

h e d s

Haute école de santé
Genève
Filière Nutrition et diététique

Rue des Caroubiers 25
CH-1227 Carouge

T +41 22 388 34 60
F +41 22 388 34 50

diet.heds@hesge.ch
www.hesge.ch/heds

ALIMENTATION ET MALADIES AUTO-IMMUNES

Existe-t-il des nutriments dont les effets sur la modulation de l'inflammation ou l'immunité auraient été démontrés sur plusieurs maladies auto-immunes différentes ?

Travail de Bachelor

Djamila Grimm & Nicolas Parel

N° matricule : 16871113 et 16871139

Directrice de TBSc: Pasqualina Riggillo - Diététicienne diplômée HES, Maître d'enseignement HES à la filière Nutrition et diététique

Membres du jury: Alessandro Limonta - Médecin consultant aux Hôpitaux Universitaires de Genève, spécialiste en médecine interne et générale, micronutrition et biothérapie nutritionnelle

Genève, Juillet 2019



Les prises de position, la rédaction et les conclusions de ce travail n'engagent que la responsabilité de ses auteur-e-s et en aucun cas celle de la Haute école de santé Genève, du Jury ou du Directeur-trice de Travail de Bachelor.

Nous attestons avoir réalisé seul-e-s le présent travail, sans avoir utilisé d'autres sources que celles indiquées dans la liste des références bibliographiques.

Juillet 2019

Nicolas Parel & Djamila Grimm

Table des matières

Résumé	5
Abréviations	6
Introduction	7
1. Cadre de référence	8
1.1 Système immunitaire (SI)	8
1.1.2 Immunité	9
1.1.2.1 Immunité innée ou non-spécifique	9
1.1.2.2 Immunité adaptative ou spécifique	11
1.2 Maladies auto-immunes (MAI)	12
1.2.1 Epidémiologie	12
1.2.2 Physiopathologie	12
1.2.3 Traitements	14
1.2.3.1 Effets indésirables des traitements	15
1.2.4 Histoire naturelle des maladies auto-immunes	16
1.3 Stress oxydatif	16
1.4 Nutrition et système immunitaire	18
1.4.1 La vitamine A	18
1.4.2 La vitamine D	18
1.4.3 Le zinc	18
1.5 Nutrition et inflammation	18
1.5.1 Les acides gras polyinsaturés Omega 3	18
1.5.2 La vitamine C	18
1.5.3 La vitamine E	18
1.5.4 Substances végétales secondaires	19
1.5.5 Prébiotiques et probiotiques	19
1.5.6 Les acides gras polyinsaturés Omega 6	19
1.5.7 Les acides gras saturés	19
1.5.8 L'excès énergétique	19
2. Définition de l'étude	20
2.1 But	20
2.2 Hypothèses	20
3. Méthode	21
3.1 Bases de données	21
3.2 Equations de recherche	21
3.3 Critères d'inclusion et d'exclusion	21
3.3.1 Année de publication	21

3.3.2 Langue.....	21
3.3.3 Design d'étude	21
3.3.4 Population.....	22
3.3.5 Variables indépendantes.....	22
3.3.6 Variables dépendantes	22
3.4 Sélections des articles	22
3.4.1 Extraction des données.....	22
3.5 Analyse qualitative des études	22
4. Résultats	23
4.1 Résultats issus des équations de recherche.....	23
4.2 Tableaux	24
4.2.1 : Caractéristiques des revues.....	24
4.2.2 Tableau 2 : Résultats des études.....	25
4.3 Caractéristiques des revues (tableau 1)	26
4.4 Résultats des revues (tableau 2)	26
4.5 Supplémentation en vitamine D.....	26
4.6 Supplémentation en acides gras polyinsaturés :.....	27
4.7 Qualité des études.....	27
5. Discussion :.....	29
5.1 Mise en perspective.....	29
5.2 Points forts de ce travail	30
5.3 Biais	30
5.4 Limites.....	31
6. Conclusion :.....	33
7 Bibliographie	34
7.1 Liste bibliographique.....	34
7.2 Références bibliographiques	35
Annexe I : Analyse qualitative des revues	40
Annexe 2 : Protocole de notre Travail de Bachelor.....	56

Résumé

Introduction : L'altération de la capacité du système immunitaire à reconnaître le soi du non soi entraîne une réaction auto immune. Les maladies auto immunes sont des pathologies inflammatoires chroniques. Elles détériorent profondément la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif pour ces pathologies. Les effets secondaires des traitements actuels comportent des risques non négligeables pour la santé des malades. Les effets bénéfiques d'une thérapie nutritionnelle ont déjà été prouvés sur différentes maladies chroniques inflammatoires. Les nutriments jouent un rôle dans le maintien du système immunitaire, la modulation de la réponse inflammatoire ou encore dans la lutte contre le stress oxydatif. Ce travail recherche différents nutriments communs à plusieurs maladie auto immunes différentes, pouvant impacter la réponse inflammatoire et/ou immunitaire.

Méthodes : Pour répondre à notre question de recherche, nous avons procédé à une revue des revues systématiques. Les bases de données PubMed, Cochrane et Cinahl ainsi que différents mots clés spécifiques ont été utilisés. La sélection des articles a été réalisée conjointement par les deux chercheurs en fonction des critères prédéfinis. Nous avons focalisé notre attention sur les nutriments pour les variables indépendantes et les marqueurs inflammatoires et immunitaires pour les variables dépendantes. La qualité des articles retenus a ensuite été analysée à l'aide du « Manuel d'analyse des preuves de l'Académie de Nutrition et Diététique ».

Résultats : Nos équations de recherches ont mis en évidence 1427 articles. Parmi eux, 4 revues systématiques ont répondu à nos critères. Les nutriments étudiés dans ces revues sont la vitamine D et les acides gras polyinsaturés. Leurs effets sur les marqueurs immunitaires et inflammatoires ont été observés chez des patients atteints de sclérose en plaques, thyroïdite auto immune, lupus systémique érythémateux et de polyarthrite rhumatoïde. Seule une revue conclue à une possible diminution des auto-anticorps chez les patients atteints de thyroïdite après une supplémentation de vitamine D. Les 3 autres concluent en l'absence de lien clairement démontré entre une supplémentation en vitamine D ou en acides gras polyinsaturés, sur les marqueurs inflammatoires et/ou immunitaires. La qualité de 3 des revues a été évaluée comme « neutre » tandis que la dernière a été évaluée positivement.

Conclusion : Les résultats de notre recherche ne nous permettent pas de conclure à l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D ou en acides gras polyinsaturés, dans l'objectif de diminuer les marqueurs inflammatoires et/ou immunitaires. Malgré une prévalence plus importante du déficit en vitamine D chez les patients atteints de MAI, ce lien causal reste à démontrer. Lors d'une prochaine revue, il serait préférable de traiter d'un régime plutôt que de nutriments isolés. De plus, les pathologies devraient être étudiées individuellement. Ainsi, nous pourrions nous concentrer sur d'autres symptômes comme la douleur, la progression et les lésions de la maladie, la fréquence et intensité des poussées ou encore le niveau de handicap.

Mots clés : Maladies auto-immunes – Nutrition – Inflammation – Immunité - Nutriments

Abréviations

IL	:	Interleukine
LES	:	Lupus érythémateux systémique
MAI	:	Maladies auto immunes
SEP	:	Sclérose en plaques
SI	:	Système immunitaire
TA	:	Thyroïdite auto immune
TGF-β	:	Facteur de croissance transformant (cytokine régulant les réponses lymphocytaires TCD4+)
PAMS	:	Pathogen Associated Molecular Pattern
PRR	:	Pathogen Recognition Receptor
TNFα	:	Tumor necrosis factor
CRP	:	Protéine-C-réactive
NFS	:	Numérotation formule sanguine

Introduction

Le système immunitaire (SI) permet à l'organisme de se défendre contre les agressions qui lui sont internes et externes. Il se subdivise entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Cette dernière intervient lorsqu'un agent pathogène parvient à franchir l'immunité innée. Elle comprend la production d'anticorps ainsi que la différenciation du soi et du non-soi. Ce mécanisme devient pathologique lorsque le SI reconnaît des éléments de l'organisme comme faisant partie du non-soi. Cette réaction auto-immune engendre une réaction inflammatoire chronique, qui entraîne des effets néfastes pour l'individu affecté.

Les maladies auto immunes (MAI) sont des pathologies chroniques qui touchent 5-10% de la population mondiale (1,2). Elles impactent la qualité de vie des patients concernés, pouvant aller jusqu'à les rendre invalides. On en dénombre plus de 80 types différents qui peuvent atteindre tous les systèmes du corps (3). Malgré leur hétérogénéité, l'inflammation chronique reste une caractéristique commune des MAI. Elle engendre un stress oxydatif important qui a comme conséquence une destruction tissulaire. Les traitements actuels ont pour but de limiter les symptômes dont souffrent les patients. Toutefois, ils présentent de nombreux effets secondaires tel que l'augmentation du risque d'infection et de cancer (4).

Le rôle thérapeutique de la nutrition a déjà été démontré sur diverses pathologies . Certains nutriments, dont les acides gras polyinsaturés, jouent un rôle dans la modulation de la réponse inflammatoire (5). Ces effets ont été observés au sein de pathologies inflammatoires chroniques, notamment le diabète, l'obésité, le syndrome métabolique, le cancer ou encore les maladies cardiovasculaires (6). D'autres nutriments contribuent au bon fonctionnement du SI tel que la vitamine D et A (7) (8). Enfin, certains nutriments participent à la lutte contre le stress oxydatif. C'est le cas par exemple de la vitamine C, anti oxydant exogène, ou encore le sélénium qui est l'un des constitutifs de nos enzymes anti oxydantes endogènes (9) (10).

Ce travail de Bachelor a pour but de déterminer s'il existe des nutriments pouvant réguler la réponse inflammatoire et/ou immunitaire, au sein de différentes maladies auto immunes. Pour se faire, nous allons réaliser une revue systématique de la littérature. Afin de pouvoir comparer plusieurs maladies auto immunes entre elles, il s'agira d'une revue de revues. Nous comparerons ensuite nos résultats à ceux de revues narratives. Enfin, nous évoquerons d'autres pistes de réflexion pour approfondir notre thématique, lors de nouvelles recherches.

1. Cadre de référence

1.1 Système immunitaire (SI)

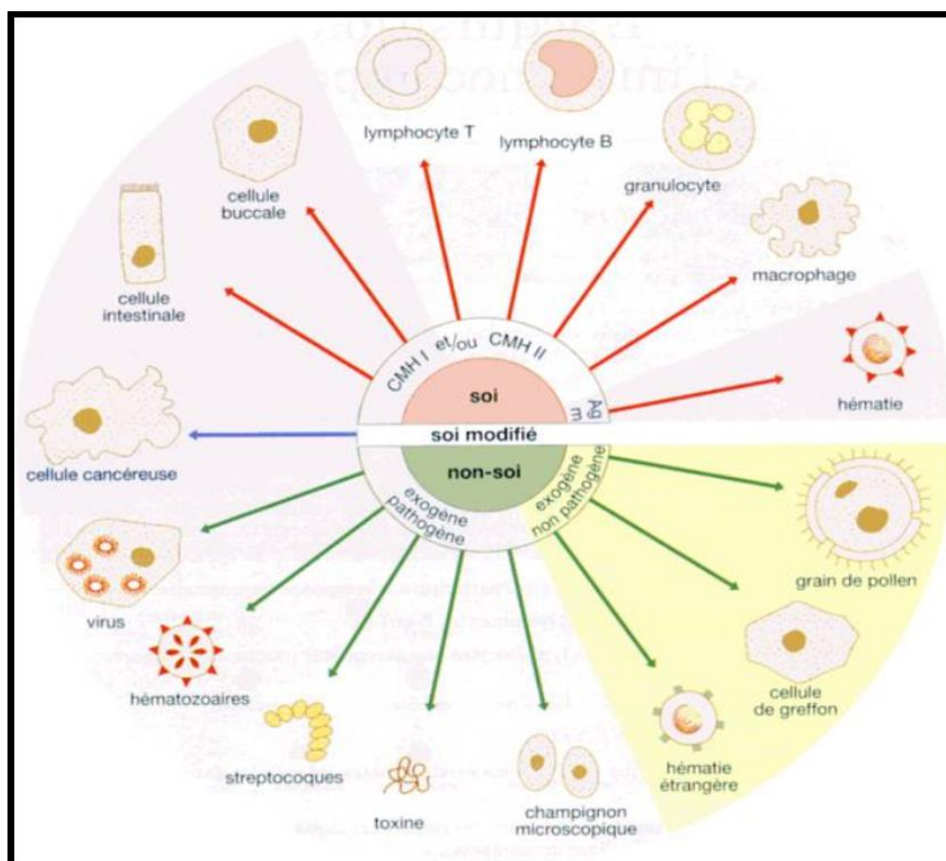
Le SI est l'ensemble des cellules, molécules, organes et tissus capables de repérer les agressions ou les dysfonctionnements et qui, grâce à leur collaboration, vont mettre en place des mécanismes de défense.

Ce système est composé de différents organes comme la rate, la moelle rouge des os, les vaisseaux lymphatiques, les ganglions lymphatiques, le thymus et les amygdales. Chacun d'entre eux joue un rôle spécifique :

- Rate : Prolifération des lymphocytes
- Moelle osseuse : Maturation des lymphocytes B
- Vaisseaux lymphatiques : Transport de la lymphe
- Ganglions lymphatiques : Filtration de la lymphe
- Thymus : Maturation des lymphocytes T
- Amygdales : Elimination des substances étrangères

Afin de combattre les substances étrangères, le SI a la capacité de distinguer le soi du non soi, donc ce qui fait partie de notre corps ou non et qui vient l'agresser ou le dysfonctionner.

Figure 1 : Différenciation du soi et du non soi (11)



En effet, la présence d'une substance pathogène entraîne une réaction inflammatoire qui débute par une phase de reconnaissance au travers de cellules (ex. : macrophages, lymphocytes), de médiateurs (ex. : cytokines, prostaglandines) et de protéines circulantes (ex. : anticorps). La réponse inflammatoire est un processus complexe qui ne peut se contenter d'un schéma, mais qui nécessite une description analytique de ses intervenants.

De plus, le SI fait appel à deux systèmes de défense qui travaillent de manière individuelle ou coordonnée pour résister à la maladie, il s'agit de l'immunité innée et l'immunité adaptative.

En temps normal, l'organisme élimine les corps étrangers immédiatement via la partie innée du SI. Ce système de défense a pour but d'empêcher tout agent pathogène de pénétrer à l'intérieur du corps et de s'y propager. Les éléments ayant déclenché la réaction immunitaire seront ensuite répertoriés pour une réaction plus rapide lors d'une prochaine exposition. Cette réaction, plus tardive mais plus durable, aura lieu cette fois-ci via la partie adaptative du SI. En outre, la défense adaptative se met également en place et prend le relais dans le cas où la défense innée n'est plus en capacité de combattre les agents pathogènes.

1.1.2 Immunité

Le terme « immunité » vient du mot « immunis » qui signifie « exempt de mal » (12). L'immunité est la capacité de l'organisme à se défendre contre une agression. Une agression peut être de différents types :

- Infection : attaque de notre corps par un pathogène. Un pathogène est un microorganisme capable d'infecter notre corps et de provoquer une maladie (bactéries, virus, champignons...)
- Agression chimique : poison, molécules étrangères
- Agression mécanique : piqûres, coupures, chocs ou encore des frottements qui abîmeraient le corps
- Dysfonctionnement interne : cancer

1.1.2.1 Immunité innée ou non-spécifique

Le système de défense innée est toujours prêt à réagir rapidement contre une substance pathogène. Il se qualifie d'inné puisqu'il est présent dès la naissance et fait partie intégrante de notre anatomie. Cette immunité non-spécifique est composée de deux types de « barrières » :

- Barrières innées superficielles : peau et muqueuses
- Barrières innées internes : cellules et molécules qui engendrent l'inflammation

Barrières innées superficielles : Peau et muqueuse

Il s'agit de l'épithélium, plus précisément de la peau et des muqueuses, comme l'appareil respiratoire, digestif et uro-génital. En plus de la barrière anatomique que forme l'épithélium, une protection chimique est assurée par leurs sécrétions comme de l'acide, des enzymes, du mucus, des peptides anti-microbiens (défensines).

Barrières innées internes : cellules et molécules

Malgré la présence de ces barrières anatomiques, certains agents pathogènes (antigènes) réussissent à entrer dans l'organisme. Ce dernier fait alors appel à des cellules sentinelles capables de combattre la substance pathogène. En effet, le SI est composé de cellules appelées « leucocytes » ou « globules blancs » contenues dans le sang, la lymphe ou les tissus.

Parmi ces leucocytes, certains ont une action immédiate ou non spécifique à l'antigène. Il s'agit des phagocytes, cellules sentinelles, qui réagissent immédiatement après l'infection. Parmi eux, nous trouvons les mastocytes, les cellules dendritiques, les granulocytes et les macrophages. Les mastocytes sont de grosses cellules résidents dans les tissus et qui sont riches en granules contenant un acide aminé particuliers, l'histamine, qui joue un rôle important dans la réaction inflammatoire. Dans les vaisseaux sanguins circulent également granulocytes, qui interviendront en renfort des cellules sentinelles des tissus. Elles portent sur leur surface des récepteurs membranaires particuliers appelés Pathogen Recognition Receptor (PRR). Les bactéries pathogènes, elles, ont sur leur surface des molécules qui vont déclencher la réaction immunitaire et qui sont appelées les Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMP), appelé aussi antigène. Cette identification correspond au début de la réaction inflammatoire. En effet, les PAMP sont reconnus de manière spécifique par les récepteurs PRR des cellules sentinelles puisque la forme d'un récepteur est complémentaire à celle d'un PAMP. Dans les mastocytes, cette réaction engendre la libération de l'histamine en direction des vaisseaux sanguins, ce qui va provoquer une vasodilatation. C'est elle qui est responsable de la rougeur et de la chaleur de la zone lésée. La vasodilatation permet aux granulocytes de sortir des vaisseaux sanguins pour se diriger vers la zone infectée. Cette étape est appelée diapédèse et est à l'origine du gonflement de la zone. Quant à la douleur, elle est causée par certaines molécules appelées prostaglandines. Ces dernières sont relarguées par les cellules sentinelles et se chargent de stimuler les neurones sensibles à la douleur présents dans les tissus. Ceux-ci vont ensuite envoyer le message douloureux au cerveau.

La reconnaissance des PAMP par les PRR provoque également dans les cellules sentinelles la libération de molécules chimiques qui participent à l'inflammation : les cytokines pro-inflammatoires. Elles sont captées par les granulocytes du sang et permettent d'attirer plus de granulocytes sur la zone infectée grâce à la diapédèse.

Enfin, dans les tissus réside en permanence un dernier type de cellules sentinelles. Il s'agit des macrophages. Elles contiennent des enzymes digestives qui permettent une digestion intracellulaire des pathogènes, qui est appelée « phagocytose » et qui aboutit à la fin de la réaction inflammatoire.

Les macrophages sont les phagocytes les plus efficaces. Toutefois, les cellules dendritiques présentent une particularité, puisqu'elles sont capables de récupérer des fragments de pathogènes digérés pour les présenter sur leur propre membrane. On les appelle les cellules présentatrices d'antigène. Un antigène est une molécule capable de déclencher une réaction inflammatoire. Ces cellules dendritiques font donc le lien avec le deuxième type d'immunité, l'immunité adaptative. En effet, une fois digérés, les déchets de la substance étrangère vont pouvoir être utilisés pour activer spécifiquement les cellules (lymphocytes) de la défense immunitaire adaptative ou acquise.

1.1.2.2 Immunité adaptative ou spécifique

Lorsqu'un pathogène réussit à franchir la première ligne de défense de l'immunité innée, l'immunité adaptative est présente pour prendre le relais et durer plus longtemps. Cette défense fait appel à des leucocytes qui auront une action spécifique à l'antigène concerné. Il s'agit des lymphocytes. Il existe autant de lymphocytes que de types d'antigènes. Parmi eux, on distingue les lymphocytes B et les lymphocytes T. Après avoir été mis en contact avec des antigènes spécifiques, les lymphocytes les gardent en mémoire. Par conséquent, ils auront la capacité de reconnaître spécifiquement les agents pathogènes ou leurs débris.

Les lymphocytes B circulent dans le sang et dans la lymphe. Sur chacun d'entre eux, on peut remarquer la présence de différents récepteurs. Ces derniers vont permettre aux lymphocytes B de reconnaître l'antigène spécifique grâce à la complémentarité de forme. En effet, récepteurs et antigènes doivent s'assembler. Dès lors, les lymphocytes B avec le bon récepteur vont se multiplier dans les ganglions lymphatiques. Ces copies obtenues, spécifiques à l'antigène, vont ensuite libérer des anticorps dans le sang qui vont pouvoir se fixer à l'antigène afin de le neutraliser.

Par la suite, les phagocytes viendront digérer ces couples antigènes/anticorps ce qui permettra de les détruire totalement.

Pour résumé, les lymphocytes B produisent des anticorps qui neutralisent les antigènes spécifiquement.

Il existe un second type de lymphocytes, les lymphocytes T. Ceux-ci se développent dans le thymus où ils apprennent à différencier le soi et le non-soi. Les récepteurs de ces lymphocytes vont s'accrocher à leurs récepteurs complémentaires présents sur la membrane des cellules contaminées. Comme pour les lymphocytes B, des copies de lymphocytes T avec les bons récepteurs vont se multiplier dans les ganglions lymphatiques pour leur permettre de se fixer aux cellules infectées, puis de perforer leur membrane et les détruire. Les déchets seront également digérés par les phagocytes.

1.2 Maladies auto-immunes (MAI)

L'Inserm définit les MAI comme des maladies chroniques déclenchées par la perte de tolérance immunologique de l'organisme face à ses propres constituants (13).

Les MAI peuvent être classées en MAI spécifiques d'organes (ex. : SEP, DT1) ou en MAI non spécifiques d'organes ou systémiques (ex. : PR, LES) (2).

1.2.1 Epidémiologie

Les maladies auto-immunes sont un problème majeur de santé publique. Elles touchent aujourd'hui 5 à 10 % de la population mondiale (1), (2). Au sein de la population suisse, les plus prévalentes sont :

Psoriasis (14) :	150 000 personnes
Maladie cœliaque (15) :	84 000 personnes
Polyarthrite rhumatoïde (16) :	70 000 personnes
Diabète de type 1 (17) :	40 000 personnes
Sclérose en plaques (18) :	15 000 personnes

Aux États-Unis, leur coût annuel direct et indirect est estimé à plus de 100 milliards de dollars (19). Elles ont pour conséquences divers problèmes de santé telles que fatigue, invalidité, douleurs ainsi que dépression, impactant ainsi grandement la qualité de vie des patients qui en sont atteints (20), (21). Elles sont également un facteur de risque à part entière des maladies cardio-vasculaires (22), elle-même première cause de mortalité en Suisse (23). De plus, les pathologies auto-immunes sont la troisième cause de morbidité / mortalité en occident (24).

A ce jour, on dénombre plus de 80 types de MAI, la moitié étant considérées comme rares (3). On retrouve une grande disparité au sein de ces maladies : elles peuvent toucher le système digestif, endocrinien, tégumentaire, musculosquelettique ou encore nerveux.

1.2.2 Physiopathologie

Les MAI, telles que la SEP, la PR, le LED ou encore la spondylarthrite ankylosante, sont toutes des maladies distinctes. Cependant, elles ont un point commun : elles se développent lors d'un dérèglement du SI qui se met à combattre son propre corps au lieu de le protéger (25). En outre, cette réaction auto-immune va engendrer une inflammation chronique commune à toutes ces pathologies.

En effet, le SI a pour rôle principal de reconnaître le « soi » du « non-soi ». Il doit être capable de protéger l'organisme contre les agents pathogènes, mais il doit également tolérer les antigènes du « soi ». Si cette reconnaissance est absente, cela conduit à une réaction auto-immune qui engendre une inflammation et une destruction des tissus.

Comme mentionné précédemment, le SI est composé de plusieurs formes de globules blancs qui ont pour but de défendre l'organisme contre les agressions extérieures comme les virus,

les bactéries ou encore les poisons qui représentent le « non-soi » tout en tolérant ses propres constituants, le « soi ». Si des lymphocytes réagissent contre le soi (auto-réactifs) en s'attaquant à des organes ou tissus spécifiques, ils sont évincés du répertoire des lymphocytes T et cela correspond à la tolérance centrale. Toutefois, ce processus peut se briser et des cellules T se retrouvent dans la circulation. L'organisme va mettre en place des mécanismes, incluant l'action des cytokines et des médiateurs lipidiques comme la prostaglandine, permettant de maintenir une tolérance immune.

En outre, parmi les facteurs favorisant l'inflammation et la dérégulation de l'immunité, une sécrétion anormalement élevée de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL 1, l'IL 6 ou le TNF α peut en être la cause.

Figure 2 : Médiateurs de l'inflammation (25)

classes de médiateurs	activité	dénomination
médiateurs lipidiques	pro-inflammatoire	prostaglandines thromboxanes leucotriènes
	anti-inflammatoire	lipoxines résolvines protectines
cytokines	pro-inflammatoire	TNF- α IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18 interférons
	anti-inflammatoire	IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β récepteurs solubles de cytokines : TNF-Rp50 et p75 antagoniste du récepteur de IL-1 : IL-1ra
chimiokines	pro-inflammatoire	chimiokines CC (MCP- β , RANTES, éotaxine) chimiokine Cx3C (Fractalkine) chimiokines CxC (GRO- α , CxCL-7,-8,10)
radicaux libres	pro-inflammatoire	radicaux libres oxygénés : O $^{\cdot-}$, H $_2$ O $_2$, OH-
protéases	pro-inflammatoire	élastase, collagénase, cathepsine-G, kallikréine, plasmine, hydrolases, acides...
neuromédiateurs	pro-inflammatoire	substance P, VIP, catécholamines...
facteurs de stress tissulaire	pro-inflammatoire	HSP
systèmes d'activation plasmatique	pro-inflammatoire	système contact complément coagulation-fibrinolyse

abréviations : TNF : tumor necrosis factor, IL : interleukine, MCP : monocyte/macrophage chemotactic protein, RANTES : Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted, GRO : chimiokine produit du gène gro, VIP : vasoactive intestinal peptide, heat HSP : heat-shock-protein.

Ce tableau non exhaustif représente différents médiateurs de l'inflammation ainsi que leur rôle dans la régulation de cette dernière. Les cytokines, comme les médiateurs lipidiques,

ont des actions pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires. De ce fait, elles ont un rôle majeur dans les mécanismes de l'inflammation et l'immunité.

Elles portent le rôle de médiateurs intercellulaires puisqu'elles ne peuvent agir qu'en présence de récepteurs membranaires spécifiques des cellules cibles afin de délivrer leurs messages. Il existe une quarantaine de cytokines répertoriées et tout autant de modes d'action jouant un rôle capital dans le processus inflammatoire. Parmi les cytokines les plus courantes, nous trouvons les chimiokines, les IL, les interférons ainsi que les TNF α .

Chimiokines :	Activation des cellules immunitaires
IL :	Messagers intermédiaires assurant le fonctionnement optimal de la réponse immunitaire
TNF α :	Cytokine pro-inflammatoire la plus importante, agissant au niveau du foie en activant la synthèse de molécules spécifiques.
Interférons :	Fabriqués par les globules blancs, ils donnent la capacité à l'organisme de se défendre contre les infections.

Tous ces processus de maintien de l'ordre ne suffisent pas toujours et cela engendre le développement d'une MAI et son inflammation chronique qui mène à une destruction tissulaire. Selon la MAI, les auto-anticorps vont viser des parties spécifiques. Par exemple, dans la polyarthrite rhumatoïde, la membrane autour des articulations est visée et l'inflammation va s'étendre au cartilage, aux os, aux tendons ou encore aux ligaments.

Dans certaines pathologies auto-immunes, il n'y a pas de production d'auto-anticorps mais il y a une auto-inflammation déclenchée directement par les cellules immunitaires innées. Cette inflammation provoque une destruction des tissus tel que pour le psoriasis, la spondylarthrite ankylosante ou encore la SEP.

Cette réaction anormale du SI, qu'elle soit strictement auto-immune ou auto-inflammatoire, évolue vers une inflammation chronique commune à toutes les MAI.

Les étiologies favorisant la réaction auto-immune sont multiples. La génétique, l'environnement, le sexe et les facteurs endocriniens semblent être les principaux facteurs favorisant la survenue de ces pathologies (2).

1.2.3 Traitements

Actuellement, il n'existe aucun traitement à but curatif (2). Les buts de la prise en charge comporte plusieurs objectifs thérapeutiques tels que :

- Le contrôle de l'activité de la maladie
- Prévention des poussées et de leur progression
- Limiter les séquelles ainsi que les effets néfastes de traitements
- Gérer les symptômes ayant un impact sur la qualité de vie des malades
- Porter une attention particulière aux risques cardiovasculaires et aux comorbidités

Pour se faire, des mesures peuvent être prises à différents niveaux et selon le stade de la maladie auto-immune. En effet, la prise en charge ne concerne pas uniquement le traitement médicamenteux, mais également le mode de vie, la physiothérapie ou encore la chirurgie.

Traitements médicamenteux (25) :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Anti-leucotriènes
- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs : Inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires → Anti-TNF alpha.
Ce traitement de fond consiste à administrer des cytokines ou à les inhiber. Son rôle est de bloquer la cytokine TNF α qui active l'inflammation.

Toutefois ces traitements présentent de nombreux effets iatrogènes, notamment en augmentant les risques infectieux. Pour cette raison, ils sont réservés aux maladies auto-immunes sévères en progression.

Les maladies auto-immunes évoluent par des périodes de poussées inflammatoires intenses suivies de périodes de rémission. La fréquence et la durée des périodes sont individuelles et par conséquent, il est nécessaire d'intégrer un suivi régulier (2).

1.2.3.1 Effets indésirables des traitements

Le traitement médicamenteux à base d'immunosuppresseurs ne se contente pas seulement de supprimer la réaction auto-immune. En effet, ils se chargent de supprimer également la faculté de l'organisme à combattre les substances étrangères, dont les micro-organismes responsables d'infections et les cellules cancéreuses. De ce fait, en interférant avec le SI, il y a une augmentation du risque de développer des infections et des cancers (26) . Par ailleurs, il est fortement déconseillé aux femmes enceintes ou en devenir d'être traitées par immunosuppresseurs (4).

Toutefois, les immunosuppresseurs sont efficaces et permettent d'écarter le recours aux corticoïdes ou d'en diminuer la dose.

Concernant les corticoïdes, en réduisant l'inflammation, ils suppriment les effets du système immunitaire. A long terme, ce traitement peut causer un bon nombre d'effets secondaires, pouvant toucher tous les organes, tels qu'une hypertension artérielle, une hyperglycémie, un arrondissement du visage et de l'abdomen, une prise de poids ou encore une difficulté à cicatriser les plaies. Par conséquent, les corticoïdes ne devraient jamais être pris sur une longue durée au vue de leurs effets secondaires (4).

1.2.4 Histoire naturelle des maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes évoluent toutes différemment pour plusieurs raisons. En effet, certaines maladies auto-immunes sont spécifiques à un organe comme la sclérose en plaques et certaines sont non spécifiques à un organe comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé. Par ailleurs, au sein même d'une pathologie, il peut y avoir des différences d'intensité puisque la maladie peut se manifester de façon bénigne ou avoir une évolution grave et rapide. Certaines maladies auto-immunes, en évoluant, peuvent atteindre d'autres organes et de ce fait, des contrôles réguliers sous forme d'examen cliniques et biologiques sont impératifs quel que soit la maladie auto-immune (2).

Dans ce contexte, il s'agira de contrôler les marqueurs biologiques de l'inflammation tels que :

- La vitesse de sédimentation
- La protéine-C-réactive (CRP)
- La numération-formule sanguine (NFS)
- L'électrophorèse des protéines sériques

1.3 Stress oxydatif

Comme expliqué précédemment, le système immunitaire comprend des barrières innées, dont les leucocytes. Parmi eux, on retrouve les phagocytes, notamment les granulocytes neutrophiles. Lorsqu'un foyer infectieux ou inflammatoire se déclenche, ils se glissent entre les cellules endothéliales pour s'y rendre. Une fois sur place, ils utilisent divers mécanismes afin d'exercer leur action microbicide ou cytotoxique. L'un d'eux consiste en une réduction de l'oxygène via la NADPH oxydase. Il permet à la cellule de produire et la libérer des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Ils comprennent notamment des radicaux libres comme l'ion superoxyde (O_2^-) ainsi que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Ces radicaux ont comme caractéristique commune de présenter un électron non apparié sur leur couche externe. De ce fait, ils sont dits « instables ». Ils vont alors exercer une action toxique sur les micro-organismes phagocytés et ainsi participer à la destruction des bactéries à l'origine de la réaction inflammatoire. Ce processus est appelé « l'explosion oxydative ».

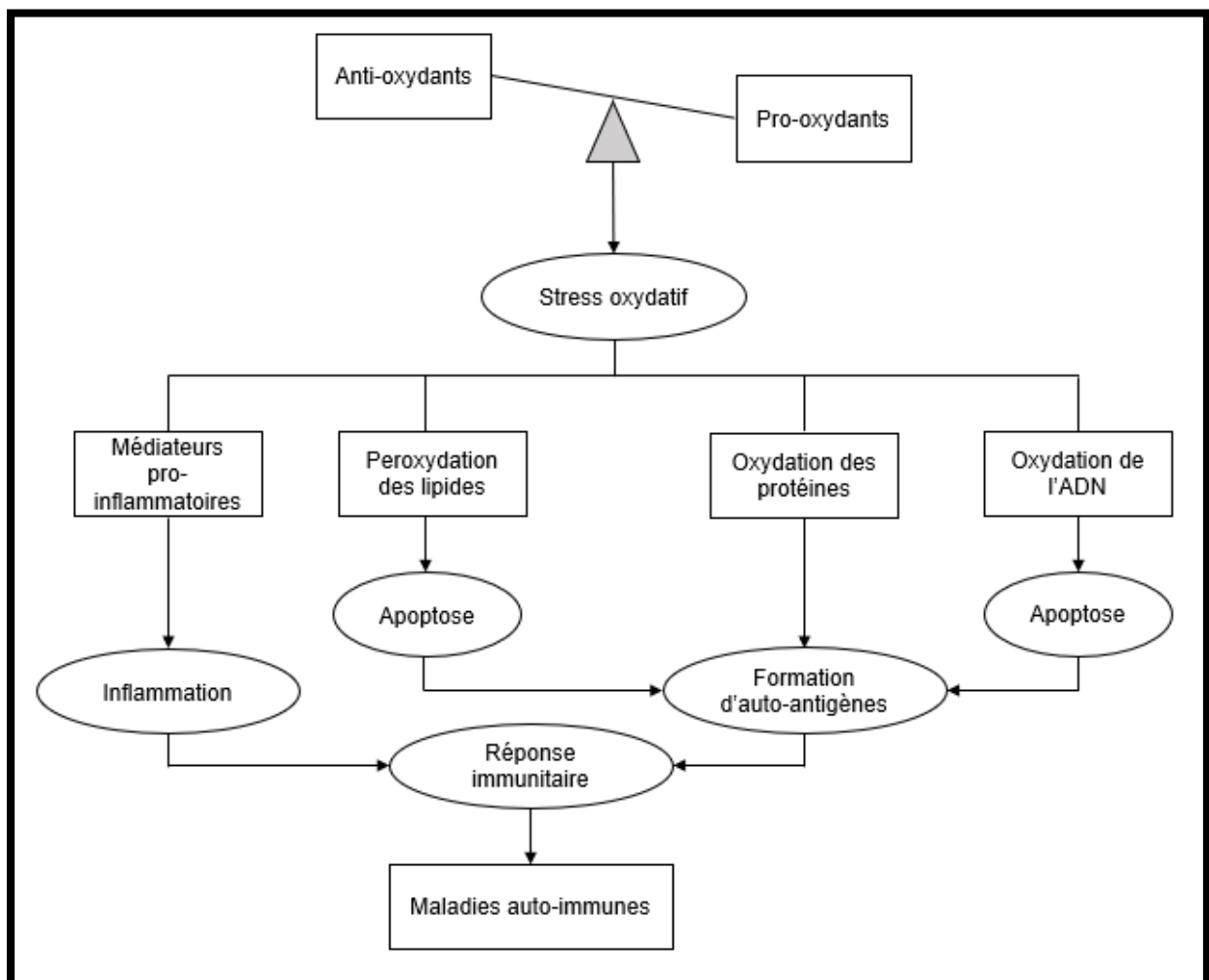
L'explosion oxydative est un phénomène physiologique au sein du système immunitaire. Toutefois, si ces radicaux libres sont produits en excès, de manière prolongée, ou au mauvais endroit, ils peuvent devenir pathologiques et engendrer des lésions tissulaires. Ils peuvent entraîner la peroxydation des lipides constituant les membranes cellulaires et ainsi désorganiser leur structure. Ils peuvent également oxyder des protéines et des glucides, favorisant ainsi leur liaison et l'épaississement des membranes. Enfin les radicaux libres peuvent oxyder l'ADN ce qui aura pour conséquence des mutations, la carcinogenèse et l'apoptose de ces cellules.

Pour contrer les effets délétères des radicaux libres, l'organisme dispose de plusieurs moyens de détoxification. Parmi eux, on retrouve des enzymes comme la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la catalase. D'autres substances non enzymatiques tel que la vitamine C, E, B₂, B₆, le sélénium, le cuivre, le zinc, le manganèse et les caroténoïdes, y participent (9), (27) (28), (29), (10), (30) . Certaines (sélénium, zinc, cuivre, manganèse) sont

des composants des substances enzymatique. Toutes ces molécules sont dites « antioxydantes ».

Néanmoins, dans certaines situations les anti-oxydants ne parviennent pas à contrer les effets des pro-oxydants. Cette problématique est issue de deux étiologies. La première est un excès de pro-oxydants tel que le tabac, l'alcool, le sport intensif, la pollution, les rayonnements, les médicaments ou encore l'inflammation chronique. La seconde consiste en un déficit d'anti-oxydants provoqué notamment par une alimentation déséquilibrée. Ce phénomène pathologique semble en partie responsable de plusieurs maladies chroniques comme les maladies cardio-vasculaires, les cancers, le diabète, la maladie d'Alzheimer et les maladies auto-immunes. La situation pathologique où les pro-oxydants prédominent les anti-oxydants s'appelle « le stress oxydatif ».

Stress oxydatif et maladies auto-immunes :



1.4 Nutrition et système immunitaire

Certains nutriments jouent un rôle direct ou indirect dans la régulation des fonctions immunitaires. C'est le cas de :

1.4.1 La vitamine A

Elle exerce un contrôle sur l'expression génétique, via l'acide rétinoïque, qui régule ensuite d'autres processus métaboliques liés à la réponse immunitaire (8).

1.4.2 La vitamine D

Elle permet notamment la différenciation, la prolifération et agit sur le métabolisme des cellules du système immunitaire (7).

1.4.3 Le zinc

Il participe au bon fonctionnement du système immunitaire et favorise le processus de cicatrisation des plaies (31).

D'autres nutriments, dont les rôles précis ne sont pas encore déterminés précisément, semblent contribuer au bon fonctionnement du système immunitaire, tel que la vitamine B₆, le Magnésium et le Sélénium (32).

1.5 Nutrition et inflammation

L'inflammation est un processus commun à de nombreuses maladies chroniques, y compris les non auto-immunes. C'est le cas pour le diabète de type 2, l'obésité, le syndrome métabolique, le cancer et les maladies cardiovasculaires (6). Le rôle de l'alimentation sur la modulation de l'inflammation a été mis en évidence au sein de ces pathologies (33). Différents nutriments et leurs effets ont été étudiés individuellement ainsi que certains régimes alimentaires :

1.5.1 Les acides gras polyinsaturés Omega 3

On y retrouve les acides eicosapentaénoïques (EPA), docosahexaénoïques (DHA) et α -linoléniques (ALA). Les deux premiers permettent la réduction des cytokines TNF- α , IL-1 bêta, IL-6 et IL-8 (5). Il semble qu'ils puissent également réduire les symptômes liés à l'inflammation. Le troisième agit sur la neutralisation du processus inflammatoire (5). Les bénéfices des acides gras Oméga 3 ont été démontrés via une supplémentation mais aussi par la consommation régulière de poissons gras (34).

1.5.2 La vitamine C

Quelques études ont montré que l'acide ascorbique pouvait diminuer les prostaglandines pro-inflammatoires, la CRP et l'IL-6 (33) (35).

1.5.3 La vitamine E

Elle se subdivise en alpha et gamma-tocophérol. Le premier inhibe la libération des cytokines pro-inflammatoires ainsi que le niveau de CRP (33). On le retrouve plutôt dans les gélules de

vitamine E. Le second se trouve davantage dans les graines, les noix et les huiles végétales. Il a comme effet une diminution du NF-kB pro-inflammatoire, de l'activité du TNF- α et de la synthèse de prostaglandines (33). La combinaison des deux formes semble également diminuer la CRP et le TNF- α (36).

1.5.4 Substances végétales secondaires

Parmi eux, on retrouve les polyphénols qui comprennent les flavonoïdes, les tanins, les anthocyanes et les acides phénoliques. Le lycopène est aussi une substance végétale secondaire mais il fait partie des caroténoïdes. Ces substances végétales secondaires semblent diminuer les enzymes permettant la synthèse de prostaglandines ainsi que les cytokines pro-inflammatoires (37) (38) (39). Néanmoins, les études concernant leurs effets sur l'être humain sont encore peu nombreuses.

1.5.5 Prébiotiques et probiotiques

L'inuline est un prébiotique dont l'utilisation a montré une diminution des protéines pro-inflammatoires intestinales chez des patients atteints de colite ulcéreuse et de polypes précancéreux du côlon (33). Pour les probiotiques, leur utilité a été démontré dans la diminution de l'activité de la maladie et des symptômes cliniques, chez des patients atteints de la maladie de Crohn et des patients atteints de colite ulcéreuse (40) . Ces maladies étant liées au tube digestif ne feront pas partie de notre revue. De plus, les effets des pré et probiotiques sur l'inflammation sont indirects. C'est via leur fermentation que le microbiote intestinal produit des acides gras à chaîne courte anti-inflammatoires (41).

1.5.6 Les acides gras polyinsaturés Omega 6

Ils sont les précurseurs des eicosanoïdes pro inflammatoires. C'est le cas de l'acide linoléique qui est converti en acide arachidonique puis en prostaglandines, thromboxanes ou en leucotriènes. Consommés en excès, ils augmentent le risque de maladies chroniques inflammatoires (42).

1.5.7 Les acides gras saturés

Dans un modèle animal, leur consommation à hauteur de 12% de l'apport énergétique total a mené à une augmentation des cytokines pro-inflammatoires (43).

1.5.8 L'excès énergétique

Plusieurs études ont montré qu'une réduction de l'apport calorique (20-30%) induisait une diminution de la CRP, du TNF-alpha et des facteurs de croissance pro-inflammatoire, chez des personnes avec et sans excès pondéral (44)

2. Définition de l'étude

2.1 But

Déterminer s'il existe des nutriments dont les effets sur la modulation de l'inflammation et/ou de l'activité immunitaire auraient été démontrés sur plusieurs MAI différentes, non liées au tube digestif.

2.2 Hypothèses

Au vu des connaissances actuelles, nous avons formulé les hypothèses suivantes :

- 1) Certains nutriments aux propriétés pro oxydantes ou pro-inflammatoires augmentent de manière significative la réponse inflammatoire et/ou immunitaire induite chez des patients atteints de MAI différentes.
- 2) Certains nutriments aux propriétés antioxydantes ou anti-inflammatoires diminuent de manière significative la réponse inflammatoire et/ou immunitaire induite chez des patients atteints de MAI différentes.

3. Méthode

3.1 Bases de données

Pour la réalisation de cette revue, les bases de données MEDLINE (PubMed), Cochrane et CINAHL ont été utilisées. La première comprend le plus grand nombre d'articles, la deuxième est spécialisée dans les revues systématiques et la troisième comprend également un nombre d'articles conséquents.

3.2 Equations de recherche

Voici les différentes équations utilisées pour chaque base de données :

PubMed

```
(((((food[MeSH Major Topic] OR diet therapy[MeSH Major Topic] OR diet[MeSH Major Topic] AND autoimmune diseases[MeSH Major Topic])) NOT diabetes mellitus[MeSH Major Topic])) NOT celiac disease[MeSH Major Topic])
```

Cochrane

```
([Food] explode all trees OR [Diet Therapy] explode all trees OR [Diet] explode all trees) AND [Autoimmune Diseases] explode all trees NOT [Diabetes Mellitus] explode all trees NOT [Celiac Disease] explode all trees
```

CINAHL

```
[(MM "Food") OR (MM "Diet") OR (MM "Diet Therapy")] AND (MM "Autoimmune Diseases")
```

3.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

3.3.1 Année de publication

Aucune restriction n'a été fixée en lien avec les dates de publication.

3.3.2 Langue

Nous nous sommes limités aux études publiées en anglais ou en français.

3.3.3 Design d'étude

Afin de comparer plusieurs maladies entre elles, il était nécessaire de sélectionner des études synthétisant les connaissances pour chaque pathologie. Pour cette raison, nous avons

sélectionné uniquement des revues. Au vu du faible niveau de preuves des revues narratives, seules les revues systématiques ont été retenues. Ce tri a été effectué avec le filtre « revue systématique ». Aucun critère n'a été fixé concernant les designs des études incluses dans les revues systématiques.

3.3.4 Population

Aucune restriction n'a été fixée en lien avec l'âge ou le sexe car les malades souffrant de pathologies auto-immunes représentent déjà une population assez homogène. Seules les personnes atteintes de maladies auto-immunes liées aux organes du tube digestif, à savoir diabètes de type 1 et maladie cœliaque, ont été exclues.

3.3.5 Variables indépendantes

Nous recherchons des nutriments susceptibles de moduler l'inflammation et/ou l'immunité. Par conséquent, les études traitant d'un régime et donc d'aliments ont été exclu. Bien qu'ils représentent « l'absence de nutriments », les régimes restrictifs tels que le ramadan, le jeûne ou jeûne intermittent n'ont pas été inclus dans cette revue. Si tous les nutriments sont retirés en même temps, impossible de déterminer les effets de chacun ou encore si les effets observés ne sont pas liés à la phase de jeun elle-même. Nous avons également choisi de ne pas retenir les études traitant des prébiotiques ou probiotique au vu de leurs effets indirects sur l'inflammation.

3.3.6 Variables dépendantes

Au vu de l'hétérogénéité des maladies auto-immunes, seuls les marqueurs inflammatoires et immunitaires seront analysés. Les autres symptômes tels que la douleur, le niveau d'invalidité ou les poussées ne sont pas comparables car propres à chaque pathologie.

3.4 Sélections des articles

Pour chaque base de données, nous avons choisi ensemble les études à inclure dans notre revue, en fonction des critères préalablement définis. Une première sélection a été effectuée via la lecture du titre et de l'abstract des articles. Lorsque ceux-ci ne nous permettaient pas de faire un choix, nous effectuons une lecture sélective de l'article en nous concentrant sur la présence ou non de marqueurs immunitaires ou inflammatoires.

3.4.1 Extraction des données

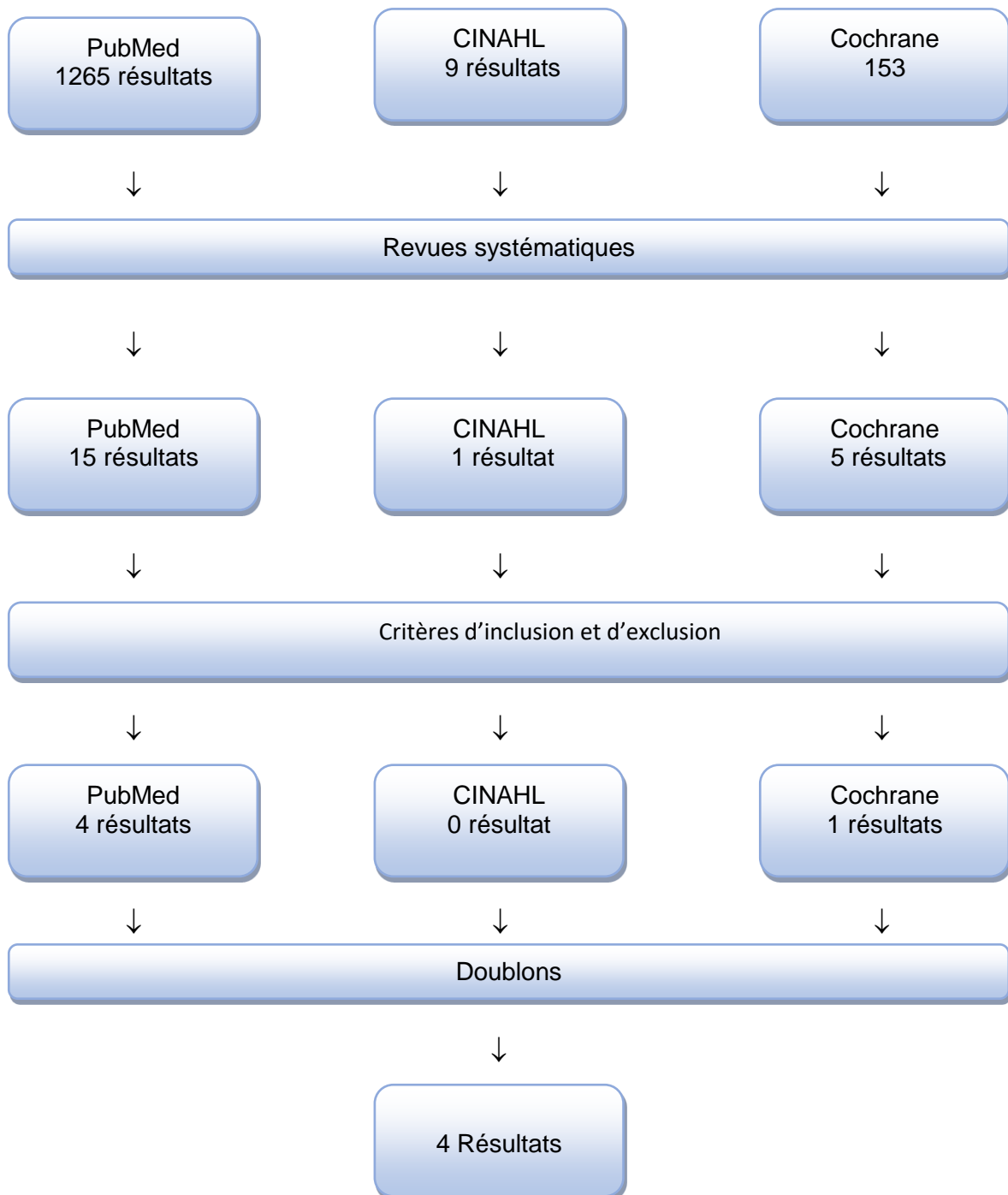
Nous avons élaboré deux grilles d'extraction de données (Tableau 1 et 2). La première regroupe les caractéristiques de chaque étude et la seconde traite des résultats. Nous nous sommes réparti également l'extraction des données des articles.

3.5 Analyse qualitative des études

Les revues sélectionnées ont été analysées avec une version traduite du « Manuel d'analyse des preuves de l'Académie de Nutrition et Diététique » (45) (Annexe I). Elle se divise en deux parties ; la première permet d'évaluer la pertinence de l'étude, du point de vue de la pratique diététique, et la seconde permet de juger de la validité de l'étude. Chacun de nous a analysé les études dont il avait extrait les données.

4. Résultats

4.1 Résultats issus des équations de recherche



Au total, les équations de recherche ont généré 1427 résultats. L'utilisation du filtre « revues systématiques » a réduit ce nombre à 21. Puis les critères d'inclusion et d'exclusion ont permis le retrait de 16 revues. Enfin, une dernière revue doublon a été retirée. Ci-dessous, nous avons utilisé deux tableaux pour résumer nos revues. Le premier décrit leurs caractéristiques et le second présente leurs résultats.

4.2 Tableaux

4.2.1 : Caractéristiques des revues

Auteur	Pathologie	Nutriments	Qualité *	Bases de données	Nombre et type d'études dans les revues	Nombre et type d'études selon nos outcomes
A Jagannath V. et al. (2018) (46)	SEP	Vitamine D	⊖	Évaluer les avantages et la sécurité de la supplémentation en vitamine D pour réduire l'activité de la maladie chez les personnes atteintes de SEP	12 ECTR	7 ECTR
Wang S. et al. (2018) (47)	TA	Vitamine D	+	Evaluer les effets de la vitamine D sur la diminution des auto-anticorps chez les patients atteints de TIA.	6 ECTR	6 ECTR
Bagur M. J. et al (2017) (48)	SEP	AGPI Vit. D	⊖	Evaluer le lien entre micro-macronutriments et incidence de la SEP ou comme traitement supplémentaire de la SEP.	47 articles: - 27 essais cliniques - 20 observationnelles	6 essais cliniques (3 pour AGPI et 3 pour vit. D)
Antico A. et al. (2012) (49)	SEP, LES, PR	Vitamine D	⊖	Evaluer si les niveaux de vitamine D sont liés au risque de développer des MAI et si une supplémentation en vitamine D peut modifier l'évolution de ces maladies	219 articles: - 27 études transversales - 21 études non renseignées - 99 études cas témoins - 41 études observationnelles - 2 essais cliniques - 29 études observationnelles (cas-témoins et étude de cohorte)	4 essais cliniques

*Selon la grille d'analyse de l'AND

SEP : Sclérose en plaques

AGPI : Acides gras polyinsaturés

+ : positive

TA : Thyroïdite auto-immune

ECTR : essais cliniques randomisés

- : négative

LES : Lupus érythémateux systémique

⊖ : neutre

PR : Polyarthrite rhumatoïde

Vit. D : Vitamine D

4.2.2 Tableau 2 : Résultats des études

Auteur	Pathologie auto-immune	Nutriments / Régimes	Outcomes extraits de la revue	Résultats (↑, ↓, ↕, Ø)	Conclusion des auteurs
A Jagannath V. et al. (2018)	SEP	Vit. D	IL-4, IL-5, IL-10, IL-17, TGF-β et cellules T	IL-4: Ø IL-5: Ø IL-10: ↑ ou Ø IL-17: ↕ TGF-β : ↑ Cellules T : ↓	Pas de tendance cohérente dans l'évolution de ces résultats immunologiques après la supplémentation en vitamine D
Wang S. et al. (2018)	TA	Vit. D	anti-TPO, anti-Tg	anti-TPO : ↓ ou Ø anti-Tg : ↓ ou Ø	La supplémentation en vitamine D pourrait diminuer les titres sériques de TPO-Ab et de Tg-Ab des patients atteints de AIT à court terme.
Bagur M. J. et al (2017)	SEP	AGPI Vit. D	CRP, IL-6, IL-17, Prostaglandine F2alpha, MMP-9	CRP: ↓ IL-6: ↓ IL-17: ↓ Prostaglandine: ↓ MMP-9: régulée	Pas d'association claire avec un régime particulier.
Antico A. et al. (2012)	SEP, LES, PR	Vit. D	Evolution immunologique	Pas d'effet sur l'évolution immunologique	Besoin impératif d'études qui établissent clairement un lien de causalité (preuve que la supplémentation en vit D peut améliorer les maladies auto-immunes) et fournir des infos sur la meilleure formulation, posologie et le meilleur moment pour la supplémentation afin d'obtenir une efficacité clinique

SEP : Sclérose en plaques

TA : Thyroïdite auto-immune

LES : Lupus érythémateux systémique

PR : Polyarthrite rhumatoïde

Vit. D : Vitamine D

AGPI : Acides gras polyinsaturés

TGF- β : Facteur de croissance transformant

IL : Interleukine

TPO : Thyroperoxydase

Tg : Thyroglobuline

CRP : Protéine C-réactive

MMP : métalloprotéases matricielles

↑ : augmenté

↓ : diminué

↕ : controversé

Ø : inchangé

4.3 Caractéristiques des revues (tableau 1)

Les 4 revues sélectionnées ont été publiées entre 2012 et 2018. Toutes sauf une (Antico A. et al. (2012)) ont focalisé leur recherche sur une seule pathologie auto-immune. Au total, quatre maladies auto-immunes sont étudiées ; sclérose en plaques, thyroïdite, lupus érythémateux et polyarthrite rhumatoïde. Les revues ont toutes comparé exclusivement les effets d'une supplémentation en vitamine D, à l'exception de Bagur M. J. et al (2017). Cette dernière a mesuré les effets de plusieurs nutriments dont seuls la vitamine D et les acides gras polyinsaturés ont été comparés aux outcomes immunologiques ou inflammatoires.

Suite à l'analyse qualitative des revues, trois ont été classées « neutre », et la dernière « positive ».

Au sein des revues, les marqueurs immunologiques et inflammatoires n'ont pas été mesurés dans chaque étude. Parmi les 284 études issues des revues, seules 23 se sont intéressés à ces marqueurs. Elles sont 19 essais cliniques et 4 études observationnelles.

4.4 Résultats des revues (tableau 2)

Ces quatre revues ont focalisé leur attention sur la vitamine D mais chacune analyse des marqueurs inflammatoires ou immunologiques différents. A Jagannath V. et al.(2018) se focalise sur les interleukines, le facteur de croissance transformant et les cellules T. Au vu de l'hétérogénéité de leurs résultats, ils en concluent que la vitamine D ne semble pas avoir un impact clair sur ces mesures, chez des patients atteints de sclérose en plaques.

Seule Wang S. et al. (2018) suggère que la vitamine D pourrait diminuer les anticorps chez des patients atteints de Thyroïdite autoimmune.

Bagur M. J. et al (2017) se concentre sur les marqueurs pro-inflammatoires issus des interleukines, des protéines et des médiateurs lipidiques. Ils concluent qu'il n'y a pas d'association claire entre la supplémentation en vitamine D ou en acides gras polyinsaturés et ces marqueurs inflammatoires.

Enfin, Antico A. et al. (2012) n'a pas précisé les marqueurs qui étaient étudié. Elle conclue que des études supplémentaires sont nécessaires pour démontrer un lien causal entre la supplémentation de vitamine D et une amélioration clinique des marqueurs immunologiques ou inflammatoires.

4.5 Supplémentation en vitamine D

Forme :

Seules les études issues d'A Jagannath V. et al (2018) utilisaient exclusivement du Cholécalférol (Vitamine D₃). Pour les autres, il s'agissait de cholécalférol, de calcitriol ou le type de vitamine D n'était pas indiqué. Une revue Antico A. et al. (2012) a retenu des études utilisant de l'alfacalcidol.

Posologie :

La vitamine D pouvait être administrée tous les jours, tous les cinq jours, toutes les semaines ou tous les 6 mois. La dose administrée dépendait de sa fréquence. Elle pouvait être de 14 000

UI pour 6 mois, soit 77UI/jour, à 40 000 UI/jour pendant 6 mois (A Jagannath V. et al (2018)). La durée du traitement variait de 3 mois à 1 année.

Complément et groupe témoins :

Dans les études issues de Antico A. et al. (2012) et Bagur M. J. et al (2017), les patients reçoivent uniquement de la vitamine D. Pour les deux autres revues, elle peut être coupée à du calcium, un multivitaminé ou les deux. Concernant les groupes témoins, leur traitement peut être un placebo, une dose de vitamine D inférieur à celui du groupe contrôle ou encore l'absence de traitement (A Jagannath V. et al (2018), Su Wang et al. (2018)). Les deux autres revues ne donnent pas de précision sur les groupes témoins.

4.6 Supplémentation en acides gras polyinsaturés :

Seule une revue a traité d'une supplémentation en acides gras polyinsaturés Bagur M. J. et al (2017). Les doses étaient de 4.8g à 21g par jour et le traitement durait de 1.5 à 6 mois. Ils étaient administrés seuls ou avec des antioxydants.

4.7 Qualité des études

Le résumé de l'analyse qualitative via la grille de l'AND se trouve dans le tableau x. Antico A. et al. (2012) répond majoritairement « positif » aux questions d'analyse. Néanmoins la conclusion de l'étude, à savoir que la supplémentation en vitamine D n'a pas d'effet sur l'évolution immunologique, n'engendrera pas un changement de pratique. De ce fait, la revue de répond pas « positivement » à toutes les questions de pertinence et est évaluée de qualité « neutre ». Il en est de même pour A Jagannath V. et al (2018). Bagur M. J. et al. (2017) est la revue qui compte le plus de questions à réponse « lacunaires », notamment en lien avec ses critères d'inclusion et d'exclusion. Enfin, seul Wang S. et al. (2018) est classée "positive". C'est également la revue qui compte le plus de questions à réponse « négative ».

	A Jagannath V. et al. (2018)	Wang S. et al. (2018)	Bagur M. J. et al. (2017)	Antico A. et al. (2012)
Niveau de qualité	neutre	positif	neutre	neutre
Est-ce que la réponse à la question de recherche, en admettant qu'elle soit vraie, aura un impact direct sur la santé des patients ou du groupe cible?	OUI	OUI	OUI	OUI
Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	OUI	OUI	OUI	OUI
Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de la revue de littérature est pertinent en pratique diététique ?	OUI	OUI	OUI	OUI
Est-ce que l'information, en admettant qu'elle soit vraie, requerra un changement de pratique ?	NON	OUI	NON	NON
La question de recherche de la revue de littérature était-elle appropriée et ciblée de manière claire ?	OUI	OUI	OUI	OUI
La stratégie de recherche utilisée pour trouver les études pertinentes était-elle exhaustive ? Y avait-il une description des bases de données examinées et des termes de recherche utilisés ?	OUI	OUI	OUI	OUI
Les méthodes de sélection des études à inclure dans la revue étaient-elles explicites ? Est-ce que les critères d'inclusion/exclusion étaient spécifiés et étaient-ils appropriés ? La sélection des études à inclure dans la revue était-elle exempte de biais ?	OUI	?	?	OUI
Est-ce que la revue incluait une évaluation de la qualité et de la validité des études incluses ? Si oui, est-ce que les méthodes d'évaluation étaient explicitées, appropriées et reproductibles ?	OUI	NON	NON	OUI
Y avait-il une description de traitements, d'interventions ou d'expositions spécifiques ? Les différents traitements étaient-ils suffisamment similaires pour être réunis/combinés ?	NON	NON	OUI	OUI
Est-ce que la variable de résultat était explicitée clairement ? Est-ce que des variables complémentaires étaient examinées ?	OUI	OUI	OUI	OUI
Est-ce que les modalités d'extraction de données, de synthèse et d'analyse des résultats étaient décrites? Ces modalités étaient-elles utilisées systématiquement pour chaque étude et chaque groupe ? La synthèse (qualitative ou quantitative) était-elle effectuée de manière appropriée ? La variabilité des résultats entre les études était-elle analysée ? Est-ce que les problèmes d'hétérogénéité ont été pris en compte ? En cas d'agrégation de données pour une méta-analyse, la procédure était-elle décrite ?	OUI	NON	OUI	OUI
Est-ce que les résultats sont présentés clairement, de manière narrative et/ou quantitative ? En cas de présentation de statistiques, est-ce que les niveaux de signification ou les intervalles de confiance sont inclus ?	OUI	OUI	OUI	OUI
Les conclusions sont-elles étayées par les résultats et tiennent-elles compte des biais et limites ? Est-ce que les faiblesses de la revue sont identifiées et discutées ?	OUI	NON	?	OUI
Est-ce qu'un biais dû au financement ou au sponsoring de l'étude était peu probable ?	OUI	OUI	?	?

5. Discussion :

Nos différentes équations de recherche ont mis en évidence 4 revues systématiques. Au total, 4 maladies auto-immunes différentes ont été traitées au sein des revues. Toutes ont reporté les effets d'une supplémentation en vitamine D sur les marqueurs inflammatoires et immunitaires. Seule une revue a également traité de ces effets à la suite d'une supplémentation en acides gras polyinsaturés. Parmi les 4 revues, une seule conclue à une amélioration des marqueurs immunologiques après une supplémentation en vitamine D tandis que les 3 autres concluent à l'absence d'effet, tant avec une supplémentation en vitamine D qu'en d'acides gras polyinsaturés. Nos hypothèses de départ sont donc fortement contredites par ces résultats.

Au sein des revues, les études sont plutôt hétérogènes quant à la forme, la dose, la durée et la voie d'administration de la vitamine D. Concernant la qualité des revues, une seule a été évaluée de qualité « positive » alors que les 3 autres sont évaluées « neutre ».

5.1 Mise en perspective

D'autres revues, cette fois ci narratives, se sont également penchées sur les liens entre nutrition, inflammation et immunité chez des patients atteints de maladies auto-immunes. D'après Alhassan Mohammed H. et al. (50), la vitamine D favorise la diminution des cellules Th1 au profit des Th2 chez des malades atteints de maladies auto-immunes. Ceci permet à l'organisme une meilleure tolérance envers lui-même et une moindre susceptibilité à développer des réactions auto-immunes.

Certaines revues narratives ont aussi analysé l'effets de plusieurs nutriments, toujours de manière isolée, sur les marqueurs inflammatoires mais également sur le microbiote intestinal. C'est le cas de Riccio P. et al. (51) qui ont analysé les effets d'une alimentation pauvre en fibres, de la consommation de viande rouge, de céréales raffinées, de soda, d'acides gras, de sucre, de sel, de vitamines (A, D, B₁₂, C, E, PP), d'oligoéléments (sélénium, zinc, magnésium) et de certains polyphénols, chez des patients atteints de sclérose en plaques. Ils concluent que les nutriments, y compris les fibres alimentaires non digestibles, jouent un rôle de premier plan dans la lutte contre l'inflammation de bas grade associée aux maladies inflammatoires chroniques. Leur action est médiée par le microbiote intestinal et tout changement microbien induit par le régime alimentaire modifie les interactions hôte-microbe de manière conséquente, afin d'améliorer la maladie ou de l'aggraver (51) (traduction libre).

Contrairement à nous, des chercheurs se sont intéressés aux effets de différents régimes, autrement dit un ensemble de nutriments, sur les marqueurs inflammatoires. Parmi eux, Petersson S. et al. (52) se sont intéressés au régime méditerranéen et à son impact sur les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Ils suggèrent qu'un régime méditerranéen pourrait réduire l'inflammation chez ce type de patients. A l'inverse, d'autres se sont intéressés aux effets d'une restriction calorique. Selon Choi IY. et al. (53) la restriction calorique chronique et d'autres restrictions alimentaires chroniques ont montré une certaine efficacité dans la prévention mais pas dans le traitement des auto-immunités (traduction libre).

Toutefois il faut préciser que, contrairement à nos revues systématiques, ces revues narratives comprennent des études menées sur des modèles in vivo (humains et animaux) mais aussi in vitro.

Lors de cette revue, nous avons choisi de nous concentrer sur des nutriments « isolés » et leurs effets sur les marqueurs inflammatoires et immunitaires. Mais d'autres chercheurs ont eu une approche plus holistique de la problématique. Dans une revue systématique de 2018, Forsyth C. et al. (51) ont regardé les effets d'un régime méditerranéen sur les marqueurs inflammatoires et immunologiques, mais également sur la douleur et le score d'activité de la maladie. On peut alors constater que dans certains cas, la douleur mesurée diminue tandis que certains marqueurs (Interleukine 6) ne sont pas nécessairement diminués. Pour expliquer ce phénomène nous émettons l'hypothèse que d'autres nutriments, notamment ceux reconnus pour leur action anti-oxydante, pourraient combattre le stress oxydatif sans agir directement sur les cytokines pro-inflammatoires. C'est ce que suggère une étude de 2013 traitant du vieillissement endothélial associé au stress oxydatif, qui pourrait être modulé par une diète méditerranéenne (55).

5.2 Points forts de ce travail

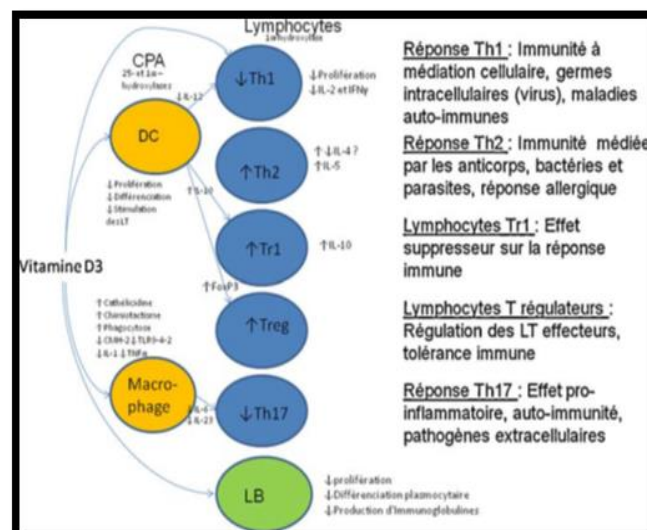
Nous avons réalisé une revue de revues systématiques, ce qui implique un niveau de preuves élevé. Nous avons utilisé trois bases de données dont une spécialisée dans les revues systématiques. Les termes utilisés dans nos équations étaient plutôt généraux favorisant ainsi un plus grand nombre de résultats. Nous n'avons mis aucune limite en lien avec les dates de publication. Nous avons choisi ensemble les articles à inclure. La qualité de nos revues a été analysé par un outil édité par l'Académie de Nutrition et Diététique.

5.3 Biais

A la base de l'inflammation, il y a l'oxydation. Par conséquent, ce qui module le stress oxydatif devrait potentiellement moduler l'inflammation. En partant de ce constat, nous avons émis l'hypothèse que certains nutriments avec des propriétés antioxydantes pourraient avoir un impact sur l'inflammation, comme cela a pu être démontré avec les acides gras oméga 3, considérés comme anti-inflammatoires, et leur action sur les cytokines pro-inflammatoires.

Dans cette revue, nous avons donc choisi de nous concentrer exclusivement sur des nutriments « isolés » au lieu d'analyser des régimes alimentaires spécifiques.

Figure 3 : Effets de la vitamine D sur les cellules immunitaires (56)



Nous nous attendions à trouver plusieurs nutriments anti-oxydants dans les résultats de nos recherches. Hors, la totalité des revues extraites ne concernaient pas des anti-oxydants mais la vitamine D. De ce fait, ce choix de n'inclure que les nutriments seuls a eu un impact sur notre travail de recherche est un biais.

Plusieurs questions se posent autour des raisons pour lesquelles autant de revues se focalisent sur la vitamine D dans le contexte des maladies auto-immunes. Nous avons donc décidé d'effectuer des recherches supplémentaires pour comprendre ces résultats. Selon une revue de Murdaca G. et al. (57), un déficit en vitamine D est associé à un plus grand risque de survenue des maladies auto-immunes. Cette situation s'expliquerait par son rôle immunomodulateur. Ses effets directs et indirects engendrent une diminution des cellules Th1 et Th17, ainsi qu'une augmentation des cellules Th2, Treg et Tr1 (56). Les cellules Th1 et Th17 jouent un rôle central dans l'auto-immunité (58), (59). Sachant que la vitamine D permet de diminuer le nombre de ces lymphocytes, elle semble donc également jouer un rôle important dans la physiopathologie de l'auto-immunité. La forte prévalence du déficit en vitamine D chez les patients atteints de maladies auto immunes ainsi que son rôle sur l'auto-immunité sont, selon nous, les raisons pour lesquelles la plupart de nos revues traitent de cette vitamine et non d'anti-oxydants.

Par ailleurs, certains biais sont liés aux études de nos revues puisque, dans les études citées, les doses administrées, les fréquences, la durée de la supplémentation ou le produit utilisé diffèrent selon les études. D'autre part, la notion d'individualité des patients doit impérativement être prise en compte puisque chacun réagit différemment au traitement, à la maladie et à son évolution. Notre propre analyse et notre sens critique à la lecture des différentes revues sont tout autant importants au vue de nos interprétations, nos connaissances sur le sujet, nos recherches et nos attentes.

De plus, ces études ne tiennent pas compte des interactions, potentialisations, compétitions métaboliques entre diverse nutriments et autres agressions externes.

De fait, si nos critères de recherche avaient pris en considération les régimes alimentaires dans leur globalité, comme le régime méditerranéen par exemple, nous aurions certainement eu une vision plus réaliste et plus utile pour la pratique diététique. En effet, malgré le potentiel anti-inflammatoire attribué aux acides gras oméga 3, nous ne consommons pas exclusivement des oméga 3. D'où l'intérêt d'analyser un régime alimentaire de manière générale en prenant en compte les autres facteurs anti-inflammatoires tels que les anti-oxydants. Ceci nous auraient permis d'établir des liens entre les nutriments, leurs catégories et leurs effets thérapeutiques.

5.4 Limites

Certaines limites ont pu être mise en évidence durant ce travail. Tout d'abord, notre choix méthodologique d'englober plusieurs maladies auto-immunes dans nos recherches tout en ayant un niveau de preuve optimal nous a amené à ne retenir que des revues systématiques. Néanmoins, d'autres études, qui ne sont pas des revues, ont possiblement traité du lien entre nutrition, inflammation et immunité. Par notre choix de nous limiter à des revues systématiques, nous avons probablement occulté d'autres études qui traitaient du sujet.

Concernant la qualité que nous avons attribué aux quatre revues retenues selon la grille d'analyse AND (Annexe I), une limite s'est imposée quant à leurs qualifications puisque des

études évaluées comme positives deviennent neutres pour des critères très discutables. En effet, l'analyse qualité repose sur quatorze questions réparties entre des questions de pertinence et des questions de validité. Afin d'affirmer la positivité d'une revue, la majorité des réponses aux questions de validité doivent être positives. Quant aux réponses aux questions de pertinence, elles doivent impérativement toutes être positives. Par conséquent, malgré une méthodologie admirable, certaines revues se voient être déclassées si, par exemple, l'information ne requiert pas de changement de pratique en diététique. Tel a été le cas pour la revue de A Jagannath V. et al.(2018) (46) publiée dans la base de données Cochrane qui obtient un résultat neutre.

Par ailleurs, une de nos revues comportent des études menées sur des modèles animaux. Hors, nous avons choisi de ne retenir que les études traitant les êtres humains. Non pas pour des raisons de pertinence, mais d'applicabilité de résultats. En effet, les modèles murins sont intéressants et permettent d'élaborer une hypothèse vérifiable sur l'Homme. Cependant, en milieu contrôlé, les cobayes évoluent tous dans un milieu similaire et protégé contrairement aux êtres humains qui sont soumis à diverse agressions externes selon leur mode de vie, leur niveau socio-économique, leur éducation et leurs habitudes. Par conséquent, on ne peut affirmer une hypothèse en se basant sur des études sur des modèles animaux.

6. Conclusion :

En plus d'impacter négativement la qualité de vie de ceux qui en souffrent, les maladies auto-immunes sont une cause majeure de décès en Occident. Leur prévalence semble être en augmentation depuis quelques années. A l'heure actuelle, il n'y a toujours aucun traitement qui permette d'en guérir. Les traitements actuels ne font que diminuer les symptômes engendrés par ces pathologies et présentent bon nombre d'effets secondaires. Pour cette raison, une approche efficace passant par l'alimentation pourrait en partie soulager les patients.

Dans notre revue systématique, nous avons recherché d'éventuels nutriments capables de réduire l'inflammation et/ ou l'immunité. Les revues issues de notre recherche traitaient uniquement de vitamine D et d'acides gras polyinsaturés. Au vu des conclusions de nos revues, il nous est actuellement impossible de conclure à l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D visant à cet objectif. Il en est de même pour les acides gras polyinsaturés mais également pour cause du peu d'études qui ont traité de ces nutriments. Bien que le déficit en vitamine D connaisse une forte prévalence au sein des maladies auto-immunes, l'intérêt d'une supplémentation au vue d'une amélioration des marqueurs inflammatoires et immunitaires reste à démontrer . De plus, comme il s'agit d'une association, il est difficile de savoir si le déficit est une cause ou une conséquence de la maladie.

Plusieurs réflexions ont émergé de ce travail, à commencer par notre étonnement de ne pas trouver ce que nous imaginions. Nous avons ainsi réalisé qu'une vitamine aussi « classique » que la vitamine D, dont nous pensions maîtriser les aspects théoriques, nous réserve encore des surprises. Ses effets immunomodulateurs n'ont pas été évoqués durant nos cours et ne sont que peu développés dans nos livres dit « de référence ». Nous avons également réalisé que se focaliser sur un seul nutriment et de ses effets sur certains symptômes ne nous permettait pas d'avoir une vision globale et était un biais important.

À l'avenir, il serait plus pertinent de se concentrer sur un régime et ses effets sur tous les symptômes d'une pathologie, que ce soit des marqueurs sanguins, la douleur ressentie, la progression de la maladie et ses lésions, la fréquence et l'intensité des poussées ou encore le niveau de handicap que provoque la pathologie. Ainsi, nous pourrions observer les effets de différents nutriments, qui agissent à la fois sur l'inflammation, l'immunité ou encore le stress oxydatif. Au vu de l'hétérogénéité des pathologies auto-immunes, il serait probablement plus adéquat de les étudier individuellement.

Au vu des résultats amenés par ce travail de recherche, il ne nous est guère possible de donner des conseils spécifiques aux patients atteints de maladies auto-immunes non liées au tube digestif. Nous continuerons donc à guider nos patients atteints de ces pathologies avec les conseils nutritionnels destinés à la population général, notamment ceux de la Société Suisse de Nutrition. Comme pour la plupart des pathologies chroniques, nous veillerons à ce que notre suivi nutritionnel s'inscrive dans une approche interdisciplinaire, favorisant ainsi une prise en charge de meilleure qualité pour nos patients.

7.1 Bibliographie

7.1 Liste bibliographique

Systeme immunitaire

Cavaillon JM. Réaction inflammatoire. Encyclopædia Universalis [En ligne]. (S.d.) [consulté le 27 mai 2019]. Disponible: <http://www.universalis-edu.com/encyclopedie/reaction-inflammatoire/>

Facultés de Médecine de Toulouse. Réaction inflammatoire: Aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir [En ligne]. (S.d.) [consulté le 25 mai 2019]. Disponible: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/index11.htm>

Marieb EN, Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines. 5e éd. Paris: Pearson Education; 2015.

Sherwood L. Fundamentals of Physiology. 3e éd. Thomson Brooks Cole; 2006.

Maladies auto immunes

Facultés de Médecine de Toulouse. Réaction inflammatoire: Aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir [En ligne]. (S.d.) [consulté le 25 mai 2019]. Disponible: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/index11.htm>

Marieb EN, Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines. 5e éd. Paris: Pearson Education; 2015.

Stress oxydatif

Favier A. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'Act. Chim. 2003;108-115.

Gougerot-Pocidallo MA, Benna JE, Elbim C, Chollet-Martin S, Dang MC. Régulation de l'explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles humains par les cytokines pro- et anti-inflammatoires. J Soc Biol. 2002;196(1):37-46.

Migdal C, Serres M. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. Med Sci (Paris). 2011;27(4):405-12.

Pasquier C. Stress oxydatif et inflammation. Revue Française des Laboratoires. 1995;1995(276):87-92.

7.2 Références bibliographiques

- (1) Goodman Snitkoff G, Hubbard AK, Broders J, Schuna AA. Immunity and Autoimmune Disease. In: Women's Health across the lifespan. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda; 2010. p. 57
- (2) Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement [En ligne]. (s.d) [consulté le 2 février 2019]. Disponible: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-15.php>
- (3) Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11(10):754-65.
- (4) Kontzias A. Le manuel MSD Version pour professionnels de la santé. Polyarthrite rhumatoïde (PR) - Troubles osseux, articulaires et musculaires [En ligne]. (s.d) [consulté le 4 février 2019]. Disponible: [https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/troubles-articulaires/polyarthrite-rhumato%C3%AFde-pr?query=Polyarthrite%20rhumato%C3%AFde%20\(PR\)](https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/troubles-articulaires/polyarthrite-rhumato%C3%AFde-pr?query=Polyarthrite%20rhumato%C3%AFde%20(PR))
- (5) Calder PC. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6):1505S-1519S.
- (6) Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-7.
- (7) Morris HA. Vitamin D Activities for Health Outcomes. *Ann Lab Med.* 2014;34(3):181-6.
- (8) Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol.* 2006;66(7):606-30.
- (9) Duarte TL, Lunec J. Review: When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free Radic Res.* 2005;39(7):671-86.
- (10) Loscalzo J. Keshan disease, selenium deficiency, and the selenoproteome. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1756-60.
- (11) Blogger. Le système immunitaire [En ligne]. 2015 [consulté le 6 février 2019]. Disponible: http://mas.stephanie.free.fr/cours_systeme_immunitaire.htm
- (12) Aisenstein M. Des immunités. *Rev Francaise Psychosom.* 2003;23(1):97-100.
- (13) Inserm. Maladies auto-immunes [En ligne]. (s.d) [consulté le 12 février 2019]. Disponible: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-auto-immunes>
- (14) Vettori A, Trageser J, von Stokar T. GELIKO. Les ligues de la santé en Suisse: tâches, rôles et perspectives. [En ligne]. 2015 [consulté le 14 février 2019]. Disponible sur: <https://www.geliko.ch/fr/publications/divers-publications>

- (15) Godat S, Velin D, Aubert V, Nydegger A, Schoepfer AM, Maillard MH. Maladie cœliaque : état des lieux. Rev Med Suisse. 2013;9:1584-1589.
- (16) Ligue suisse contre le rhumatisme. La polyarthrite rhumatoïde [En ligne]. (s.d.) [consulté le 24 février 2019]. Disponible: <https://www.ligues-rhumatisme.ch/rhumatismes-de-a-a-z/arthrite>
- (17) Diabètesuisse. A propos du diabète [En ligne]. (s.d.) [consulté le 20 mai 2019]. Disponible: <https://www.diabetesschweiz.ch/ueber-diabetes.html>
- (18) Société suisse de la Sclérose en Plaques. Epidémiologie [En ligne]. (s.d) [consulté le 18 mai 2019]. Disponible: <https://www.multiplesklerose.ch/fr/propos-de-la-sep/sclerose-en-plaques/epidemiologie/>
- (19) American Autoimmune Related Diseases Association. The Cost Burden of Autoimmune Disease: The Latest Front in the War on Healthcare Spending [En ligne]. 2011. Disponible: http://www.diabetesed.net/page/_files/autoimmune-diseases.pdf
- (20) Office on women's health. Autoimmune diseases [En ligne]. 2017 [consulté le 14 mai 2019]. Disponible: <https://www.womenshealth.gov/a-z-topics/autoimmune-diseases>
- (21) Inserm. Evénements de vie, stress quotidien et maladies auto-immunes [En ligne]. 1999 [consulté le 14 avril 2019]. Disponible: <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/colloques/cr/Stressimmunité/consoli.html>
- (22) Finckh A. Complications cardio-vasculaires dans les maladies auto-immunes. Rev Med Suisse. 2013;9:549-555.
- (23) Office fédéral de la statistique. Maladies cardiovasculaires [En ligne]. 2019 [consulté le 22 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiken/kataloge-datenbanken/publikationen.assetdetail.1541-1800.html>
- (24) Collège de France. Comment traiter les maladies auto-inflammatoires et auto-immunes ? [En ligne]. 2016 [consulté le 3 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.college-de-france.fr/site/alain-fischer/course-2016-05-31-15h00.htm>
- (25) Institut Pasteur. Maladies auto-immunes : quand nos défenses nous attaquent [En ligne]. 2018 [consulté le 13 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/maladies-auto-immunes-quand-nos-defenses-nous-attaquent>
- (26) Delves PJ. Le manuel MSD Version pour professionnels de la santé. Maladies auto-immune [En ligne]. (s.d) [consulté le 3 février 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/r%C3%A9actions-allergiques,-auto-immunes-et-autres-r%C3%A9actions-d-hypersensibilit%C3%A9/maladies-auto-immunes>
- (27) Galli F, Azzi A. Present trends in vitamin E research. BioFactors Oxf Engl. 2010;36(1):33-42.

- (28) Ashoori M, Saedisomeolia A. Riboflavin (vitamin B2) and oxidative stress: a review. *Br J Nutr.* 2014;111(11):1985-91.
- (29) Mooney S, Leuendorf J-E, Hendrickson C, Hellmann H. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Mol Basel Switz.* 2009;14(1):329-51.
- (30) Liu RH. Dietary bioactive compounds and their health implications. *J Food Sci.* 2013;78 Suppl 1: A18-25.
- (31) Prasad AS. Zinc deficiency: Has been known of for 40 years but ignored by global health organisations. *BMJ.* 2003;326(7386):409-10.
- (32) Hurst R, Collings R, Harvey LJ, King M, Hooper L, Bouwman J, et al. EURRECA— Estimating Selenium Requirements for Deriving Dietary Reference Values. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013;53(10):1077-96.
- (33) Calder PC, Albers R, Antoine J-M, Blum S, Bourdet-Sicard R, Ferns GA, et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr.* 2009;101 Suppl 1: S1-45.
- (34) Zhang J, Wang C, Li L, Man Q, Meng L, Song P, et al. Dietary inclusion of salmon, herring and pompano as oily fish reduces CVD risk markers in dyslipidaemic middle-aged and elderly Chinese women. *Br J Nutr.* 2012;108(8):1455-65.
- (35) Helmersson J, Ärnlov J, Larsson A, Basu S. Low dietary intake of β -carotene, α -tocopherol and ascorbic acid is associated with increased inflammatory and oxidative stress status in a Swedish cohort. *Br J Nutr.* 2008;101(12):1775-82.
- (36) Devaraj S, Leonard S, Traber MG, Jialal I. Gamma-tocopherol supplementation alone and in combination with alpha-tocopherol alters biomarkers of oxidative stress and inflammation in subjects with metabolic syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2008;44(6):1203-8.
- (37) Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):727-47.
- (38) Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, Di Benedetto R, Filesi C, Masella R. Polyphenols, intracellular signalling and inflammation. *Ann Ist Super Sanita.* 2007;43(4):394-405.
- (39) Bishayee A. Cancer Prevention and Treatment with Resveratrol: From Rodent Studies to Clinical Trials. *Cancer Prev Res (Phila Pa).* 2009;2(5):409-18.
- (40) Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim H-Y. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol.* 2006;100(6):1171-85.
- (41) Singh RK, Chang H-W, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15(1):73.
- (42) Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health Implications of High Dietary Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. *J Nutr Metab.* 2012; 539426.

- (43) Enos RT, Davis JM, Velázquez KT, McClellan JL, Day SD, Carnevale KA, et al. Influence of dietary saturated fat content on adiposity, macrophage behavior, inflammation, and metabolism: composition matters. *J Lipid Res.* 2013;54(1):152-63.
- (44) Fontana L, Klein S. Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA.* 2007;297(9):986-94.
- (45) Academy of Nutrition and Dietetics. Evidence Analysis Library [En ligne]. 2016 [consulté le 12 mai 2019]. Disponible: <https://www.andeal.org/evidence-analysis-manual>
- (46) Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, Asokan GV, Robak EW, Whamond L, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9:CD008422.
- (47) Wang S, Wu Y, Zuo Z, Zhao Y, Wang K. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine.* 2018;59(3):499-505.
- (48) Bagur MJ, Murcia MA, Jiménez-Monreal AM, Tur JA, Bibiloni MM, Alonso GL, et al. Influence of Diet in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Adv Nutr Bethesda Md.* 2017;8(3):463-72.
- (49) Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):127-36.
- (50) Alhassan Mohammed H, Saboor-Yaraghi AA, Mirshafiey A, Vahedi H, Shiri-Shahsavari MR, Mousavi Nasl Khameneh A. Immunomodulatory and Immunosuppressive Roles of 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ in Autoimmune Diseases. *Scand J Immunol.* 2017;85(2):95-103.
- (51) Riccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 2018;15(1):75-91.
- (52) Petersson S, Philippou E, Rodomar C, Nikiphorou E. The Mediterranean diet, fish oil supplements and Rheumatoid arthritis outcomes: evidence from clinical trials. *Autoimmun Rev.* 2018;17(11):1105-14.
- (53) Choi IY, Lee C, Longo VD. Nutrition and fasting mimicking diets in the prevention and treatment of autoimmune diseases and immunosenescence. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;455:4-12.
- (54) Forsyth C, Kouvari M, D'Cunha NM, Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Mellor DD, et al. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatol Int.* 2018;38(5):737-47.
- (55) Marín C, Yubero-Serrano EM, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F. Endothelial Aging Associated with Oxidative Stress Can Be Modulated by a Healthy Mediterranean Diet. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):8869-89.

- (56) Guillot X, Semerano L, Saldenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier M-C. Vitamine D et inflammation. *Rev Rhum.* 2011;78(2):128-33.
- (57) Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F, et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev.* 2019;102350.
- (58) Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(9):685-98.
- (59) Alhassan Mohammed H, Saboor-Yaraghi AA, Mirshafiey A, Vahedi H, Shiri-Shahsavari MR, Mousavi Nasr Khameneh A. Immunomodulatory and Immunosuppressive Roles of $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in Autoimmune Diseases. *Scand J Immunol.* 2017;85(2):95-103.

Annexe I : Analyse qualitative des revues

h e d s

Haute école de santé
Genève
Filière Nutrition et diététique

DOCUMENT INTERNE A NE PAS DIFFUSER

Analyse qualité d'articles de REVUE DE LITTÉRATURE¹

Résumé descriptif


Référence	A Jagannath V. et al. (2018) <i>Vitamin D for the management of multiple sclerosis</i>
Devis d'étude	Revue systématique
Niveau de qualité	<input type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> - (Négatif) <input checked="" type="checkbox"/> ⊖ (Neutre)
But de la revue de littérature	Évaluer les avantages et la sécurité de la supplémentation en vitamine D pour réduire l'activité de la maladie chez les personnes atteintes de SEP.
Critères d'inclusion des articles	Essais cliniques randomisés, 18 ans et +, prise de vitamine D
Critères d'exclusion des articles	Etudes transversales •
Description du protocole de l'étude	Bases de données utilisées: Cochrane, MEDLINE (PubMed), Embase, CINAHL, Latin American and Caribbean Health Science Information Database, ClinicalTrial.gov, World Health Organization N investigateurs impliqués dans la sélection des articles : 2 Designs d'études incluses : Essais cliniques randomisés Méta-analyse présente ou non : Non
Extraction des variables	Variables dépendantes : - Variables indépendantes : vitamine D Autres variables en lien : rechutes, évolution maladie, IRM, qualité de vie, effets secondaires, hospitalisations, fonctions cognitives, symptômes physiques et psychiques, Vit D et Ca. Sanguins, densité osseuse, outcomes immunologiques.
Description de l'échantillon étudié	N articles inclus au final: 12 Présence d'un schéma descriptif du processus de sélection des articles avec n exclus et raisons (oui ou non) : oui Origines des études incluses : recherche sur base de données + revue

¹ Traduction libre de Worksheet template and Quality criteria checklist: Review Articles. Academy of Nutrition and Dietetics, Evidence Analysis Library®. <http://www.andeanal.org/evidence-analysis-manual> (accédé le 18 janvier 2017)

	précédente N (min et max) des sujets inclus dans les études : 23 à 232
--	---

Résumé des résultats	<p>Constatations principales : La vitamine D ne semble pas avoir d'effet sur la récurrence des rechutes, l'aggravation de l'incapacité mesurée à l'aide de l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Echelle) et des lésions d'IRM.</p> <p>Constatations secondaires : Les effets sur la qualité de vie et la fatigue liés à la santé ne sont pas clairs. La vitamine D₃ aux doses et aux durées de traitement utilisées dans les essais inclus semble être sans danger, bien que les données disponibles soient limitées.</p>
Conclusion des auteurs	À ce jour, des preuves de très faible qualité ne suggèrent aucun avantage de la vitamine D sur les résultats importants pour le patient chez les personnes atteintes de SEP.
Commentaires	La divergence entre les études épidémiologiques, qui ont montré une association entre une faible concentration sérique de 25OHD et la SEP, et les essais interventionnels randomisés, qui n'ont pas révélé d'avantages d'une supplémentation en vitamine D pour les personnes atteintes de SEP, peut s'expliquer par l'hypothèse qu'une faible teneur en vitamine D n'est pas cause, mais une conséquence de la mauvaise santé. Les processus inflammatoires impliqués dans l'apparition de la maladie et l'évolution clinique réduiraient la 25-hydroxyvitamine D (25OHD), ce qui expliquerait pourquoi un faible statut en vitamine D est signalé dans un large éventail de troubles (Autier 2014).
Source de financement	-

Analyse qualité

Symboles	Légende
+	Positif : Indique que l'article a abordé clairement les critères d'inclusion et d'exclusion, les biais, la généralisabilité, le recueil et l'analyse des données
-	Négatif : Indique que les éléments ci-dessus n'ont pas été abordés de manière suffisante
	Neutre : Indique que l'article n'est ni particulièrement robuste ni particulièrement faible

Checklist

Questions de pertinence	
1. Est-ce que la réponse à la question de recherche, en admettant qu'elle soit vraie, aura un impact direct sur la santé des patients ou du groupe cible?	O-N-PP-NA
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	O-N-PP-NA
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de la revue de littérature est pertinent en pratique diététique ?	O-N-PP-NA
4. Est-ce que l'information, en admettant qu'elle soit vraie, requerra un changement de pratique ?	O-N-PP-NA

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA

Questions de validité	
1. La question de recherche de la revue de littérature était-elle appropriée et ciblée de manière claire ?	O-N-PP-NA
2. La stratégie de recherche utilisée pour trouver les études pertinentes était-elle exhaustive ? Y avait-il une description des bases de données examinées et des termes de recherche utilisés ?	O-N-PP-NA
3. Les méthodes de sélection des études à inclure dans la revue étaient-elles explicites ? Est-ce que les critères d'inclusion/exclusion étaient spécifiés et étaient-ils appropriés ? La sélection des études à inclure dans la revue était-elle exempte de biais ?	O-N-PP-NA
4. Est-ce que la revue incluait une évaluation de la qualité et de la validité des études incluses ? Si oui, est-ce que les méthodes d'évaluation étaient explicitées, appropriées et reproductibles ?	O-N-PP-NA
5. Y avait-il une description de traitements, d'interventions ou d'expositions spécifiques ? Les différents traitements étaient-ils suffisamment similaires pour être réunis/combinés ?	O-N-PP-NA
6. Est-ce que la variable de résultat était explicitée clairement ? Est-ce que des variables complémentaires étaient examinées ?	O-N-PP-NA
7. Est-ce que les modalités d'extraction de données, de synthèse et d'analyse des résultats étaient décrites? Ces modalités étaient-elles utilisées systématiquement pour chaque étude et chaque groupe ?	O-N-PP-NA

La synthèse (qualitative ou quantitative) était-elle effectuée de manière appropriée ? La variabilité des résultats entre les études était-elle analysée ? Est-ce que les problèmes d'hétérogénéité ont été pris en compte ? En cas d'agrégation de données pour une méta-analyse, la procédure était-elle décrite ?	
8. Est-ce que les résultats sont présentés clairement, de manière narrative et/ou quantitative ? En cas de présentation de statistiques, est-ce que les niveaux de signification ou les intervalles de confiance sont inclus ?	☐-N-PP-NA
9. Les conclusions sont-elles étayées par les résultats et tiennent-elles compte des biais et limites ? Est-ce que les faiblesses de la revue sont identifiées et discutées ?	☐-N-PP-NA
10. Est-ce qu'un biais dû au financement ou au sponsoring de l'étude était peu probable ?	☐-N-PP-NA

Cotation

<p>POSITIF (+)</p> <p><i>Si la majorité des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Oui », y compris les critères 1, 2, 3 et 4, l'article de revue devrait être désigné par le symbole plus (+).</i></p>
<p>NEGATIF (-)</p> <p><i>Si la plupart (≥ 6) des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Non », l'article de revue devrait être désigné par le symbole moins (-).</i></p>
<p>NEUTRE (⊖)</p> <p><i>Si la réponse à l'une des quatre premières questions de validité (1-4) est « Non », mais que d'autres critères révèlent des points forts, l'article de revue devrait être désigné par le symbole neutre (⊖).</i></p>

Analyse qualité d'articles de REVUE DE LITTÉRATURE¹**Résumé descriptif**

Référence	Wang S. et al. (2018) <i>The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis</i>
Devis d'étude	Revue systématique
Niveau de qualité	<input type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> - (Négatif) <input type="checkbox"/> ⊖ (Neutre)
But de la revue de littérature	Evaluer les effets de la vitamine D sur la diminution des auto-anticorps chez les patients atteints de TIA.
Critères d'inclusion des articles	Vitamine D VS placebo ou pas de traitement, Thyroïde auto-immune, anticorps TPO et Tg, RCT
Critères d'exclusion des articles	?
Description du protocole de l'étude	Bases de données utilisées : PubMed, Embase, The Cochrane Library, Chinese National Knowledge Infrastructure, Wanfang, VIP Database N investigateurs impliqués dans la sélection des articles : 2 Designs d'études incluses : RCT Méta-analyse présente ou non : oui
Extraction des variables	Variables dépendantes : anticorps TPO et Tg Variables indépendantes : Vitamine D
Description de l'échantillon étudié	N articles inclus au final: 6 Présence d'un schéma descriptif du processus de sélection des articles avec n exclus et raisons (oui ou non) : oui Origines des études incluses : base de données N (min et max) des sujets inclus dans les études : 34 à 100

¹ Traduction libre de Worksheet template and Quality criteria checklist: Review Articles. Academy of Nutrition and Dietetics, Evidence Analysis Library[®]. <http://www.andean.org/evidence-analysis-manual> (accédé le 18 janvier 2017)

Résumé des résultats	<p>Constatations principales : Aucun effet significatif sur les changements de TSH, FT3 ou FT4. Quatre études ont rapporté une réduction significative du niveau de TPO-Ab après supplémentation en vitamine D. Deux études ont montré une réduction significativement plus importante du Tg-Ab chez le groupe d'intervention comparé au groupe témoin. Deux études n'ont pas révélé de changement significatif dans le TgAb après un traitement à la vitamine D.</p> <p>Constatations secondaires : Il n'existe pas d'hypercalcémie, de néphrolithiase, d'hypercalciurie ou de tout événement indésirable chez les patients traités par la vitamine D.</p>
Conclusion des auteurs	Les preuves actuelles suggèrent qu'une supplémentation en vitamine D pourrait réduire les titres sériques de TPO-Ab et de Tg-Ab des patients atteints de TIA à court terme (environ six mois).
Commentaires	-
Source de financement	Hôpital universitaire

Analyse qualité

Symboles	Légende
+	Positif : Indique que l'article a abordé clairement les critères d'inclusion et d'exclusion, les biais, la généralisabilité, le recueil et l'analyse des données
-	Négatif : Indique que les éléments ci-dessus n'ont pas été abordés de manière suffisante
⊖	Neutre : Indique que l'article n'est ni particulièrement robuste ni particulièrement faible

Checklist

Questions de pertinence	
1. Est-ce que la réponse à la question de recherche, en admettant qu'elle soit vraie, aura un impact direct sur la santé des patients ou du groupe cible?	O-N-PP-NA
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	⊖-N-PP-NA
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de la revue de littérature est pertinent en pratique diététique ?	⊖-N-PP-NA
4. Est-ce que l'information, en admettant qu'elle soit vraie, requerra un changement de pratique ?	⊖-N-PP-NA

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA

Questions de validité	
1. La question de recherche de la revue de littérature était-elle appropriée et ciblée de manière claire ?	O-N-PP-NA
2. La stratégie de recherche utilisée pour trouver les études pertinentes était-elle exhaustive ? Y avait-il une description des bases de données examinées et des termes de recherche utilisés ?	O-N-PP-NA
3. Les méthodes de sélection des études à inclure dans la revue étaient-elles explicites ? Est-ce que les critères d'inclusion/exclusion étaient spécifiés et étaient-ils appropriés ? La sélection des études à inclure dans la revue était-elle exempte de biais ?	O-N-PP-NA
4. Est-ce que la revue incluait une évaluation de la qualité et de la validité des études incluses ? Si oui, est-ce que les méthodes d'évaluation étaient explicitées, appropriées et reproductibles ?	O-N-PP-NA
5. Y avait-il une description de traitements, d'interventions ou d'expositions spécifiques ? Les différents traitements étaient-ils suffisamment similaires pour être réunis/combinés ?	O-N-PP-NA
6. Est-ce que la variable de résultat était explicitée clairement ? Est-ce que des variables complémentaires étaient examinées ?	O-N-PP-NA
7. Est-ce que les modalités d'extraction de données, de synthèse et d'analyse des résultats étaient décrites ? Ces modalités étaient-elles utilisées systématiquement pour chaque étude et chaque groupe ? La synthèse (qualitative ou quantitative) était-elle effectuée de manière appropriée ? La variabilité des résultats entre les études était-elle analysée ? Est-ce que les problèmes d'hétérogénéité ont été pris en compte ? En cas d'agrégation de données pour une méta-analyse, la procédure était-elle décrite ?	O-N-PP-NA
8. Est-ce que les résultats sont présentés clairement, de manière narrative et/ou quantitative ? En cas de présentation de statistiques, est-ce que les niveaux de signification ou les intervalles de confiance sont inclus ?	O-N-PP-NA
9. Les conclusions sont-elles étayées par les résultats et tiennent-elles compte des biais et limites ? Est-ce que les faiblesses de la revue sont identifiées et discutées ?	O-N-PP-NA
10. Est-ce qu'un biais dû au financement ou au sponsoring de l'étude était peu probable ?	O-N-PP-NA

Cotation

POSITIF (+)

Si la majorité des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Oui », y compris les critères 1, 2, 3 et 4, l'article de revue devrait être désigné par le symbole plus (+).

NEGATIF (-)

Si la plupart (≥ 6) des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Non », l'article de revue devrait être désigné par le symbole moins (-).

NEUTRE (⊖)

Si la réponse à l'une des quatre premières questions de validité (1-4) est « Non », mais que d'autres critères révèlent des points forts, l'article de revue devrait être désigné par le symbole neutre (⊖).

Analyse qualité d'articles de REVUE DE LITTÉRATURE¹**Résumé descriptif**


Référence	Antico A. et al. (2012) <i>Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature.</i>
Devis d'étude	Revue systématique
Niveau de qualité	<input type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> - (Négatif) <input type="checkbox"/> ⊖ (Neutre)
But de la revue de littérature	Evaluer si les niveaux de vitamine D sont liés au risque de développer des MAI et si une supplémentation en vitamine D peut modifier l'évolution de ces maladies.
Critères d'inclusion des articles	- Études qui ont programmées la dose de niveau de D3.
Critères d'exclusion des articles	-
Description du protocole de l'étude	Bases de données utilisées : Medline (PubMed), EMBASE N investigateurs impliqués dans la sélection des articles : 2 à 4 Designs d'études incluses : Etudes interventionnelles Méta-analyse présente ou non : Non
Extraction des variables	Variables dépendantes : - Réduction du risque ou modification de l'évolution des MAI Variables indépendantes : - Supplémentation en vitamine D Autres variables en lien : - taux de vit D
Description de l'échantillon étudié	N articles inclus au final: - 219

¹ Traduction libre de Worksheet template and Quality criteria checklist: Review Articles. Academy of Nutrition and Dietetics, Evidence Analysis Library[®]. <http://www.andean.org/evidence-analysis-manual> (accédé le 18 janvier 2017)

	Présence d'un schéma descriptif du processus de sélection des articles avec n exclus et raisons (oui ou non) : oui Origines des études incluses : - N (min et max) des sujets inclus dans les études : -
--	--

Résumé des résultats	Constatations principales : Effet + ou pas d'effet, selon dose et humain/animaux → Besoin de déterminer dose et type de vit D avec ECR et durée du traitement. Besoin impératif d'études qui établissent clairement un lien de causalité (preuve que la supplémentation en vit D peut prévenir ou améliorer les maladies auto-immunes) et fournir des infos sur la meilleure formulation, posologie et le meilleur moment pour la supplémentation → pour obtenir une efficacité clinique.
Conclusion des auteurs	Besoin impératif d'études qui établissent clairement un lien de causalité (preuve que la supplémentation en vit D peut prévenir ou améliorer les maladies auto-immunes) et fournir des infos sur la meilleure formulation, posologie et le meilleur moment pour la supplémentation → pour obtenir une efficacité clinique.
Commentaires	-
Source de financement	-

Analyse qualité

Symboles	Légende
+	Positif : Indique que l'article a abordé clairement les critères d'inclusion et d'exclusion, les biais, la généralisabilité, le recueil et l'analyse des données
-	Négatif : Indique que les éléments ci-dessus n'ont pas été abordés de manière suffisante
	Neutre : Indique que l'article n'est ni particulièrement robuste ni particulièrement faible

Checklist

Questions de pertinence	
1. Est-ce que la réponse à la question de recherche, en admettant qu'elle soit vraie, aura un impact direct sur la santé des patients ou du groupe cible?	O-N-PP-NA
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	O-N-PP-NA
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de la revue de littérature est pertinent en pratique diététique ?	O-N-PP-NA
4. Est-ce que l'information, en admettant qu'elle soit vraie, requerra un changement de pratique ?	O-N-PP-NA

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA

Questions de validité	
1. La question de recherche de la revue de littérature était-elle appropriée et ciblée de manière claire ?	O-N-PP-NA
2. La stratégie de recherche utilisée pour trouver les études pertinentes était-elle exhaustive ? Y avait-il une description des bases de données examinées et des termes de recherche utilisés ?	O-N-PP-NA
3. Les méthodes de sélection des études à inclure dans la revue étaient-elles explicites ? Est-ce que les critères d'inclusion/exclusion étaient spécifiés et étaient-ils appropriés ? La sélection des études à inclure dans la revue était-elle exempte de biais ?	O-N-PP-NA
4. Est-ce que la revue incluait une évaluation de la qualité et de la validité des études incluses ? Si oui, est-ce que les méthodes d'évaluation étaient explicitées, appropriées et reproductibles ?	O-N-PP-NA
5. Y avait-il une description de traitements, d'interventions ou d'expositions spécifiques ? Les différents traitements étaient-ils suffisamment similaires pour être réunis/combinés ?	O-N-PP-NA
6. Est-ce que la variable de résultat était explicitée clairement ? Est-ce que des variables complémentaires étaient examinées ?	O-N-PP-NA
7. Est-ce que les modalités d'extraction de données, de synthèse et d'analyse des résultats étaient décrites? Ces modalités étaient-elles utilisées systématiquement pour chaque étude et chaque groupe ? La synthèse (qualitative ou quantitative) était-elle effectuée de manière appropriée ? La variabilité des résultats entre les études était-elle analysée ? Est-ce que les problèmes d'hétérogénéité ont été pris en compte ? En cas d'agrégation de	O-N-PP-NA

données pour une méta-analyse, la procédure était-elle décrite ?	
8. Est-ce que les résultats sont présentés clairement, de manière narrative et/ou <u>quantitative</u> ? En cas de présentation de statistiques, est-ce que les niveaux de signification ou les intervalles de confiance sont inclus ?	O-N-PP-NA
9. Les conclusions sont-elles étayées par les résultats et tiennent-elles compte des biais et limites ? Est-ce que les faiblesses de la revue sont identifiées et discutées ?	O-N-PP-NA
10. Est-ce qu'un biais dû au financement ou au sponsoring de l'étude était peu probable ?	O-N-PP-NA

Cotation

POSITIF (+)

Si la majorité des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Oui », y compris les critères 1, 2, 3 et 4, l'article de revue devrait être désigné par le symbole plus (+).

Analyse qualité d'articles de REVUE DE LITTÉRATURE¹

Résumé descriptif

Référence	Bagur M. J. et al (2017) <i>Influence of diet in multiple sclerosis: A systematic review.</i>
Devis d'étude	Revue systématique
Niveau de qualité	<input checked="" type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> - (Négatif) <input type="checkbox"/> ⊖ (Neutre)
But de la revue de littérature	Evaluer lien entre micro-macronutriments et incidence de la SEP ou comme traitement supplémentaire de la SEP.
Critères d'inclusion des articles	<ul style="list-style-type: none"> - Essais cliniques randomisés - Etudes observationnelles et expérimentales - Schémas diététiques comparant une intervention diététique spécifique et régimes diététiques ou compléments diététiques sans modification diététique ni placebo publiés entre 2005 et 2015
Critères d'exclusion des articles	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes avec une autre langue que l'anglais ou l'espagnol - Etudes sur animaux ou in vitro - Etude avec moins de 5 personnes dans l'échantillon - Article qui reporte un traitement pharmacologique - Article qui n'utilisent pas une méthode validée pour évaluer les apports alimentaires - Article qui s'adressent à d'autres maladies auto-immunes ou neurologiques
Description du protocole de l'étude	Bases de données utilisées : Medline (PubMed), Scopus N investigateurs impliqués dans la sélection des articles : - Designs d'études incluses : Essais cliniques randomisés et études observationnelles et expérimentales Méta-analyse présente ou non : Non
Extraction des variables	Variables dépendantes : <ul style="list-style-type: none"> - Incidence et traitement de la SEP Variables indépendantes : <ul style="list-style-type: none"> - Influence de l'alimentation

¹ Traduction libre de Worksheet template and Quality criteria checklist: Review Articles. Academy of Nutrition and Dietetics, Evidence Analysis Library®. <http://www.andean.org/evidence-analysis-manual> (accédé le 18 janvier 2017)

Description de l'échantillon étudié	<p>N articles inclus au final: - 47 (27 Essais cliniques et 20 études observationnelles)</p> <p>Présence d'un schéma descriptif du processus de sélection des articles avec n exclus et raisons (oui ou non) : oui</p> <p>Origines des études incluses : - 14 européennes, 13 iraniennes, 9 aux USA</p> <p>N (min et max) des sujets inclus dans les études : - De 9 à 2303</p>
Résumé des résultats	<p>Constatations principales :</p> <p>Certains nutriments ont un effet sur le stress oxydatif car anti-inflammatoire.</p> <p>Baisse AG et augmentation anti-oxydants = baisse CRP</p> <p>Manque de résultat pour définir régime type mais assez de preuves pour recommander certains aliments (poissons, baisse AG, augmentation fibres, céréales, oméga 3). Quantité limitée de donnée sur effet bénéfique caroténoïde et polyphénol</p> <p>Carence en vit D = facteur de risque.</p> <p>Lien entre B12 et progression de la maladie (si carence, augmentation homocystéine).</p> <p>Diète saine peut améliorer état physique et inflammatoire</p>
Conclusion des auteurs	<p>Il n'y a pas d'association ferme avec une alimentation particulière, car peu d'informations sur la nutrition et ces maladies. Les conclusions sont difficiles car souvent limitées à cause du peu de personnes dans les échantillons et des études n'utilisent qu'un seul questionnaire d'apports alimentaires. Même si test EDSS, pas précis car désirabilité ou autre ?</p> <p>Une diète ne peut remplacer les traitements médicaux, mais une alimentation saine favorise un bon état nutritionnel et inflammatoire.</p> <p>Les résultats selon lesquels des composants particuliers du régime peuvent influencer sur le degré de réponse inflammatoire suggèrent qu'une intervention nutritionnelle appropriée peut améliorer l'évolution de la SP et peut être considérée comme un traitement complémentaire possible dans la maladie.</p>
Commentaires	-
Source de financement	-

Analyse qualité

Symboles	Légende
+	Positif : Indique que l'article a abordé clairement les critères d'inclusion et d'exclusion, les biais, la généralisabilité, le recueil et l'analyse des données
-	Négatif : Indique que les éléments ci-dessus n'ont pas été abordés de manière suffisante
⊖	Neutre : Indique que l'article n'est ni particulièrement robuste ni particulièrement faible

Checklist

Questions de pertinence	
1. Est-ce que la réponse à la question de recherche, en admettant qu'elle soit vraie, aura un impact direct sur la santé des patients ou du groupe cible?	O-N-PP-NA
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	O-N-PP-NA
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de la revue de littérature est pertinent en pratique diététique ?	O-N-PP-NA
4. Est-ce que l'information, en admettant qu'elle soit vraie, requerra un changement de pratique ?	O-N-PP-NA

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA

Questions de validité	
1. La question de recherche de la revue de littérature était-elle appropriée et ciblée de manière claire ?	O-N-PP-NA
2. La stratégie de recherche utilisée pour trouver les études pertinentes était-elle exhaustive ? Y avait-il une description des bases de données examinées et des termes de recherche utilisés ?	O-N-PP-NA
3. Les méthodes de sélection des études à inclure dans la revue étaient-elles explicites ? Est-ce que les critères d'inclusion/exclusion étaient spécifiés et étaient-ils appropriés ? La sélection des études à inclure dans la revue était-elle exempte de biais ?	O-N-PP-NA
4. Est-ce que la revue incluait une évaluation de la qualité et de la validité des études incluses ? Si oui, est-ce que les méthodes d'évaluation étaient explicitées, appropriées et reproductibles ?	O-N-PP-NA

5. Y avait-il une description de traitements, d'interventions ou d'expositions spécifiques ? Les différents traitements étaient-ils suffisamment similaires pour être réunis/combinés ?	○-N-PP-NA
6. Est-ce que la variable de résultat était explicitée clairement ? Est-ce que des variables complémentaires étaient examinées ?	○-N-PP-NA
7. Est-ce que les modalités d'extraction de données, de synthèse et d'analyse des résultats étaient décrites? Ces modalités étaient-elles utilisées systématiquement pour chaque étude et chaque groupe ? La synthèse (qualitative ou quantitative) était-elle effectuée de manière appropriée ? La variabilité des résultats entre les études était-elle analysée ? Est-ce que les problèmes d'hétérogénéité ont été pris en compte ? En cas d'agrégation de données pour une méta-analyse, la procédure était-elle décrite ?	○-N-PP-NA
8. Est-ce que les résultats sont présentés clairement, de manière <u>narrative</u> et/ou quantitative ? En cas de présentation de statistiques, est-ce que les niveaux de signification ou les intervalles de confiance sont inclus ?	○-N-PP-NA
9. Les conclusions sont-elles étayées par les résultats et tiennent-elles compte des biais et limites ? Est-ce que les faiblesses de la revue sont identifiées et discutées ?	O-N-PP-NA
10. Est-ce qu'un biais dû au financement ou au sponsoring de l'étude était peu probable ?	O-N-PP-NA

Cotation

POSITIF (+)

Si la majorité des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Oui », y compris les critères 1, 2, 3 et 4, l'article de revue devrait être désigné par le symbole plus (+).

Annexe 2 : Protocole de notre Travail de Bachelor

h e d s

Haute école de santé
Genève
Filière Nutrition et diététique

Alimentation chez les patients atteints des maladies auto-immunes

Protocole du Travail de Bachelor

**Quel rôle thérapeutique a l'alimentation dans la modulation de
l'état inflammatoire chronique ?**

Djamila Grimm & Nicolas Parel

Décembre 2018

Directrice du TBSc : Pasqualina Riggillo



Table des matières

1. Résumé	3
2. Introduction	4
2.1 Les maladies auto-immunes	4
2.2 Nutrition et inflammation	4
2.3 Hypothèse	5
2.4 Connaissances actuelles	5
3. But	5
4. Question de recherche :	6
5. Méthodologie	6
5.1 Introduction	6
5.2 Design	6
5.3 Sélection des articles	6
5.4 Critères d'inclusion et d'exclusion	6
5.4.1 Population	6
5.4.2 Exposition	7
5.4.3 Outcome	7
5.5 Déroulement	7
5.6 Extraction des données	7
5.7 Procédure	7
5.8 Analyse	8
6. Bénéfices et risques :	8
7. Budget et ressources :	8
8. Planification	9
9. Bibliographie	10

1. Résumé

Les maladies auto-immunes sont un problème majeur de santé publique, touchant entre 5 à 10% de la population mondiale et se positionnent au 3^e rang des causes de morbidité/mortalité en occident. Leurs conséquences impactent grandement la qualité de vie des personnes atteintes et aucun traitement curatif n'est à ce jour efficace pour lutter contre ces pathologies. Seule une médication permet de limiter leurs effets mais présente une augmentation des risques infectieux chez ces patients. Il existe plus de 80 pathologies auto-immunes répertoriées, toutes avec des étiologies multiples favorisant la réaction auto-immune. Malgré leurs différences de symptomatologie, les maladies auto-immunes ont toutes en commun une inflammation chronique engendrée par la réaction auto-immune.

L'aspect nutritionnel de ces pathologies concerne avant tout celles liées au tube digestif. En effet, nous avons pu constater durant nos 3 années Bachelor qu'aucune théorie faisant référence aux autres maladies auto-immunes n'a été traitée. Seule la nutrition et la modulation de l'inflammation a fait l'objet d'un cours en nous exposant l'effet bien documenté de certains nutriments comme les acides gras poly-insaturés, le gluten « moderne » ainsi que le rôle du microbiote dans la réponse inflammatoire.

En outre, nous nous sommes tous deux intéressés de près aux différentes tendances alimentaires actuelles ventant leur effets positifs sur les maladies auto-immunes découlant de théories de médecins actifs dans les médias.

De ce constat, nous avons émis l'hypothèse que certains de ces nutriments pourraient avoir une influence sur l'état inflammatoire des patients atteints de maladies auto-immunes non liées au tube digestif. Par conséquent, notre question de recherche est la suivante : *Quels sont les nutriments susceptibles de moduler la réponse inflammatoire dans la prise en charge des maladies auto-immunes non liées au tube digestif ?*

Afin de mettre en évidence les nutriments clés dans la modulation de l'inflammation chronique, nous allons procéder à une revue systématique de littérature scientifique. Nous analyserons tout article étudiant un nutriment et sa potentielle influence sur la modification de l'inflammation dans le cadre de maladies auto-immunes non liées au tube digestif et tenterons d'en faire ressortir les similitudes. Ce choix de méthodologie, développé dans le protocole, permet une plus grande pertinence ainsi qu'un niveau de preuve faisant parti des plus hauts. Le but de notre travail nous permettra de créer une synthèse regroupant les éléments essentiels de nos recherches et étant exploitables par les diététiciens.

En comprenant mieux les mécanismes sous-jacents de la réponse inflammatoire dans un contexte de maladie auto-immune et les effets probables de certains nutriments dans ce processus, nous espérons pouvoir amener des réponses permettant aux professionnels de l'alimentation de se positionner afin d'améliorer la prise en charge nutritionnelle de ces patients.

2. Introduction

2.1 Les maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont un problème majeur de santé publique. Elles touchent aujourd'hui 5 à 10 % de la population mondiale (1) (2). Au sein de la population suisse, les plus prévalentes sont :

Psoriasis (3) :	150 000 personnes
Maladie cœliaque (4) :	84 000 personnes
Polyarthrite rhumatoïde (5) :	70 000 personnes
Diabète de type 1 (6) :	40 000 personnes
Sclérose en plaques (7) :	15 000 personnes

Aux États-Unis, leur coût annuel direct et indirect est estimé à plus de 100 milliards de dollars (8). Elles ont pour conséquences divers problèmes de santé telles que fatigue, invalidité, douleurs ainsi que dépression, impactant ainsi grandement la qualité de vie des patients qui en sont atteints (9,10). Elles sont également un facteur de risque à part entière des maladies cardio-vasculaires (11), elle-même première cause de mortalité en Suisse (12). De plus, les pathologies auto-immunes sont la troisième cause de morbidité / mortalité en occident (13).

A ce jour, on dénombre plus de 80 types de maladies auto-immunes, la moitié étant considérées comme rares (14). On retrouve une grande disparité au sein de ces maladies : elles peuvent toucher le système digestif, endocrinien, tégumentaire, musculosquelettique ou encore nerveux. Les étiologies favorisant la réaction auto-immune sont multiples. La génétique, l'environnement, le sexe et les facteurs endocriniens semblent être les principaux facteurs favorisant la survenue de ces pathologies (2). Malgré leurs différences, ces pathologies ont toutefois un aspect commun, il s'agit de l'inflammation chronique engendrée par la réaction auto-immune.

En temps normal, le corps élimine les corps étrangers via la partie innée du système immunitaire. Les éléments ayant déclenché la réaction immunitaire seront ensuite répertoriés pour une réaction plus rapide lors d'une prochaine exposition. Cette réaction aura lieu cette fois-ci via la partie acquise du système immunitaire. Ce système de défense devient alors pathologique au moment où le système immunitaire reconnaît les cellules de son « hôte » comme des corps étrangers. C'est le début de la réaction auto-immune, qui engendrera un état inflammatoire chronique.

Actuellement, il n'existe aucun traitement à but curatif. Les buts de la prise en charge consistent à limiter la progression des poussées, freiner l'évolution des atteintes viscérales et gérer les symptômes ayant un impact sur la qualité de vie des malades (2). Pour ce faire, il s'agit d'allier un traitement immunosuppresseur et une corticothérapie. Toutefois ces traitements présentent de nombreux effets iatrogènes, notamment en augmentant les risques infectieux. Pour cette raison, ils sont réservés aux maladies auto-immunes sévères qui évoluent.

2.2 Nutrition et inflammation

Durant nos 3 années de Bachelor, les aspects nutritionnels des maladies auto-immunes n'ont été que peu traités. Seules les maladies auto-immunes liées au tube digestif ont fait l'objet de certains cours. Il y a tout d'abord le diabète de type-1, dont le traitement nutritionnel consiste principalement à adapter la quantité et le timing des glucides ingérés par le malade (15). Mais aussi la cœliaque pour laquelle le patient devra adhérer à un régime sans gluten strict (16). En revanche, le rôle de la nutrition dans la modulation de l'inflammation nous a déjà été présenté.

C'est le cas notamment des acides gras polyinsaturés. Il est désormais admis que les acides gras oméga 3 ont un effet anti-inflammatoire tandis que les acides gras oméga 6 ont un effet pro inflammatoire (17). Il existe notamment des recommandations préventives en lien avec les maladies

cardio-vasculaires où le rôle de ces lipides sont reconnus (18). De plus, le microbiote intestinal joue également un rôle dans la modulation de l'inflammation. Ce phénomène s'explique via la fermentation de polysaccharides non digérés en acide gras à chaîne courte (19,20). Les fibres et l'alcool semblent être les principaux nutriments ayant un effet sur le microbiote (21,22). Enfin, certaines formes de gluten dit « moderne » semblent également avoir un effet pro inflammatoire (23).

2.3 Hypothèse

Notre hypothèse est donc que certains des nutriments évoqués ci-dessus pourraient influencer l'état inflammatoire présenté par les patients atteints de maladies auto-immunes non liées au tube digestif.

2.4 Connaissances actuelles

Afin de nous assurer que personne n'ait déjà répondu à cette question, nous avons fait une première recherche dans la littérature scientifique. De plus, nous devons vérifier qu'il y a suffisamment d'articles pour pouvoir répondre à notre problématique. Nous avons donc créé une première équation avec les mots clés « autoimmune disease », « nutrition » et « diet therapy ». Avec le filtre limitant les articles aux dix dernières années, nous en avons trouvé 225. Nous avons lu les titres des 225 articles. N'étant pas satisfaits des résultats, nous avons alors créé une seconde équation avec les mots clés « autoimmune disease », « food », « diet » et « diet therapy ». Toujours avec un filtre limitant les articles des 10 dernières années, nous avons cette fois-ci trouvé 1021 articles dont les titres nous ont paru adéquats pour traiter notre problématique.

Nous avons également ajouté un filtre se limitant aux études ayant un design de revue, afin de s'assurer qu'aucune d'entre elles ne répondent à notre question. Il y avait des revues propres à certaines pathologies mais aucune revue systématique n'avait été menée pour l'ensemble des pathologies auto-immunes. Certaines études synthétisaient les liens entre alimentation et maladie auto-immune, mais uniquement à titre préventif et non curatif.

Cette équation sera réutilisée lors du travail de Bachelor et nous commencerons par un premier tri de ces articles.

Malgré l'absence d'un consensus concernant le rôle thérapeutique de la nutrition dans la prise en charge des maladies auto-immunes, certains écrivains vantent les bienfaits de leur régime dans le traitement de ces pathologies. C'est le cas notamment du docteur Seignalet et de la doctoresse Kousmine qui ont chacun élaboré des théories et des modèles alimentaires visant à traiter certaines maladies, dont les pathologies auto-immunes (24,25). D'autres, tels que Julien Venesson, affirment pouvoir « Vaincre la sclérose en plaques » (26). Les diététiciens doivent pouvoir se positionner quant à la pertinence des conseils qui sont recensés dans ce type d'ouvrage et ainsi éviter aux patients de faux espoirs.

3. But

Le but de notre travail sera de mettre en évidence les nutriments clés permettant la modulation de l'inflammation chronique, dans le cadre des maladies auto-immunes. Une synthèse regroupant les éléments essentiels sera rédigée. Elle pourra être utilisée par les diététiciens exerçant en milieu hospitalier ou en cabinet privé, afin de prodiguer des conseils adaptés à leurs patients souffrant de ce type de pathologie. Bien que les études que nous analyserons aient comme sujet les maladies auto-immunes les plus fréquentes, les résultats seront probablement extrapolables aux maladies les moins courantes, au vu du mécanisme commun qui les caractérisent. Enfin, les diététiciens pourront avoir un regard plus critique face aux régimes promus par certaines médecines complémentaires.

4. Question de recherche :

Quels sont les nutriments susceptibles de moduler la réponse inflammatoire dans la prise en charge des maladies auto-immunes non liées au tube digestif ?

- P :** Hommes et femmes adultes (entre 18 et 65 ans) atteints d'une ou plusieurs maladies auto-immunes non liées au tube digestif sans restriction en lien avec l'ethnie.
- E :** Tous les nutriments et régimes alimentaires, en excluant les rythmes alimentaires, les restrictions alimentaires caloriques, la maladie cœliaque et le diabète de type 1.
- O :** Effet thérapeutique de certains nutriments dans la réponse inflammatoire des maladies auto-immunes non liées au tube digestif (douleurs, symptômes spécifiques aux pathologies, marqueurs de l'inflammation chronique et poussées inflammatoires).

5. Méthodologie

5.1 Introduction

Afin de répondre à notre question, nous allons procéder à une revue systématique de la littérature. Nous analyserons tout article étudiant un nutriment et sa potentielle influence sur la modulation de l'inflammation dans le cadre de maladies auto-immunes non liées au tube digestif et tenterons d'en faire ressortir les similitudes issues des différents articles.

5.2 Design

Nous avons choisi ce design car il est le plus pertinent lorsqu'il s'agit de regrouper l'ensemble des connaissances établies dans un domaine. Contrairement à une revue narrative, la revue systématique a pour but de traiter toutes les publications en lien avec la problématique. De ce fait, elle fournit un des plus hauts niveaux de preuve.

5.3 Sélection des articles

Pour s'assurer de ne manquer aucun article pertinent qui permettrait de répondre à notre question, nos recherches s'effectueront dans plusieurs bases de données. Nous utiliserons Pubmed, Cinahl, Cochrane Library, Embase et Google Scholar. Nous utiliserons également des études qui figureront dans la bibliographie d'autre que nous aurons considéré comme pertinentes. Concernant les articles, nous utiliserons des revues, des essais cliniques randomisés et des études longitudinales. A l'inverse, les études cas-témoins, transversales et les études de cas, au vu de leur faible niveau de preuves, seront exclues.

5.4 Critères d'inclusion et d'exclusion

5.4.1 Population

Inclusion : homme ou femme adulte atteint d'une ou plusieurs maladies auto-immunes, sans restriction en lien avec l'ethnie.

Exclusion : les études basées sur le modèle animal, sur les enfants, sur les personnes âgées (plus de 65 ans), les personnes atteintes de maladie cœliaque et de diabète de type 1.

Les populations issues des études seront probablement prioritairement des femmes, car la prévalence des maladies auto-immunes est plus importante chez elles (10).

Selon les résultats, il est toutefois possible que nous utilisions le modèle animal, dans le cas où les données issues du modèle humain seraient insuffisantes.

5.4.2 Exposition

Inclusion : tous les nutriments et régime alimentaire.

Exclusion : Les rythmes alimentaires (jeûne, restriction intermittente), les restrictions alimentaires caloriques et les études qui traitent du rôle préventif de l'alimentation dans la survenue des maladies auto-immunes.

5.4.3 Outcome

Inclusion douleurs, symptômes spécifiques aux pathologies, marqueur spécifique de l'inflammation chronique, évolution des poussées.

Exclusion : poids, BMI

5.5 Déroulement

Nous allons utiliser des mots clés convertis en MeSH Terms pour former une équation de recherche. Nous utiliserons les MeSH Terms suivants :

- Food
- Diet
- Diet therapy
- Autoimmune disease

De plus, certains filtres tel que « Humans » ou encore une durée de temps pourront être utilisés afin d'obtenir les recherches les plus spécifiques et les plus récentes.

Nous procéderons ensuite à un premier tri des articles via la lecture des titres, éventuellement des abstracts si certains titres sont ambigus, des études qui seront ressorties de notre équation. Ensuite, nous lirons les abstracts des articles que nous aurons retenus afin de déterminer s'ils sont pertinents pour notre recherche. Finalement, les articles retenus feront l'objet d'une lecture approfondie et seront analysés.

5.6 Extraction des données

Dans le but de procéder à une extraction standardisée des données, nous allons utiliser la grille d'analyse descriptive éditée par la filière nutrition et diététique de la haute école de santé. Elle nous aidera à réaliser un schéma global synthétisant les éléments principaux de chaque étude.

Les données que nous extrairons seront : le type de maladie auto-immune, les nutriments ou probiotiques, les marqueurs inflammatoires et les symptômes telle que la douleur.

5.7 Procédure

La sélection des mots-clés, leur traduction en MeSH Terms et leur mise sous forme d'équation s'effectuera en binôme. Ensuite nous nous partagerons les bases de données dans lesquelles nous insérerons l'équation. Puis nous effectuerons individuellement les deux premières phases de tri (lecture des titres et des abstracts). Une mise en commun sera réalisée dans le but de comparer nos articles, il s'agira de vérifier si nous avons les mêmes et nous mettre d'accord sur le choix de ceux qui seront retenus pour l'analyse et la lecture approfondie. Concernant ces deux dernières phases, cela dépendra du nombre d'articles que nous aurons retenu. S'ils sont peu nombreux, nous préférons les analyser tous et individuellement afin de comparer nos analyses. Dans le cas contraire nous nous répartirons de manière équitable la lecture des articles.

5.8 Analyse

Afin de juger de la qualité des articles retenus, nous utiliserons la grille d'analyse Academy of Nutrition and Dietetics Quality Criteria. Elle nous permettra de classer les études en trois catégories : positives, neutres ou négatives. Seules les études « positives » seront retenues. Toutefois, si le nombre d'études « positives » est insuffisant, une dérogation pour les « neutres » sera envisagée. En aucun cas cette dérogation ne s'appliquera aux études « négatives » et ce afin de garder un travail de la plus haute qualité.

6. Bénéfices et risques :

Notre travail de Bachelor sera élaboré sous forme de revue de littérature. Par conséquent, aucun risque éthique n'est à prendre en compte. Le principal risque est lié à la publication d'une revue scientifique traitant de notre question de recherche durant l'élaboration de notre travail.

Les bénéfices de notre Travail de Bachelor seront associés principalement à notre analyse et ses données basées sur des preuves scientifiques. Cela permettra aux professionnels de l'alimentation d'accroître leurs connaissances théoriques afin d'optimiser leur pratique tout en se positionnant face aux concepts, produits ou nutrition visant à améliorer l'immunité.

De plus, notre question étant un sujet d'actualité susceptible d'intéresser nos collègues diététiciennes, nous pourrions faire valoir ce travail sous forme de poster lors d'un congrès (Nutridays). Nous pourrions être récompensés par un prix et cela nous permettrait de nous faire connaître et d'optimiser notre réseau professionnel.

7. Budget et ressources :

Pour l'élaboration de notre Travail de Bachelor, nous utiliserons les bases de données scientifiques comme principales ressources (PubMed, Cinahl, Cochrane Library, Embrase et Google Scholar). L'accès aux différentes bases de données est possible grâce à un abonnement spécifique pris en charge par la Haute Ecole de Santé. Par conséquent, la recherche de littérature scientifique depuis les ordinateurs de l'école n'engendre aucun coût budgétaire. En outre, nous pourrions emprunter gratuitement des livres à la bibliothèque de l'école. Parmi les ressources informatiques, nous utiliserons le logiciel gratuit Zotéro, afin de simplifier la rédaction de notre bibliographie. D'autres outils informatiques et moyens de communication en libre accès nous seront utiles, tels que Google Drive, Excel et différentes messageries numériques.

Parmi nos ressources humaines, nous solliciterons régulièrement Madame Pasqualina Riggillo, notre directrice du Travail de Bachelor. Ceci afin de nous guider, nous conseiller et valider chacune de nos étapes. De plus, notre travail s'inscrivant dans le cadre du module Méthodologie de recherche 3 & Biostatistique, nous ferons appel à Madame Maaïke Krusemann, responsable du module, pour toutes questions relatives à la procédure. Les bibliothécaires/documentalistes de la HEdS seront également une aide précieuse, notamment dans l'utilisation de bases de données.

En terme de temps, leur sollicitation est estimée à une cinquantaine d'heures pour la totalité du suivi dans l'élaboration de notre travail de Bachelor, comprenant sa lecture finale. Pour terminer, notre investissement personnel, estimé à 80 heures de travail (incluant la justification du thème rédigé en juillet 2018 et la rédaction du protocole en décembre 2018), devra être constant et fructueux du début à la fin.

Etant donné que ce travail s'inscrit dans le cadre de nos études au sein de la HEdS, aucun frais ni matériel ne seront occasionnés par les ressources humaines sollicitées.

Par conséquent, seul un budget inhérent aux frais d'impression, de reliure et de relecture de notre travail devra être calculé.

8. Planification

12.12.2018	Point de situation avec Pasqualina Riggillo sur l'avancé de la rédaction du protocole.
21.12.2018	Rendu du protocole.
07 – 09.01.2019	Préparation séminaire + Rencontre avec Pasqualina Riggillo.
10.01.2019	Séminaire « protocole » + Feed-back avec Pasqualina Riggillo.
Février – Mars 2019	Rencontre avec Pasqualina Riggillo. Sélection des articles scientifiques pour la lecture.
Avril 2019	Analyses des données extraites et rédaction des résultats.
27.05.2019	Séminaire « Résultats ».
Fin mai 2019	Rédaction de la discussion (compter un mois minimum de discussion au préalable).
03.06.2019	Séminaire « Discussion ».
Fin juin 2019	Relecture du Travail de Bachelor par Pasqualina Riggillo.
Juillet 2019	Relecture, correction orthographe, syntaxe, mise en page, références...
31.07.2019	Rendu définitif du Travail de Bachelor.
Août 2019	Préparation à la soutenance orale.
26.08 – 13.09.2019	Soutenance.

9. Bibliographie

1. Goodman Snitkoff G., Hubbard A.K., Broders J., Schuna A.A. Immunity and Autoimmune Diseases. Women's Health across the lifespan [En ligne]. 2010 [consulté le 2 décembre 2018]. Disponible : https://books.google.ch/books?id=riP3pxq2jWAC&pg=PA579&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
2. Coffer. Maladies auto-immunes. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement [En ligne]. 2017 [consulté le 2 décembre 2018]. Disponible : <http://www.lecofer.org/item-cours-1-15.php>
3. Conférence nationales suisse des ligues de la santé. Les ligues de la santé en Suisse : tâches, rôles et perspectives [En ligne]. 2015 [consulté le 2 décembre 2018]. Disponible : <http://www.geliko.ch/fr/publications/divers-publications/198-etude-les-ligues-de-la-sante-en-suisse-taches-roles-et-perspectives-rapport-final/file>
4. Godat S, Velin D, Aubert V, Nydegger A, Schoepfer AM, Maillard MH. Maladie cœliaque : état des lieux. Rev Med Suisse. 2013;9:1584-1589.
5. Ligue suisse contre le rhumatisme. La polyarthrite rhumatoïde [En ligne]. 2018 [consulté le 2 décembre 2018]. Disponible : <https://www.ligues-rhumatisme.ch/rhumatismes-de-a-a-z/arthrite>
6. Diabète suisse. A propos du diabète [En ligne]. 2018 [consulté le 2 décembre 2018]. Disponible: <https://www.diabetesschweiz.ch/ueber-diabetes.html>
7. Société suisse de la sclérose en plaques. Epidémiologie [En ligne]. 2018 [consulté le 2 décembre 2018]. Disponible : <https://www.multiplesklerose.ch/fr/propos-de-la-sep/sclerose-en-plaques/epidemiologie/>
8. American Autoimmune Related Diseases Association. The cost burden of autoimmune disease: the latest front in the war on healthcare spending [En ligne]. 2011 [consulté le 2 décembre 2018]. Disponible : http://www.diabetesed.net/page_files/autoimmune-diseases.pdf
9. Office on women's health. Autoimmune diseases [En ligne]. 2012 [consulté le 2 décembre 2018]. Disponible : <https://www.womenshealth.gov/a-z-topics/autoimmune-diseases>
10. Thurin J-M. Événements de vie, stress quotidien et maladies auto-immunes. [En ligne]. 1999 [consulté le 2 décembre 2018]. Disponible: <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/colloques/cr/Stressimmunité/consoli.html>
11. Finckh A. Complications cardio-vasculaires dans les maladies auto-immunes. Rev Med Suisse [En ligne]. 2013 [consulté le 2 décembre 2018]. 9 : 549-555 Disponible : <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-377/Complications-cardio-vasculaires-dans-les-maladies-auto-immunes>
12. Office fédérale de la statistique. Maladies cardiovasculaires [En ligne]. 2016 [consulté le 2 décembre 2018]. Disponible <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/etat-sante/maladies/cardiovasculaires.html>
13. Collège de France. Comment traiter les maladies auto-inflammatoires et auto-immunes ? [En ligne]. 2016 [consulté le 2 décembre 2018]. Disponible : <http://www.college-de-france.fr/site/alain-fischer/course-2016-05-31-15h00.htm>
14. S.M. Hayter, M.C. Cook. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. Autoimmun Rev. 2012;11: 754-765. Doi: 10.1016/j.autrev.2012.02.001
15. ADA. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care. 2018;41(1):S38-50.
16. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol. 2013;108(5):656-76; quiz 677.
17. Calder PC. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. Am J Clin Nutr. 2006;83(6):1505S-1519S.

18. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *NEJM*. 2013;368(14):1279-90.
19. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009;294(1):1-8.
20. Meijer K, de Vos P, Priebe MG. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? : *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2010;13(6):715-21
21. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016;167(5):1339-1353.e21.
22. Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome. *Alcohol Res*. 2015;37(2):223-36.
23. Soares FLP, de Oliveira Matoso R, Teixeira LG, Menezes Z, Pereira SS, Alves AC, et al. Gluten-free diet reduces adiposity, inflammation and insulin resistance associated with the induction of PPAR-alpha and PPAR-gamma expression. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 1 juin 2013;24(6):1105-11.
24. Rossignol H. Jeûne et osthéopathie interactions et perspectives. [Mémoire en ligne]. Conservatoire supérieur ostéopathique français. 2009 [consulté le 18 juillet 2018]. Disponible <http://osteo.bzh/wp-content/uploads/2016/12/M%C3%A9moire-je%C3%BBne-et-ost%C3%A9o-Hugo-Rossignol.pdf>
25. Association Kousmine française. Les pièges de l'alimentation actuelle. (S.d.) [consulté le 18 juillet 2018]. Disponible : <https://www.kousmine.fr/les-pieges-de-lalimentation-actuelle/>
26. Venesson J. Vaincre La Sclérose en Plaques. Vergèze. Thierry Souccar Editions; 2016.