation to Biological Activity. *Foods*. Nov 2021
87. Quelle est la différence entre le *cordyceps sinensis* et le *cordyceps militaris* ? [Internet]. 2023 [cité 18 nov 2024]. Disponible sur : <https://www.cibdol.fr/blog/1373-quelle-est-la-difference-entre-le-cordyceps-sinensis-et-le-cordyceps-militaris->
88. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJJ, Sawyer AT, Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cogn Ther Res*. 1 oct 2012
89. Scher A, Hall WA, Zaidman-Zait A, Weinberg J. Sleep quality, cortisol levels, and behavioral regulation in toddlers. *Dev Psychobiol*. janv 2010

ANNEXES

Annexel:

Table 1. Meta-analyses of RCTs investigating the effect of curcumin intake on inflammation.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Qiu et al. 2023 [22]	2 publications [23,24]	Mets	122	34-64	P	6-8	80 mg/day of curcumin, 1000 mg/day of curcuminoids	↔ IL-6 (MD = -1.5 pg/mL; 95% CI -3.97 to 0.97; $p = 0.23$) ↓ TNF- α (MD = -12.97; 95% CI -18.37 to -7.57; $p < 0.00001$)	Cochrane risk of bias tool (71.4%)	PubMed, SCOPUS, Cochrane Library, EMBASE, Web of Science, and China Biological Medicine
	2 publications [23,25]	Mets	130	54-64	P	6-8	80 mg/day of nano-curcumin, 2400 mg/day of turmeric	↓ CRP (MD = -1.24 mg/L; 95% CI -1.71 to -0.77; $p < 0.00001$)		
	2 publications [26,27]	Mets	143	34-61	P	8-12	80 mg/day of nano-curcumin, 1000 mg/day of curcuminoids	↔ hs-CRP (MD = -1.10 mg/L; 95% CI -4.35 to 2.16; $p = 0.51$)		
Dehzad et al. 2023 [28]	9 publications [29-37]	Healthy, Mets, NAFLD, IGTT, prediabetes, T2DM, major depressive disorder	1172	18-70	P	4-42	50-1500 mg/day of curcumin	↓ leptin (WMD = -4.46 ng/mL; 95% CI -6.70 to -2.21; $p < 0.001$; $I^2 = 96.1\%$; $p < 0.001$)	Cochrane risk of bias tool (61.0%)	PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and Google Scholar
	11 publications [29-32,34,36-41]	Healthy, Mets, IGTT, T2DM, prediabetic, NAFLD	783	18-70	P	4-42	50-1500 mg/day of curcumin	↑ adiponectin (WMD = 2.48 μ g/mL; 95% CI 1.34 to 3.62; $p < 0.001$; $I^2 = 96.3\%$; $p < 0.001$)		
Dehzad et al. 2023 [42]	46 publications [23,29,38,43-85]	Mets, healthy, obese, hemodialysis, chronic pulmonary complications, solid tumor, OA, T2DM, CAD, COPD, hyperlipidemia, migraine, infertile men, NAFLD, coronary elective angioplasty, RA, PCOS, Takayasu arteritis, pre-HTN, UC, diabetic foot ulcer	2873	18-70	P, CO	4-24	80-2000 mg/day of curcumin, 150-1500 mg/day of curcuminoids, 900-3000 mg/day of turmeric	↓ CRP (WMD = -0.58 mg/L; 95% CI -0.74 to -0.41; $p < 0.05$)	Cochrane risk of bias tool (84.2%)	PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and Google Scholar

Table 1. Cont.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Dehzad et al. 2023 [42]	23 publications [24,43,47,48,50,54-56,60,63,64,67,68,71,79,83,86-92]	Mets, T2DM, OA, PUD, UC, obese, hemodialysis, NAFLD, HIV, solid tumor, migraine, lupus erythematosus, Takayasu arteritis, infertile coronary elective angioplasty	1488	18-70	P, CO	4-12	80-1500 mg/day of curcumin, 150-1000 mg/day of curcuminoids, 1500-3000 mg/day of turmeric	↓ TNF- α (WMD = -3.48 pg/mL; 95% CI -4.38 to -2.58; $p < 0.05$)	Cochrane risk of bias tool (84.2%)	PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and Google Scholar
	20 publications [23,24,45-48,50,54,63,64,68,83,86,89,91,93-97]	Mets, obese, chronic pulmonary complications, solid tumor, OA, hemodialysis, hyperlipidemia, lupus erythematosus, migraine, pre-HTN, ankylosing spondylitis, chronic bronchial asthma, chronic knee pain	1166	18-70	P, CO	4-12	60-1500 mg/day of curcumin, 100-1500 mg/day of curcuminoids, 2800-3000 mg/day of turmeric	↓ IL-6 (WMD = -1.31 pg/mL; 95% CI -1.58 to -0.67; $p < 0.05$)		
	6 publications [47,79,86,88,91,98]	Obese, knee OA, PUD, pre-HTN, coronary elective angioplasty	482	18-70	P, CO	4-16	80-1500 mg/day of curcumin	↔ IL-1 β (WMD = -0.46 pg/mL; 95% CI -1.18 to 0.27; $p > 0.05$)		
Shen et al. 2022 [99]	2 publications [58,73]	PCOS	81	24-35	P	6-8	93.34-1000 mg/day of curcumin	↓ CRP (WMD = -0.785; 95% CI -1.553 to -0.017; $p = 0.045$)	Cochrane risk of bias tool (73.5%)	PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, Clinical Trials, Chinese Clinical Trial Registry, Chinese Biomedical Literature Database, Chinese National Knowledge Infrastructure, VIP database, and Wanfang Database

Table 1. Cont.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Sun et al. 2022 [100]	9 publications [27,29,38,49,60,61,76,80,101]	Mets, T2DM, DFU, CHD, hyperlipidemia, IGT	697	38-70	P, CO	6-24	80-2100 mg/day of curcumin	↓ hs-CRP (WMD = -1.11; 95% CI -2.16 to -0.05; $p = 0.039$)	Cochrane risk of bias tool (69.3%) Jadad scale (77.0%)	PubMed, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang, and CBM
	4 publications [29,31,38,39]	T2DM, IGT	525	57-70	P, CO	10-36	180-1500 mg/day of curcumin	↔ adiponectin (WMD = 6.43 ng/mL; 95% CI -1.19 to 14.05; $p = 0.98$)		
Futuhi et al. 2022 [102]	5 publications [71,72,81,103,104]	ESRD hemodialysis, CKD	212	32-73	P	8-12	120 mg/day of curcumin, 1000 mg/day of curcuminoids, 2500 mg/day of turmeric	↔ CRP (WMD = -0.13 mg/L; 95% CI -3.25 to 3.30; $p = 0.93$)	Cochrane risk of bias tool (73.0%)	PubMed, Scopus, Cochrane Library, and Web of Science
	3 publications [71,103,104]	ESRD, hemodialysis, CKD	141	32-73	P	8-12	120 mg/day of curcumin, 1500 mg/day of turmeric	↓ TNF- α (WMD = -18.87 pg/mL; 95% CI -28.36 to -9.38; $p < 0.001$)		
Gorabi et al. 2022 [105]	7 publications [25,43-47,106]	Mets, RA, overweight, infertility	493	18-65	P	4-12	80-1000 mg/day of curcumin, 250-500 mg/day of curcuminoids 900-2400 mg/day of turmeric.	↓ CRP (WMD = -2.77 mg/L; 95% CI -4.34 to -1.19; $p < 0.001$) at ≤ 1000 mg/day of curcumin compared with dose > 1000 mg/day of curcumin ↓ CRP (WMD = -3.48 mg/L; 95% CI -5.64 to -1.33; $p < 0.001$) with intervention duration of > 10 weeks	Jadad scale (81.3%)	MEDLINE/ PubMed, Cochrane Library, Web of Science, and Scopus
	22 publications [27,29,38,48-61,103,107-110]	Mets, CAD, chronic cutaneous, ESRD, knee OA, T2DM, migraine	1142	18-73	P	3 days-8 weeks	1000-4000 mg/day of curcuminoids, 1500 mg/day of turmeric	↓ hs-CRP in RCTs with ≤ 1000 mg/day and those with ≤ 10 -week intervention period		

Table 1. Cont.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Ashtary-Larky et al. 2021 [111]	5 publications [23,48,50,71,76]	NAFLD, Mets, migraine, T2DM, hemodialysis	279	28-68	P	6-12	40-120 mg/day of nano-curcumin	↓ CRP (WMD = -1.29 mg/L; 95% CI -2.15 to -0.44; $p = 0.003$)	Cochrane risk of bias tool (55.6%)	PubMed, Scopus, Embase, and Web of Science
	3 publications [23,48,50]	NAFLD, Mets, migraine	172	28-63	P	6-12	40-80 mg/day of nano-curcumin	↓ IL-6 (WMD = -2.78 mg/dL; 95% CI -3.76 to -1.79; $p < 0.001$)		
	2 publications [50,112]	NAFLD, migraine	122	28-49	P	8-12	40-80 mg/day of nano-curcumin	↔ TNF- α (WMD = -3.09 mg/dL; 95% CI -8.75 to 2.57; $p = 0.284$)		
Gorabi et al. 2021 [113]	3 publications [47,86,98]	Knee OA, overweight	307	18-65	P	4-16	1000 mg/day of curcuminoids, 500-900 mg/day of turmeric	↓ IL-1 (WMD = -2.33 pg/mL; 95% CI -3.33 to -1.34; $p < 0.001$)	Jadad scale (not indicated)	PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus, and Cochrane Library
	12 publications [24,43,46,47,50,54-56,86,87,103,114]	Mets, T2DM, overweight, knee OA, NAFLD, ESRD, diabetic nephropathy, infertility, UC	760	18-65	P	4-12	80-1500 mg/day of curcumin, 300-1500 mg/day of curcuminoids, 112-1500 mg/day of turmeric	↓ TNF- α (WMD = -1.61 pg/mL; 95% CI -2.72 to -0.51; $p < 0.001$)		
	12 publications [24,45-48,50,54,86,103,107,109,114]	Mets, T2DM, overweight, knee OA, hyperlipidemia, ESRD, NAFLD, migraine	808	18-65	P	4-12	80-1000 mg/day of curcumin, 300-1500 mg/day of curcuminoids, 112-1500 mg/day of turmeric	↔ IL-6 (WMD = -0.33 pg/mL; 95% CI -0.99 to -0.34; $p = 0.33$)		
	4 publications [46,86,87,107]	Diabetic nephropathy, chronic cutaneous, overweight	240	18-65	P	4-8	1000 mg/day of curcuminoids, 112-1500 mg/day of turmeric	↔ IL-8 (WMD = 0.52 pg/mL; 95% CI -1.13 to -2.17; $p = 0.53$)		
Abdelazeem et al. 2021 [115]	2 publications [58,73]	PCOS	81	24-35	P	6-8	93.34-1000 mg/day of curcumin	↔ CRP (MD = -0.55; 95% CI -1.64 to 0.54; $p = 0.33$)	Cochrane risk of bias tool (73.3%)	PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, and Cochrane Central and Google Scholar

Table 1. Cont.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Ferguson et al. 2020 [116]	22 publications [27, 38,43,45,46,48,50-53,57,60,63,65-67,70, 103,106,107,117,118]	Episodic migraine, T2DM, RA, oral lichen planus, healthy, CAD, hemodialysis patients with pruritus, history of sulfur mustard intoxication, Mets, sulfur mustard-induced cutaneous complications, infertile men, NAFLD, high cholesterol or/and high CRP, overweight/obese, COPD, acute Takayasu arteritis, prediabetes	1266	30-70	P, CO	12 days-24 weeks	46-4560 mg/day of curcumin	↓ CRP (WMD = -1.55 mg/L; 95% CI -1.81 to -1.30; <i>p</i> < 0.05)	American Dietetic Association's Quality Criteria Checklist (65.6%)	EMBASE, MEDLINE, CINAHL, Scopus, and Cochrane Library
	11 publications [24,45,46,50,63,86, 103,107,114,117,118]	Episodic migraine, oral lichen planus, dyslipidemia, obese, healthy, history of sulfur mustard intoxication, Mets, sulfur mustard-induced cutaneous complications, T2DM	778	36-70	P, CO	12 days-12 weeks	80-4560 mg/day of curcumin	↓ IL-6 (WMD = -1.69 pg/mL; 95% CI -2.56 to -0.82; <i>p</i> < 0.05)		
	12 publications [24,43,46,50,63,67,86, 112,114,118-120]	Episodic migraine, infertile men, healthy, dyslipidemia, NAFLD, overweight/obese, history of sulfur mustard intoxication, Mets, T2DM, acute Takayasu arteritis	900	30-70	P, CO	4-12	80-1140 mg/day of curcumin	↓ TNF-α (WMD = -3.13 pg/mL; 95% CI -4.62 to -1.64; <i>p</i> < 0.05)		
	4 publications [46,63,86,107]	Dyslipidemia, obese, Mets, sulfur mustard-induced cutaneous complications	539	38-56	P, CO	4	112-1140 mg/day of curcumin	↓ IL-8 (WMD = -0.54 pg/mL; 95% CI -0.82 to -0.28; <i>p</i> < 0.05)		

Table 1. Cont.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Ferguson et al. 2020 [116]	3 publications [24,63,86]	Dyslipidemia, obese, Mets, history of sulfur mustard intoxication	238	38-54	P, CO	4-8	665-1140 mg/day of curcumin	↓ MCP-1 (WMD = -2.48 pg/mL; 95% CI -3.96 to -1.00; <i>p</i> < 0.05)	American Dietetic Association's Quality Criteria Checklist (65.6%)	EMBASE, MEDLINE, CINAHL, Scopus, and Cochrane Library
	2 publications [120,121]	Healthy, episodic migraine	313	36-48	P	4-8	80-400 mg/day of curcumin	↔ ICAM-1 (WMD = -86.24 mg/mL; 95% CI -206.80 to 34.32; <i>p</i> > 0.05)		
White et al. 2019 [122]	5 publications [25,45,46,53,106]	RA, Mets, hyperlipidemia, overweight/obese with CRP ≥ 2 mg/L, ESRD	376	29-69	P, CO	4-13	20.1-500 mg/day of curcumin	↔ CRP (MD = -2.71 mg/L; 95%CI -5.73 to 0.31; <i>p</i> = 0.08)	Cochrane risk of bias tool (Supple)	PubMed, Scopus, EMBASE, Web of Science, and Cochrane Library
	6 publications [27,51,52,54,57,103]	Mets, obese hyperlipidemia, CAD, knee OA, T2DM, Hemodialysis	381	28-72	P, CO	4-12	22.1-2000 mg/day of curcumin	↔ hs-CRP (MD = -1.44 mg/L; 95%CI -2.94 to 0.06; <i>p</i> = 0.06)		
	2 publications [86,98]	Obesity, knee OA	205	42-58.6	P, CO	8-12	500-1000 mg/day of curcumin	↔ IL-1β (MD = -4.25 pg/mL; 95%CI -13.32 to 4.82; <i>p</i> = 0.36)		
	7 publications [24,45, 86,93,103,114,123]	T2DM, obese, Mets, hyperlipidemia, hemodialysis, knee OA, SLE	478	20-69	P, CO	6-12	20.1-1000 mg/day of curcumin	↔ IL-6 (MD = -0.71 pg/mL; 95%CI -1.68 to 0.25; <i>p</i> = 0.15)		
	7 publications [46,86, 87,103,114,123,124]	Mets, T2DM, obese, knee OA, hemodialysis, nephropathy	408	34-66	P, CO	4-12	66.3-1000 mg/day of curcumin	↔ TNF-α (MD = -1.23 pg/mL; 95%CI -3.01 to 0.55; <i>p</i> = 0.18)		
Tabrizi et al. 2019 [125]	5 publications [36,45,46,86,114]	Mets, obese, T2DM, hyperlipidemia	293	18-75	P	4-8	294 mg/day of curcumin, 300-1000 mg/day of curcuminoids, 112 mg/day of turmeric	↓ IL-6 (SMD = -2.08; 95% CI -3.90 to -0.25; <i>p</i> = 0.02)	Cochrane risk of bias tool (82.9%)	Cochrane Library, Embase, PubMed, and Web of Science
	9 publications [25,27,39,45,46,52,57, 110,126]	T2DM, Mets, hyperlipidemia, overweight, obese, coronary vascular artery	832	18-75	P	3 days-36 weeks	112-2400 mg/day of turmeric, 4000 mg/day of curcuminoids, 294-1890 mg/day of curcumin	↓ hs-CRP (SMD = -0.65; 95% CI -1.20 to -0.10; <i>p</i> = 0.02)		

Table 1. Cont.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Tabrizi et al. 2019 [125]	5 publications [24,46,86,87,114]	Mets, overweight, obese, T2DM, diabetic nephropathy	291	18–75	P	4–8	112–1500 mg/day of turmeric, 300–1000 mg/day of curcuminoids	↔ TNF- α (SMD = -1.62; 95% CI -3.60 to 0.36; $p = 0.10$)	Cochrane risk of bias tool (82.9%)	Cochrane Library, Embase, PubMed, and Web of Science
Clark et al. 2019 [127]	5 publications [30,31,36,38,41]	Mets, prediabetes, obese, T2DM	652	27.1–59.37	P	6–39	200–1500 mg/day of curcumin	↑ adiponectin (WMD = 0.82 Hedges' g; 95% CI 0.33 to 1.30; $p < 0.001$) ↑ adiponectin (WMD = 1.05 Hedges' g; 95% CI 0.64 to 1.45; $p < 0.001$) for ≤ 10 weeks of follow-up period	Jadad scale (100%)	PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and Google scholar
Simental-Mendia et al. 2019 [128]	5 publications [31,39,41,129,130]	Mets, prediabetes, obese, T2DM	686	18–71	P	4–36	500–1500 mg/day of curcumin	↑ adiponectin (WMD = 6.47 ng/mL; 95% CI 1.85 to 11.10; $p = 0.010$)	Cochrane risk of bias tool (60.0%)	PubMed–Medline, Scopus, ISI Web of Science, and Google Scholar
Akbari et al. 2019 [131]	3 publications [24,31,32]	Mets, obese, T2DM	338	8–71	P	4–24	500–1000 mg/day of curcumin, 1500 mg/day of curcuminoids	↓ leptin (SMD = -0.97; 95% CI -1.18 to -0.75; $p < 0.001$)	Cochrane risk of bias tool (77.8%)	Cochrane Library, EMBASE, PubMed, and Web of Science
	4 publications [24,31,32,39]	Mets, obese, T2DM	572	8–71	P	4–36	500–1000 mg/day of curcumin, 1500 mg/day of curcuminoids	↑ adiponectin (SMD = 1.05; 95% CI 0.23 to 1.87; $p = 0.01$)		
Atkin et al. 2017 [132]	4 publications [31,33,36,129]	T2DM, Mets, depression	465	8–61	P	4–24	250–1000 mg/day of curcuminoids	↓ leptin (SMD = -0.69; 95% CI -1.16 to -0.23; $p = 0.003$; $I^2 = 76.53\%$)	Jadad scale (40%)	PubMed, Medline, Scopus, Web of Science, and Google Scholar
Derosa et al. 2016 [133]	9 publications [24,54,63,86,107,114,134–136]	Mets osteoarthritis, knee OA, oral lichen planus, obesity, T2DM, sulfur mustard intoxication, chronic pruritic skin lesions	609	33–69	P, CO	2–32	200–6000 mg/day of curcumin	↓ IL-6 (WMD = -0.60 pg/mL; 95% CI -1.06 to -0.14; $p = 0.011$)	Cochrane risk of bias tool (44.4%)	Medline, SCOPUS, Web of Science, and Google Scholar

Table 1. Cont.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Sahebkar et al. 2016 [137]	9 publications [24,63,86,87,114,123,134,138,139]	Mets, obese, T2DM, type 2 diabetic nephropathy, major depressive disorder, knee OA, sulfur mustard-exposed veterans	549	36–59	P, CO	4–12	300–1500 mg/day of curcumin	↓ TNF- α (WMD = -4.69 pg/mL; 95% CI -7.10 to -2.28; $p < 0.001$)	Cochrane risk of bias tool (42.9%)	Medline, SCOPUS, Web of Science, and Google Scholar
Sahebkar et al. 2014 [140]	7 publications [52,62,107,110,135,141,142]	Healthy, obese, dyslipidemia, chronic complications due to sulfur mustard, oral lichen planus, coronary artery bypass grafting, OA	342	25–70	P	4–12	80–6000 mg/day of curcumin	↓ CRP (MD = 6.44 mg/L; 95% CI -10.77 to -2.11; $p = 0.004$)	Jadad scale (66.7%)	Medline and SCOPUS

CAD, coronary artery disease; CHD, coronary heart disease; CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; CO, crossover; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRP, C-reactive protein; DFU, diabetic foot ulcer; ESRD, end-stage renal disease; HIV, human immunodeficiency virus; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; HTN, hypertension; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; IGT, impaired glucose tolerance; IGTT, impaired glucose tolerance test; IL-1, interleukin 1; IL-1 β , interleukin 1 β ; IL-6, interleukin 6; IL-8, interleukin 8; MD, mean difference; Mets, metabolic syndrome; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; OA, osteoarthritis; P, parallel; PCOS, polycystic ovary syndrome; pre-HTN, pre-hypertension; PUD, peptic ulcer disease; RA, rheumatoid arthritis; RCTs, randomized controlled trials; SLE, systemic lupus erythematosus; SMD, standardized mean difference; TNF- α , tumor necrosis factor α ; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UC, ulcerative colitis; WMD, weighted mean difference. The quality of primary studies is indicated as a percentage of low risk (Cochrane risk of bias tool) or ≥ 3 (Jadad scale) or positive quality (American Dietetic Association's Quality Criteria Checklist). ↑, increase; ↓, decrease; ↔ no effect.

Annexe 2 :

Table 2. Meta-analyses of RCTs investigating the effect of curcumin intake on antioxidant activity.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Qiu et al. 2023 [22]	2 publications [26,27]	Mets	165	34–64	P	6–12	80 mg/day of nano-curcumin, 1000 mg/day of curcuminoids	↓ MDA (MD = -2.35 $\mu\text{mol/L}$; 95% CI -4.47 to -0.24; $p = 0.03$)	Cochrane risk of bias tool (71.4%)	PubMed, SCOPUS, Cochrane Library, EMBASE, Web of Science, and China Biological Medicine
Dehzad et al. 2023 [42]	16 publications [23,30,43,49,57,68,76–80,82,88,143–145]	Mets, obese, T2DM, prostate cancer, PUD, NAFLD, hemodialysis, infertile men, β -thalassemia, hyperlipidemia, coronary elective angioplasty, DFU, healthy	857	18–70	P	4–12	80–3000 mg/day of curcumin, 2000–3000 mg/day of turmeric	↑ TAC (WMD = 0.21 mmol/L; 95% CI 0.08 to 0.33; $I^2 = 99.6\%$; $p < 0.001$)	Cochrane risk of bias tool (84.2%)	PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and Google Scholar
	18 publications [23,43,53,57,60,68,76–82,92,98,143,144,146]	Mets, hemodialysis, chronic pulmonary complications, T2DM, knee OA, beta-thalassemia, healthy, Takayasu arteritis, infertile men, NAFLD, HIV, hyperlipidemia, coronary elective angioplasty, DFU	1475	18–70	P	4–16	80–1500 mg/day of curcumin, 1500 mg/day of curcuminoids, 1500–3000 mg/day of turmeric	↓ MDA (WMD = -0.33 $\mu\text{mol/L}$; 95% CI -0.53 to -0.12; $I^2 = 99.6\%$; $p < 0.001$)		
	7 publications [60,63,64,79,95,145,147]	T2DM, solid tumor, prostate cancer, chronic pulmonary complications, PCOS, coronary elective angioplasty, chronic bronchial asthma	497	18–70	P	4–12	80–3000 mg/day of curcumin, 180–1500 mg/day of curcuminoids	↑ SOD (WMD = 20.51 u/L; 95% CI 7.35 to 33.67; $I^2 = 95.4\%$; $p < 0.001$)		
Jakubczyk et al. 2020 [148]	3 publications [43,109,143]	Overweight/obese, infertile, β -thalassemia major patients	177	13–45	P	10–12	80–1000 mg/day of curcumin	↑ TAC (SMD = 2.696; $Z = 2.003$; 95% CI = 0.058 to 5.335; $p = 0.045$)	Cochrane risk of bias tool (57.1%)	PubMed/MEDLINE and Embase

Table 2. Cont.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Jakubczyk et al. 2020 [148]	3 publications [43,109,143]	Overweight/obese, infertile, β -thalassemia major patients	177	13–45	P	10–12	80–1000 mg/day of curcumin	\leftrightarrow MDA (SMD = -1.579 , $Z = -1.714$, CI = 95%, $p = 0.086$)	Cochrane risk of bias tool (57.1%)	PubMed/MEDLINE and Embase
Tabrizi et al. 2019 [125]	5 publications [27, 57,110,114,124]	Mets, T2DM, coronary vascular artery	425	18–70	P	3 days–8 weeks	300–4000 mg/day of curcuminoids, 2000 mg/day of turmeric	\downarrow MDA (SMD = -3.14 ; 95% CI -4.76 to -1.53 ; $p < 0.001$)	Cochrane risk of bias tool (82.9%)	Cochrane Library, Embase, PubMed, and Web of Science
	3 publications [27,124,149]	Mets, obese, T2DM,	260	18–65	P	4–8	1000 mg/day of curcuminoids	\leftrightarrow SOD (SMD 0.34; 95% CI -1.06 to 1.74, $p = 0.63$)		
Alizadeh et al. 2019 [150]	12 publications [27,43,98,124,143, 151–157]	Mets, knee OA, T2DM, healthy, infertile oligoasthenospermia, non-diabetic or diabetic proteinuric CKD, chronic gastritis, β -thalassemia, hemodialysis, sulfur mustard Iraq–Iran war chronic pulmonary complications, solid cancer	1005	20–75	P	1–16	80–1000 mg/day of curcumin, 90–1500 mg/day of curcuminoids, 1500–2100 mg/day of turmeric	\downarrow MDA (SMD = -0.46 ; 95% CI -0.68 to -0.25)	Cochrane risk of bias tool (59.0%)	PubMed, Embase, Cochrane Central, Scopus, and Google Scholar
	7 publications [62,124,141,145, 155,156,158]	Healthy, prostate cancer treated with radiotherapy, veterans of the Iraq–Iran war with chronic pruritus, sulfur mustard Iraq–Iran war chronic pulmonary complications, solid cancer, Mets, knee OA, T2DM	618	35–79	P	4–12	900–3000 mg/day of curcuminoids	\uparrow SOD (SMD = 0.82; 95% CI 0.27 to 1.38)		

Table 2. Cont.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Alizadeh et al. 2019 [150]	5 publications [62, 141,143,145,155]	Healthy, prostate cancer treated with radiotherapy, β -thalassemia, veterans of the Iraq–Iran war with chronic pruritus, solid cancer	322	20–79	P	4–12	900–3000 mg/day of curcuminoids	\uparrow CAT (SMD = 10.26; 95% CI 0.92 to 19.61)	Cochrane risk of bias tool (59.0%)	PubMed, Embase, Cochrane Central, Scopus, and Google Scholar
	5 publications [62, 141,145,151,158]	Non-diabetic or diabetic proteinuric CKD, prostate cancer treated with radiotherapy, veterans of the Iraq–Iran war with chronic pruritus, occupational stress-related anxiety and fatigue	357	26–79	P	4–12	320–782 mg/day of curcumin, 1000–3000 mg/day of curcuminoids	\uparrow GPx (SMD = 8.90; 95% CI 6.62 to 11.19)		
	6 publications [43,88,143,145,152, 157]	PUD, infertile oligoasthenospermia, prostate cancer treated with radiotherapy, β -thalassemia, chronic gastritis, healthy	330	22–79	P	1–12	80–1500 mg/day of curcumin, 90–3000 mg/day of curcuminoids	\leftrightarrow TAC (SMD = 0.30; 95% CI -0.20 to 0.81)		
	1 publication [151]	Non-diabetic or diabetic proteinuric CKD	101	37–57	P	8	320 mg/day of curcumin	\leftrightarrow GR (SMD = -0.01 ; 95% CI -0.03 to 0.02)		
Qin et al. 2018 [159]	7 publications [27,57,98,114,124, 153,156]	T2DM, OA, Mets, end-stage renal disease	525	34–67	P	4–8	46–1000 mg/day of curcumin	\downarrow MDA (SMD = -0.769 ; 95% CI -1.059 to -0.478)	Cochrane risk of bias tool (54.2%)	PubMed, EMBASE, Web of Science, Medline Ovid, Books®Ovid, Journals®Ovid, and Cochrane Library
	4 publications [27,124,141,156]	T2DM, OA, Mets, chronic pruritic skin lesions	341	34–67	P	4–8	1000–1500 mg/day of curcumin	\uparrow SOD (SMD = 1.084; 95% CI 0.487 to 1.680)		
	2 publications [57,153]	T2DM, end-stage renal disease	108	32–67	P	4–8	46–66.3 mg/day of curcumin	\leftrightarrow GPx (SMD = 0.13; 95% CI -0.25 to 0.51)		

CAT, chloramphenicol acetyltransferase; CKD, chronic kidney disease; DFU, diabetic foot ulcer; GPx, glutathione peroxidase; GR, glutathione reductase; HIV, human immunodeficiency virus; MD, mean difference; MDA, malondialdehyde; Mets, metabolic syndrome; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; OA, osteoarthritis; P, parallel; PCOS, polycystic ovary syndrome; PUD, peptic ulcer disease; RCTs, randomized controlled trials; SMD, standard difference in means; SOD, superoxide dismutase; TAC, total antioxidant capacity; T2DM, type 2 diabetes mellitus; WMD, weighted mean differences. The quality of primary studies is indicated as a percentage of low risk (Cochrane risk of bias tool). \uparrow , increase; \downarrow , decrease; \leftrightarrow no effect.

Annexe 3 :

Table 3. Meta-analyses of RCTs investigating the effect of curcumin intake on glucose control.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Lukunaprasit et al. 2023 [160]	3 publications [50,161,162]	MAFLD	231	26–38	P	8–12	80–500 mg/day of curcumin	↔ HbA1c (MD = -0.24; 95% CI -0.66 to 0.18; $p > 0.05$)	Cochrane risk of bias tool (68.8%)	Medline and SCOPUS
	12 publications [34,35,50,146,161–168]	MAFLD	710	18–72	P	8–24	80–1500 mg/day of curcumin, 2000–3000 mg/day of turmeric	↓ FBG (MD = -2.05 mg/dL; 95% CI -3.08 to -1.01; $p < 0.05$)		
Qiu et al. 2023 [22]	9 publications [23,25,27,61,126,169–172]	Mets	576	28–81	P	4–12	80–1500 mg/day of curcumin, 1000 mg/day of curcuminoids, 2400 mg/day of turmeric	↓ FBG (MD = -8.6 mg/dL; 95% CI -15.45 to -1.75; $p = 0.01$)	Cochrane risk of bias tool (71.4%)	PubMed, SCOPUS, Cochrane Library, EMBASE, Web of Science, and China Biological Medicine
Różański et al. 2023 [173]	14 publications [34,35,50,55,161,164–166,174–179]	MAFLD	847	18–70	P	8–12	70–1500 mg/day of curcuminoids, 80–1000 mg/day of curcumin, 3000 mg/day of turmeric	↓ Insulin (MD = -1.1430 μ IU/mL; 95% CI -1.5439 to -0.7421; $p < 0.0001$) ↓ HOMA-IR (MD = -0.2884; 95% CI -0.3950 to -0.1817; $p < 0.0001$)	Cochrane risk of bias tool (90.8%)	PubMed, Web of Science, and Scopus
Ngu et al. 2022 [180]	3 publications [50,177,181]	NAFLD	238	18–70	P	8–12	80–1500 mg/day of curcumin	↔ QUICKI (MD = 0.01; 95% CI -0.00 to 0.02; $p = 0.30$)	Cochrane risk of bias tool (79.5%)	Cochrane Central Register of Controlled Trials, and PubMed
Sun et al. 2022 [100]	23 publications [23,25,27,39,45,49,60,61,70,76,80,87,101,126,169,170,182–188]	T2DM, obese, nephropathy, proteinuria, hemodialysis, DFU, IFG/IGT, Mets, hyperlipidemia	1847	35–68	P, CO	4–36	80–2400 mg/day of curcumin	↓ FBG (WMD = -0.50 mg/dL; 95% CI -0.72 to -0.28)	Cochrane risk of bias tool (69.3%) Jadad scale (77.0%)	PubMed, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang and CBM
	16 publications [27,29,39,49,60,70,76,80,101,126,182,183,185–188]	T2DM, obese, proteinuria, hemodialysis, DFU, IFG/IGT, Mets, hyperlipidemia	1224	35–70	P, CO	8–36	80–2100 mg/day of curcumin	↓ HbA1c (WMD = -0.42%; 95% CI -0.57 to -0.26)		

Table 3. Cont.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Sun et al. 2022 [100]	5 publications [45,76,80,187,188]	T2DM, IGT, hyperlipidemia, hemodialysis, DFU	247	35–63	P, CO	6–17	80–500 mg/day of curcumin	↓ Insulin (WMD = -1.70 μ IU/mL; 95% CI -2.03 to -1.38)	Cochrane risk of bias tool (69.3%) Jadad scale (77.0%)	PubMed, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang and CBM
	11 publications [39,45,49,60,70,76,80,101,183,188,189]	T2DM, obese, hyperlipidemia, hemodialysis, IFG, IGT, DFU	874	42–63	P, CO	6–36	80–2100 mg/day of curcumin	↓ HOMA-IR (WMD = -0.71; 95% CI -1.11 to -0.31)		
Tian et al. 2022 [190]	9 publications [38,49,57,87,101,114,182,183,191]	T2DM	604	41–61	P	4–12	80–1500 mg/day of curcumin, 300–1000 mg/day of curcuminoids, 1500–2100 mg/day of turmeric	↓ FBG (WMD = -8.85 mg/dL; 95% CI -14.4 to -3.29; $p = 0.002$)	Cochrane risk of bias tool (57.1%)	PubMed, EMBASE, Web of Science, and Cochrane Library
	8 publications [38,49,57,101,114,182,183,191]	T2DM	564	41–61	P	4–12	80–1500 mg/day of curcumin, 300–1000 mg/day of curcuminoids, 2100 mg/day of turmeric	↓ HbA1c (WMD = -0.54; 95% CI -0.81 to -0.27; $p \leq 0.001$)		
Nouri et al. 2022 [192]	4 publications [58,73,193,194]	PCOS	198	28–31	P	6–12	9334–1500 mg/day of curcumin	↓ FBG (ES = -3.62 mg/dL; 95% CI -5.65 to -1.58; $p < 0.001$) ↓ Insulin (ES = -1.67 mU/mL; 95% CI -3.06 to -0.28; $p = 0.018$) ↓ HOMA-IR (ES = -0.42; 95% CI -0.76 to -0.09; $p < 0.01$)	Cochrane risk of bias tool (75.0%)	PubMed, Scopus, and ISI Web of Science
Khalili et al. 2022 [195]	9 publications [34,50,161,164–166,177,179,196]	NAFLD	683	42–67	P	4–12	50–2000 mg/day of curcumin	↓ FBG (SMD = -0.28; 95% CI -0.46 to -0.09; $p = 0.003$)	Cochrane risk of bias tool (65.5%)	Web of Science, Science Direct, PubMed, and Embase

Table 3. Cont.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Shen et al. 2022 [99]	7 publications [58,73,193,194,197-199]	PCOS	447	20-38	P	6-24	80-1500 mg/day of curcumin	↓ FBG (WMD = -3.618; 95% CI -5.165 to -2.071; $p < 0.001$) ↓ Insulin (WMD = -1.834; 95% CI -2.701 to -0.968; $p < 0.001$) ↓ HOMA-IR (WMD = -0.565; 95% CI -0.779 to -0.351; $p < 0.001$)	Cochrane risk of bias tool (73.5%)	PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, Clinical Trials, Chinese Clinical Trial Registry, Chinese Biomedical Literature Database, Chinese National Knowledge Infrastructure, VIP database, and Wanfang Database
	4 publications [58,193,194,197]	PCOS	266	23-38	P	6-12	80-1500 mg/day of curcumin	↑ QUICKI (WMD = 0.011; 95% CI 0.005 to 0.017; $p = 0.001$)		
Ashtary-Larky et al. 2021 [111]	7 publications [23,50,71,76,171,182,185]	Mets, NAFLD, T2DM, hemodialysis	417	36-68	P	6-12	40-120 mg/day of nano-curcumin	↓ FBG (WMD = -18.14 mg/dL; 95% CI -29.31 to -6.97; $p = 0.001$)	Cochrane risk of bias tool (55.6%)	PubMed, Scopus, Embase, and Web of Science
	3 publications [50,76,171]	Mets, NAFLD, T2DM, hemodialysis	180	36-68	P	12	40-80 mg/day of nano-curcumin	↓ Insulin (WMD = -1.21 mg/dL; 95% CI -1.43 to -1.00; $p < 0.001$)		
	4 publications [50,171,182,185]	Mets, NAFLD, T2DM	277	36-68	P	8-12	40-80 mg/day of nano-curcumin	↓ HbA1c (WMD = -0.66 mg/dL; 95% CI -1.41 to -0.08; $p < 0.001$)		
	3 publications [50,76,171]	Mets, NAFLD, T2DM, hemodialysis	180	36-68	P	12	40-80 mg/day of nano-curcumin	↓ HOMA-IR (WMD = -0.28 mg/dL; 95% CI -0.33 to -0.23; $p < 0.001$)		
Abdelazeem et al. 2021 [115]	5 publications [58,73,193,194,197]	PCOS	296	24-39	P	6-12	80-1500 mg/day of curcumin	↓ FBG (MD = -3.67; 95% CI -5.25 to -2.08; $p < 0.00001$) ↓ Insulin (MD = -1.91; 95% CI -2.97 to -0.84; $p = 0.0005$) ↓ HOMA-IR (MD = -0.55; 95% CI -0.83 to -0.27; $p = 0.0001$)	Cochrane risk of bias tool (73.3%)	PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Central, and Google Scholar
	4 publications [58,193,194,197]	PCOS	266	24-36	P	6-12	80-1500 mg/day of curcumin	↓ QUICKI (MD = 0.01; 95% CI 0.00 to 0.02; $p = 0.0005$)		

Table 3. Cont.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Zhang et al. 2021 [200]	5 publications [31,60,70,183,185]	T2DM	524	34-70	P	8-24	80-1500 mg/day of curcumin, 300-1500 mg/day of curcuminoids	↓ HbA1c (WMD = -0.70; 95% CI -0.87 to -0.54; $p < 0.0001$)	Cochrane risk of bias tool (69.4%)	Chinese database (CNKI, Wan Fang, VIP, CBM), PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, Medline Complete and, ClinicalTrials.gov
	1 publication [60]	T2DM	100	34-51	P	12	1000 mg/day of curcuminoids	↓ HOMA-IR in the Middle East subgroup (WMD = -0.60; 95% CI -0.74 to -0.46; $p < 0.00001$)		
	2 publications [31,183]	T2DM	313	34-65	P	12-24	1500 mg/day of curcumin, 300 mg/day of curcuminoids	↓ HOMA-IR in the Asia subgroup (WMD = -2.41; 95% CI -4.44 to -0.39; $p = 0.02$)		
	6 publications [31,60,70,87,183,185]	T2DM	564	34-70	P	8-24	80-1500 mg/day of curcumin, 300-1500 mg/day of curcuminoids, 1500 mg/day of turmeric	↓ FBG in the Asia subgroup (SMD = -0.57; 95% CI -0.79 to -0.36; $p < 0.00001$) ↔ FBG in the Middle East subgroup		
Altobelli et al. 2021 [201]	5 publications [49,114,144,182,183]	T2DM	333	18-80	P	8-12	80-1500 mg/day of curcumin, 300 mg/day of curcuminoids, 2100 mg/day of turmeric	↓ HbA1c (ES = -0.42; 95% CI -0.77 to -0.11; $p = 0.008$)	Cochrane risk of bias tool (93.8%)	Medline, EMBASE, Scopus, ClinicalTrials.gov, Web of Science, and Cochrane Library
	4 publications [31,49,144,183]	T2DM	432	18-70	P	8-24	1500 mg/day of curcumin, 250-300 mg/day of curcuminoids, 2100 mg/day of turmeric	↓ HOMA-IR (ES = -0.41; 95% CI -0.60 to -0.22; $p < 0.001$)		

Table 3. Cont.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Chien et al. 2021 [202]	3 publications [58,193,194]	PCOS	168	24–39	P	6–12	500–1500 mg/day of curcumin	↓ FBG (MD = -2.77; 95% CI -4.16 to -1.38; <i>p</i> < 0.001) ↓ Insulin (MD = -1.33; 95% CI -2.18 to -0.49; <i>p</i> = 0.002) ↓ FOMA-IR (MD = -0.32; 95% CI -0.52 to -0.12; <i>p</i> = 0.002) ↓ QUICKI (MD = 0.010; 95% CI 0.003 to 0.018; <i>p</i> = 0.005)	Cochrane risk of bias tool (72.2%)	PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, and Cochrane Library
Jalali et al. 2020 [203]	6 publications [34,50,161,164,165,177]	NAFLD	407	33–58	P	8–12	50–1425 mg/day of curcumin	↔ FBG (MD = -0.22; 95% CI -0.42 to -0.02; <i>p</i> = 0.313)	Jadad scale (88.9%)	PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, and Cochrane Library
	3 publications [50,165,177]	NAFLD	211	36–58	P	8–12	80–1425 mg/day of curcumin	↓ HOMA-IR (MD = -0.37; 95% CI -0.70 to -0.03; <i>p</i> = 0.000) ↓ Insulin (MD = -0.49; 95% CI -0.81 to -0.16; <i>p</i> = 0.000)		
Azhda-ri et al. 2019 [204]	5 publications [25,27,61,126,172]	Mets	359	38–60	P	6–12	1000–1890 mg/day of curcumin, 1000 mg/day of curcuminoids, 2400 mg/day of turmeric	↓ FBG (WMD = -9.18 mg/dL; 95% CI -16.70 to -1.66; <i>p</i> = 0.01)	Cochrane risk of bias tool (57.1%)	Web of Science, Medline, Google Scholar, Scopus, Cochrane, and CINAH
Huang et al. 2019 [205]	13 publications [25,35,39,45,51,57,114,126,161,177,182,183,206]	T2DM, NAFLD, Mets, hyperlipidemia, CAD, high ALT	1064	30–72	P, CO	4–12	70–1890 mg/day of curcumin, 294–2000 mg/day of curcuminoids, 2400–3000 mg/day of turmeric	↓ FBG (SMD = -0.382; 95% CI -0.654 to -0.111 mg/dL; <i>p</i> = 0.006)	Cochrane risk of bias tool (83.7%)	PubMed, Cochrane Library, Web of Science, and Embase

Table 3. Cont.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Huang et al. 2019 [205]	7 publications [31,35,39,45,57,177,183]	T2DM, NAFLD, Mets, hyperlipidemia	821	30–72	P, CO	4–12	1000 mg/day of curcumin, 294–1500 mg/day of curcuminoids, 2000–3000 mg/day of turmeric	↓ HOMA-IR (SMD = -0.351; 95% CI -0.615 to -0.087; <i>p</i> = 0.009)	Cochrane risk of bias tool (83.7%)	PubMed, Cochrane Library, Web of Science, and Embase
	8 publications [39,57,114,126,161,177,182,183]	T2DM, NAFLD, Mets	731	40–74	P	4–12	80–1890 mg/day of curcumin, 300–1500 mg/day of curcuminoids, 2000 mg/day of turmeric	↓ HbA1c (SMD = -0.370; 95% CI -0.631 to -0.110; <i>p</i> = 0.005)		
	5 publications [35,39,45,57,177]	T2DM, NAFLD, Mets, hyperlipidemia	507	31–71	P, CO	4–12	1000 mg/day of curcumin, 294–1500 mg/day of curcuminoids, 2000–3000 mg/day of turmeric	↔ Insulin (SMD = -0.058; 95% CI -0.352 to 0.235; <i>p</i> = 0.697)		
Tabrizi et al. 2018 [207]	19 publications [25,32,39,45,46,51,57,87,101,114,126,129,161,178,182,183,206,208,209]	T2DM, hyperlipidemia, Mets, obese, diabetic nephropathy, NAFLD, CAD	1299	10–73	P	4–24	70–2000 mg/day of curcumin, 300–1000 mg/day of curcuminoids, 112–2400 mg/day of turmeric	↓ FBG (SMD = -0.78; 95% CI -1.20 to -0.37; <i>p</i> < 0.001)	Cochrane risk of bias tool (76.9%)	Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE, and Web of Science
	7 publications [32,39,45,57,129,178,208]	T2DM, obese, hyperlipidemia, NAFLD	552	18–68	P	4–36	294 mg/day of curcumin, 500–1000 mg/day of curcuminoids, 2000–2100 mg/day of turmeric	↑ Insulin (SMD = 0.92; 95% CI 0.06 to 1.78; <i>p</i> = 0.036)		

Table 3. Cont.

Ref.	No. of Studies Included	Health Status of Subjects	No. of Subjects	Age of Subjects (Years)	Design	Period (Weeks)	Dose	Outcomes (Effect Size)	Quality of Primary Studies	Databases
Tabrizi et al. 2018 [207]	8 publications [31,32,39,45,57,178,183,208]	T2DM, obese, hyperlipidemia, NAFLD	836	10–65	P	4–36	294 mg/day of curcumin, 500–1000 mg/day of curcuminoids, 300–2100 mg/day of turmeric	↓ HOMA-IR (SMD = -0.91; 95% CI -1.52 to -0.31; <i>p</i> = 0.003)	Cochrane risk of bias tool (76.9%)	Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE, and Web of Science
	10 publications [39,57,101,114,126,161,178,182,183,208]	T2DM, Mets, obese, hyperlipidemia, NAFLD	906	18–73	P	4–36	70–1890 mg/day of curcumin, 300–1000 mg/day of curcuminoids, 300–2100 mg/day of turmeric	↓ HbA1c (SMD = -0.92; 95% CI -1.37 to -0.47; <i>p</i> < 0.001)		

ALT, alanine aminotransferase; CAD, coronary artery disease; CI, confidence interval; CO, crossover; DFU, diabetic foot ulcer; ES, effect size; FBG, fasting blood glucose; HbA1c, glycated hemoglobin; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; MD, mean difference; Mets, metabolic syndrome; MAFLD, metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; P, parallel; PCOS, polycystic ovary syndrome; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index; RCTs, randomized controlled trials; SMD, standardized mean difference; T2DM, type 2 diabetes mellitus; WMD, weighted mean difference. The quality of primary studies is indicated as a percentage of low risk (Cochrane risk of bias tool) or ≥ 3 (Jadad scale). ↑, increase; ↓, decrease; ↔ no effect.