



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



Année 2019

N°

LES EFFETS DES THÉRAPIES DE MÉDITATION EN PLEINE
CONSCIENCE SUR LES BIOMARQUEURS DE L'INFLAMMATION :
UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DES ESSAIS CONTRÔLÉS
RANDOMISÉS.

THÈSE

Présentée

À l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 20 septembre 2019

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Thomas BARBARIN

né le 25 janvier 1990

à Cayenne (973)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Année 2019

N°

LES EFFETS DES THÉRAPIES DE MÉDITATION EN PLEINE
CONSCIENCE SUR LES BIOMARQUEURS DE L'INFLAMMATION :
UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DES ESSAIS CONTRÔLÉS
RANDOMISÉS.

THÈSE

Présentée

À l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 20 septembre 2019

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Thomas BARBARIN

né le 25 janvier 1990

à Cayenne (973)

Année Universitaire 2019-2020
au 1er Septembre 2019

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie

M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie
M.	Romaric	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépto-gastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie - transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Bernard	BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Psychiatrie d'adultes
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
-----	-------	------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

Composition du jury

Président :

Monsieur le Professeur Bernard BONIN

Membres :

Monsieur le Professeur Bernard BONNOTTE

Monsieur le Professeur Benoît TROJAK

Monsieur le Professeur Jean-Christophe CHAUVET-GELINIER – Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Nicolas HUBY

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Remerciements

À notre Maître et Président du jury thèse,

Monsieur le Professeur Bernard BONIN

Nous vous remercions pour votre dévouement dans l'enseignement. Auprès de vous nous avons eu la chance d'apprendre une pratique de précision de la psychiatrie tout en restant humaine et au service du patient. Merci d'avoir partagé avec nous cette finesse clinique dont vous avez le secret. J'espère que vous jugerez ce travail digne de vos enseignements.

À notre Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Christophe CHAUVET-GELINIER

Nous vous remercions d'avoir eu la patience de diriger ce travail et d'avoir fait l'impossible pour le relire dans les temps. Merci de nous avoir initié et intéressé à cette pratique qu'est la pleine conscience.

À notre Maître et Membre du jury,

Monsieur le Professeur Benoît TROJAK

Nous vous remercions de nous encourager sur ce domaine passionnant qu'est la recherche en santé. Nous vous soumettons ce premier travail, en espérant qu'il puisse être conforme à vos attentes.

À notre Maître et Membre du jury,

Monsieur le Professeur Bernard BONNOTTE

Ce n'est pas sans une certaine appréhension que nous soumettons à votre jugement ce travail. Votre expertise nous est précieuse et vos commentaires nous permettront de nous améliorer.

Enfin, à notre premier Maître et Membre du jury

Monsieur le Docteur Nicolas HUBY

Merci infiniment d'avoir été notre premier contact avec la psychiatrie. Vous nous avez montré une pratique où le psychisme n'est pas déconnecté du corps, cette pratique qui a infusé notre apprentissage au cours de ces quatre années. Merci pour tous ces précieux conseils qui ont rendu mon internat plus enrichissant.

À ma maman, qui sait que je l'aime même si je ne le lui dit pas. À mon père et mes frères. À toute ma famille, à ma grand-mère, qui m'ont suivi tout au long de ces longues années.

À mon grand-père, que j'aurais tant aimé être présent ce jour, qui m'a inculqué la valeurs qui sont miennes aujourd'hui.

À mes collègues, devenus mes amis :

À Mélanie, pour avoir été mon invariant du début à la fin, pour ton soutien sans faille dans les moments de doute, pour ton entièreté. Pour tes relectures toujours plus nombreuses. Et pour tout ce qui va suivre également.

À Mané pour ta tendresse qui m'a permis de m'endurcir. À Émilie, pour nos fou-rires et pour notre survie au sein de deux CHU. À Clélia pour nos soirées tisane et tes talents à Doom. À Nathalie pour tes précieux conseils et ta gentillesse sans commune mesure.

À Nicolas, sans qui tout ceci et ce qui suit n'aurait jamais été possible.

À Marjorie, Fleur, Ioana, Marie, Joël, Marion, Mélanie.

À mes amis de toujours :

À Caroline, pour avoir su rester présente et pour être le ciment qui nous relie tous. À Julie, pour m'avoir accordé ta confiance le jour de ton mariage. À Aella, pour avoir répondu sans ciller à mes questions franchement vitales.

À Boris, pour m'avoir tant apporté, m'avoir guidé lorsque j'étais perdu, pour avoir été mon sas de décompression salvateur. À Thomas pour nos folles soirées et m'avoir entraîné, enzymatiquement parlant.

Et à Denis, pour avoir survécu à notre adolescence, pour avoir toujours été présent dans les moments qui comptent, et pour avoir été mon moteur dans les instants difficiles.

Table des matières

Liste des sigles et des abréviations.....	16
Thèse.....	19
1. Introduction.....	19
1.1. Contexte.....	19
1.2. Objectifs.....	20
2. Méthode.....	22
2.1. Protocole et enregistrement.....	22
2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	22
2.3. Sources d'information.....	23
2.4. Recherche.....	24
2.5. Sélection des études.....	24
2.6. Extraction des données.....	25
2.7. Évaluation des risques de biais inhérents à chacune des études.....	25
3. Résultats.....	26
3.1. Caractéristiques des études.....	26
3.1.1. Design des études.....	26
3.1.2. Type d'intervention.....	27
3.1.3. Type de population.....	28
3.1.4. Biomarqueurs étudiés.....	29
3.2. Risque de biais relatif aux études.....	30
3.3. Synthèse des résultats.....	31
3.3.1. CRP.....	31
3.3.2. Interleukine-6 et interleukine-8.....	31

3.3.3. Interleukine-10 et TNF α	32
3.3.4. Troubles psychiatriques.....	32
3.3.5. Expression génique.....	33
3.3.6. Prélèvements salivaires.....	33
3.3.7. Autres résultats.....	33
4. Discussion.....	34
4.1. Puissance statistique des études.....	34
4.2. Qualité de l'intervention.....	35
4.3. Adhésion à l'intervention.....	36
4.4. Cinétique de l'expression génique.....	38
4.5. Limites.....	38
5. Conclusions.....	39
Bibliographie.....	42
Annexe 1 : Diagramme de flux de la sélection des articles.....	49
Annexe 2 : Formulaire d'extraction des données.....	50
Annexe 3 : Évaluation du risque de biais (RoB 2).....	51
Annexe 4 : Liste des articles inclus dans la revue et résumé de l'extraction des données.....	53
Annexe 5 : Tableau des évaluations des biais des études.....	61

Table des figures

Figure 1 : Nombre d'articles par année lors d'une recherche Pubmed avec le mot clef

"mindfulness"21

Figure 2 : Équation de recherche utilisée pour la base de données MEDLINE.....24

Liste des sigles et des abréviations

Axe HHS : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

CREB : *Cyclic adenosine monophosphate response element binding*

CRP : Protéine C-réactive

GR : Récepteur aux glucocorticoïdes

HEM : *Health-enhancement through mindfulness*

HEP : *Health-enhancement program*

HER : *Health-enhancement through relaxation*

IFN γ : Interféron gamma

IL : Interleukine

IMC : Indice de masse corporelle

JB : Joël BUISSON

KIMS : *Kentucky inventory of mindfulness skills*

MAP : *Mindful awareness practices*

MB-EAT : *Mindfulness-based eating awareness therapy*

MBCT : *Mindfulness-based cognitive therapy*

MBI : Intervention basée sur la mindfulness

MBI-ld : *low dose mindfulness-based intervention*

MBI:TAC : *Mindfulness-based interventions – teaching assessment criteria*

MBSR : *Mindfulness-based stress reduction*

MCT : *Multiconvergent therapy*

MEAL : *Mindful eating and living*

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MIF : *Macrophage migration inhibition factor*

MSC : *Mindful self compassion*

NF- κ B : *Nuclear factor - kappa B*

NLRP : *Nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain containing*

PAI-1 : *Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1*

PBMC : *Cellules mononucléaires du sang périphérique*

PICOS : *Participants, interventions, comparisons, outcomes, study design*

PRISMA : *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*

PRISMA-P : *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols*

PROSPERO : *International prospective register of systematic reviews*

PSS : *Perceived stress scale*

PTC : *Power tools for caregivers*

SHE : *Sleep hygiene education*

SME : *Stress management education*

sTNF-R : *Récepteur soluble du TNF*

t-PA : *Activateur tissulaire du plasminogène*

TAU : *Treatment as usual*

TB : *Thomas BARBARIN*

TCC : *Thérapies cognitivo-comportementales*

TGF : *Facteur de croissance transformant*

TNF α : *Tumor necrosis factor alpha*

VIH : *Virus de l'immunodéficience humaine*

WL : *Waiting list*

Thèse

1. Introduction

1.1. Contexte

La pleine conscience, ou mindfulness, est communément définie comme l'état de conscience qui émerge lorsque l'on fixe volontairement son attention sur l'expérience vécue, dans le moment présent, sans jugement.

La méditation basée sur la pleine conscience représente une technique intégrative (action « corps/esprit ») reconnue pour son efficacité sur la réduction du stress ainsi que des symptômes dépressifs et anxieux (1,2). Ce type de méditation est un héritage des pratiques notamment bouddhistes, mais sont apparues indépendamment dans différentes cultures et sociétés au cours des siècles. On accorde au Pr Jon Kabat-Zinn, professeur de biologie moléculaire à l'institut technologique du Massachusetts, d'être le pionnier de l'apport de cette pratique dans les sciences médicales. Dans les années 1990, il développe un programme de méditation standardisé et sécularisé basé sur la pleine conscience : le programme *Mindfulness-Based Stress Reduction* (MBSR) (3). Ancré dans le courant de la médecine intégrative (corps/esprit réuni), le programme MBSR consiste en un ensemble de transmission de pratiques méditatives par la pleine conscience pour créer les conditions favorables à une orientation des pensées, des émotions, des agissements vers une meilleure santé physique ou mentale. Il consiste classiquement des séances hebdomadaires d'enseignement en groupe de 2,5 heures, avec un instructeur, pendant 8 semaines. À ces pratiques de groupe s'accocie une

pratique quotidienne personnelle, à domicile, de 45 à 60 minutes, parfois aidée par des enregistrements audio.

Cette approche standardisée a permis, entre autres, la création de protocoles d'études expérimentales afin de tester l'efficacité de la pratique et ses indications potentielles.

Par la suite, de nombreux programmes de méditation (MBI ou *Mindfulness Based Interventions*) ont vu le jour. Un second programme très utilisé en recherche et en pratique clinique est le MBCT, ou *Mindfulness-Based Cognitive Therapy*. Il a été développé par Segal, Williams et Teasdale en 2000 (4,5). Il associe la pratique de la méditation en pleine conscience avec des pratiques des thérapies cognitivo-comportementales avec un design proche du MBSR.

La mindfulness connaît un engouement croissant, tant du côté de la recherche scientifique que du grand public, du fait de son universalité. Elle est portée par un contexte sociétal où la place du patient tend à être de plus en plus centrale dans la prise en charge, et avec une demande toujours plus insistante de diversification des propositions thérapeutiques de l'allopathie.

1.2. Objectifs

Du fait de la popularité dont jouissent les thérapies basées sur la méditation en pleine conscience, de plus en plus d'études portant sur le sujet sont publiées (figure 1). Par voie de conséquence, plusieurs revues systématiques de la littérature ont été publiées ces dernières années, portant sur de multiples pathologies différentes. Ont par exemple été étudiés des troubles psychiatriques – et surtout des troubles de l'humeur et des troubles anxieux (2), – des pathologies en lien avec le système immunitaire (6,7), des pathologies tumorales (8,9), ou encore des troubles endocriniens (10). La prise en charge de la douleur a également constitué l'un des pan de la recherche sur les pratiques de pleine conscience (11).

Comme vu plus haut, les interventions basées sur la mindfulness font partie de la grande famille des interventions « corps-esprit ». Celles-ci ont pu montrer une certaine action sur le système immunitaire (12). Ainsi, la question s'est posée de l'action spécifique de la mindfulness sur l'inflammation périphérique et centrale. Plusieurs études se sont intéressées à cette thématique. Une première revue systématique de la littérature portant sur mindfulness et immunité a été réalisée par Black et al. (13), sur des articles publiés jusqu'en juillet 2015. Cette revue balayait différents domaines liés à l'immunité, comme les protéines inflammatoires circulantes, l'expression génique, la production de cellules immunes, le vieillissement cellulaire ou encore la production d'anticorps. Six études concernant les biomarqueurs de l'inflammation ont été considérées.

Devant l'augmentation quasi-exponentielle du nombre de publications sur la mindfulness, nous avons souhaité, à travers notre travail, proposer une actualisation de l'état des connaissances de la science sur les effets physiologiques que peuvent avoir les thérapies de mindfulness sur l'inflammation, représentés par les taux de biomarqueurs pro- et anti-inflammatoires, et ce dans la population générale, c'est-à-dire quelle que soit la pathologie étudiée.



Figure 1 : Nombre d'articles par année lors d'une recherche Pubmed avec le mot clef "mindfulness".

Source : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Consulté en février 2019

Afin de fournir un travail aussi rigoureux que possible, nous nous sommes efforcés de suivre les recommandations PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (14,15) pour la rédaction de cette revue de la littérature.

2. Méthode

2.1. Protocole et enregistrement

Un protocole de la revue a été préalablement rédigé en respectant au maximum les recommandations PRIMSA-P (*Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols*) (16,17). Le protocole détaille, entre autres, le sujet de la revue, les critères d'inclusion, les bases de données interrogées et l'équation de recherche utilisée.

Conformément à ces recommandations, le protocole a été enregistré dans l'*International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (18) sous le numéro CRD42019130065 et est consultable à l'adresse web http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42019130065.

Il n'y a eu aucune modification par rapport au protocole publié.

2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour répondre au mieux à la question posée, à savoir quels sont les effets biologiques propres de la méditation en pleine conscience sur les marqueurs de l'inflammation, nous avons décidé d'inclure uniquement des études randomisées contrôlées – faisant partie des publications scientifiques apportant le plus haut niveau de preuve – réalisées sur l'être humain. Nous n'avons pas fixé de restriction concernant les populations étudiées. Il n'y a pas eu non plus de limitation dans la nature du groupe contrôle, que ce soit un groupe passif, un

groupe bénéficiant d'une prise en charge habituelle, ou encore une autre technique thérapeutique.

L'intervention devait être basée sur la pratique de la méditation en pleine conscience, sans critère restrictif quant au protocole utilisé et quant aux thérapies additionnelles. Les autres types de méditation ne permettaient pas l'inclusion dans notre revue.

Les auteurs devaient également fournir la mesure objective d'un biomarqueur pouvant révéler l'état inflammatoire. Il devait y avoir au moins une mesure réalisée après l'intervention pour que l'étude réponde aux critères d'inclusion. Malgré certains termes spécifiques utilisés dans notre équation de recherche, nous avons souhaité inclure également des termes plus génériques de l'inflammation afin de ne pas rejeter par défaut des marqueurs d'intérêt. Ainsi nous n'avons pas défini *a priori* de liste des marqueurs permettant l'inclusion dans notre revue.

Enfin seuls les papiers en langue anglaise ou française ont été analysés.

2.3. Sources d'information

Pour cette revue, une recherche électronique a été réalisée en interrogeant deux bases de données très utilisées dans le domaine de la recherche médicale et également dans le domaine de la psychiatrie, à savoir la base de données MEDLINE via le site Pubmed, et la base de donnée PSYCINFO par le biais du moteur de recherche Ovid.

Nous avons également ajouté tous les articles pouvant répondre aux critères d'inclusion, provenant d'autres sources que la recherche, comme par exemple des recommandations d'experts ou encore la bibliographie de certains articles.

2.4. Recherche

La recherche des articles éligibles a été réalisée jusqu'au 31 mars 2019. Pour la création de l'équation de recherche, nous avons associé les termes *MINDFULNESS*, *MINDFUL*, *MBT*, *MBI*, *MBCT*, *MBSR* aux termes *IMMUNE*, *INFLAMMATION*, *INFLAMMATORY*, *CYTOKINE*, *INTERLEUKIN*, *CHEMOKINE*, *INTERFERON*, *CRP*, *"C REACTIVE PROTEIN"*, *IL*, *TNF*, *"TUMOR NECROSIS FACTOR"*, *IFN*, *LYMPHOCYTE*, *MONOCYTE*, *MONONUCLEAR*, *CELL*, *TRANSCRIPTION*, *GENE*, *INFLAMMASOME*, *NLRP*. L'équation exacte pour la base de données MEDLINE/Pubmed est donnée dans la figure 2. Une équation similaire, mais adaptée au moteur de recherche, a été utilisée pour la base de données PSYCINFO/Ovid.

Aucun filtre ni aucune limite n'ont été utilisés, sur aucune des deux bases de données interrogées.

```
(mindfulness OR mindful OR mbt OR mbi OR mbct OR mbsr)
AND
(immune OR inflammation OR inflammatory OR cytokine OR
interleukin OR chemokine OR interferon OR crp OR "c
reactive protein" OR il OR tnf OR "tumor necrosis factor"
OR ifn OR lymphocyte OR monocyte OR mononuclear OR cell OR
transcription OR gene OR inflammasomes OR nlrp)
```

Figure 2 : Équation de recherche utilisée pour la base de données MEDLINE

2.5. Sélection des études

Une première phase de sélection des études a été réalisée par TB et JB, de manière totalement indépendante, sur la base des titres et des résumés des articles. Puis les résultats ont été mis en commun et les divergences ont été résolues par discussion. Il n'y a pas eu besoin de l'intervention d'un troisième lecteur comme évoqué dans le protocole.

N'ont été exclus que les articles qui ne rencontraient pas, de manière certaine, les critères d'inclusion. Dès lors qu'un doute se présentait, l'article était éligible à la lecture du texte en entier à la recherche d'informations plus précises permettant de trancher.

Une deuxième phase de sélection a été réalisée par TB, sur la base de la lecture du texte en entier des articles non exclus lors de la phase précédente. L'exclusion s'est basée uniquement sur la non-présence des critères d'inclusion, et chaque motivation d'exclusion d'un article est recensée dans le diagramme de flux (annexe 1).

2.6. Extraction des données

Un formulaire d'extraction des données (annexe 2) a été élaboré spécifiquement pour cette revue de la littérature, en s'appuyant sur l'architecture PICOS (*Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes, Study design*) ainsi que sur le modèle de formulaire d'extraction des données de l'organisation Cochrane (19).

Ce formulaire a été testé sur les 5 premiers articles avant d'aboutir à sa version finale.

L'extraction des données a été réalisée par un seul participant à la revue (TB).

2.7. Évaluation des risques de biais inhérents à chacune des études

Ce formulaire d'extraction des données comprend également une version condensée de l'outil Cochrane d'évaluation du risque de biais pour les études randomisées « *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* » (20) pour une réalisation concomitante (annexe 3).

Cet outil permet une évaluation systématique du risque de biais présent dans chacune des études. Il se base sur 5 paramètres desquels peuvent émerger un biais, qui sont :

- Le processus de randomisation
- La déviation par rapport aux interventions prévues initialement

- Les données manquantes
- Les méthodes de mesure
- La sélection des résultats rapportés

Pour chacun de ces paramètres, un algorithme permet d'évaluer le risque de biais entre « risque élevé », « quelques réserves », « risque faible ».

3. Résultats

Au total, 30 articles, correspondant à 27 études, ont été inclus dans cette revue de la littérature. Nous recensons 18 études parues après 2015. L'annexe 1 reprend de manière graphique ces informations.

La taille moyenne des échantillons est de 106,1 individus, les valeurs extrêmes allant de 18 à 413 individus. Cette revue regroupe un total de 2 866 participants.

L'ensemble des résultats issus de l'extraction des données est synthétisé dans un tableau à l'annexe 4.

3.1. Caractéristiques des études

3.1.1. Design des études

Comme défini par nos critères d'inclusion, toutes les études étaient des essais randomisés contrôlés.

Au même titre que beaucoup de recherches sur les psychothérapies, les études portant sur les MBIs (interventions basées sur la mindfulness) souffrent de ne pas pouvoir utiliser l'insu pour limiter les biais. Ainsi aucune des études analysées n'utilisait l'insu ni pour l'expérimentateur ni pour le sujet. Pour certaines d'entre elles, les analyses de laboratoire se

faisaient en aveugle, mais l'évaluation de paramètres biologiques n'est que peu soumise à interprétation et donc peu pourvoyeuse de biais.

Onze études (40,7 %) ont comparé l'intervention à un contrôle passif, que ce soit via la prise en charge courante, via une liste d'attente, ou les deux. Dix études (37,0 %) ont utilisé un contrôle actif. Et enfin 6 études (22,3 %) ont utilisé un design à trois bras associant un groupe contrôle actif et un groupe contrôle passif.

3.1.2. Type d'intervention

Une majorité des études (n = 21 ; 77,8 %) a utilisé une adaptation du protocole MBSR, seule ou associée à d'autres pratiques de mindfulness. Parmi celles-ci, on retrouve une version de MBSR adaptée pour les survivantes du cancer du sein - MBSR(BC) (21,22), ou une version coréenne (23).

Deux auteurs (13,24) ont rapporté avoir utilisé une intervention dénommée MAP pour « *Mindful awareness practices* ». Trois études ont étudié un protocole basé sur la pleine conscience développé pour les troubles du comportement alimentaire : MB-EAT pour « *Mindfulness-based Eating Awareness Therapy* » (25,26) et MEAL pour « *Mindful Eating and Living* » (27).

Malarkey et al. ont étudié un protocole de méditation en pleine conscience de courte durée, avec réduction de la durée des séances hebdomadaires à une heure, et diminution de la durée de pratique à domicile à 20 min par jour (28). L'intervention s'étalait sur 8 semaines. De la même manière, d'autres auteurs ont préféré une pratique de méditation d'une heure par semaine, pendant 4 semaines (29).

Dada et al. ont utilisé une version condensée de méditation, avec des sessions quotidiennes en groupe d'une heure, pendant 21 jours (30). Une version HEM (pour *Health Enhancement*

through Mindfulness) utilisée dans le protocole de Creswell et al. consiste en une retraite de méditation intensive sur 3 jours (31).

La durée des cours hebdomadaires en groupe avec les instructeurs varie de 1 à 2,5 heures. Pour ce qui est de la pratique personnelle à domicile, les durées vont de 15 à 60 min par jour.

3.1.3. Type de population

Quatre auteurs ont réalisé leur recherche sur des participants sains (32-35). Quatre autres études se sont intéressées à des processus psychiatriques ou psychologiques, principalement des troubles anxieux (36-38), des troubles de l'humeur (29,37,38), ou un score de stress élevé (31). Les pathologies cancéreuses ont été étudiées uniquement par le biais de cancer du sein (3 études) (21,22,24,39), tandis que les pathologies immunes l'ont été par le prisme des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (40,41) ou de la polyarthrite rhumatoïde (42). On retrouve également une étude réalisée chez des patients infectés par le VIH de type 1 (43).

Les interventions de méditation basée sur la *mindfulness* ont été également étudiées dans des populations de sujets présentant une obésité (25-27) ou atteints de diabète de type 2 (23).

Enfin les derniers types de population étudiées comprennent des patientes souffrant de fibromyalgie (44) ; des vétérans avec une atteinte pulmonaire liée à l'exposition de gaz moutarde (45) ; des participants sujets aux infections respiratoires (46-48), aux troubles du sommeil (49), aux lombalgies chroniques (50) ; des patients atteints de glaucome (30) ou encore des sujets sains avec des taux de CRP élevés (28).

Les femmes constituent une grande partie des populations étudiées, puisqu'elles représentent environ 74 % de l'ensemble des participants inclus dans cette revue. Nous recensons 21 études, sur les 27, comprenant plus de 50 % de femmes.

L'âge moyen, toutes études confondues, est de 49,8 ans.

3.1.4. Biomarqueurs étudiés

En grande partie, les analyses se sont faites après prélèvement d'un échantillon de sang. Huit études ont cependant étudié d'autres sources de prélèvement : deux d'entre elles ont réalisé leurs analyses sur la salive (21,29), deux études ont effectué des prélèvements nasaux pour leurs dosages (46-48), tandis que deux autres ont testé les exsudats de phlyctènes, infligées expérimentalement (33,35). Enfin deux auteurs ont dosé la calprotectine fécale comme biomarqueur de l'inflammation intestinale (40,41). Aucune étude de notre revue n'a réalisé de prélèvement du liquide cérébro-spinal.

La majorité des études s'est intéressée à des cytokines inflammatoires circulantes. L'IL-6 et la CRP sont les deux marqueurs revenant le plus fréquemment dans les articles avec respectivement 17 et 13 références. Deux auteurs ont rapporté avoir réalisé des dosages de cytokines après stimulation des cellules mononucléaires du sang périphérique (IL-6, IL-10, IFN γ) (42,48). Viennent ensuite, en terme de fréquence, le TNF α (sang, n = 6 ; phlyctène, n = 1 ; salive, n = 1), l'IL-8 (sang, n = 4, nasal, n = 1 ; phlyctène, n = 1) et l'IL-10 (sang, n = 4).

De manière plus anecdotique, le PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1) et le t-PA (activateur tissulaire du plasminogène) ont été étudiés dans une étude, comme biomarqueurs de la réponse inflammatoire vasculaire (23). Le MIF (*Macrophage migration inhibition factor*), une protéine permettant le recrutement des macrophages sur les sites inflammatoires, et le miR-451a, un microARN qui cible l'expression du gène de MIF, ont été étudiés par Walsh et al. (29).

Trois études ont analysé l'expression génique suite à une intervention basée sur la mindfulness (24,30,32). Notamment, Bower et al. ont étudié l'expression d'un ensemble de 19 gènes pro-inflammatoires. Parmi les facteurs de transcription liés à l'inflammation dont l'activité a été étudiée, on retrouve, le NF- κ B qui a une action pro-inflammatoire, le récepteur

aux glucocorticoïdes (GR) avec une action anti-inflammatoire, et CREB (*cyclic adenosine monophosphate response element binding*) (24,49).

Aucune étude incluse dans notre revue n'a étudié l'inflammasome ni la NLRP, protéine activatrice de l'inflammasome.

3.2. Risque de biais relatif aux études

L'évaluation du risque de biais relatif aux études est résumée dans le tableau de l'annexe 5.

Pour certaines études, le risque de biais liés à la randomisation est soumis à réserve, principalement dû à l'absence d'information sur le secret de la randomisation jusqu'au début de la répartition des groupes, ou à des différences dans les caractéristiques initiales entre groupes pouvant suggérer une erreur de randomisation. L'étude de Walsh et al., de par son design, illustre ce risque de biais.

Cinq études ont montré un risque élevé de biais lié à l'assignement à l'intervention, dont certaines liées à un pourcentage de perdus de vue important sans analyse des caractéristiques de ceux-ci.

Du fait de la valeur relativement objective des dosages de laboratoire, l'ensemble des études a un risque faible de biais pour la mesure des résultats.

La majorité des articles (n = 28) a déclaré avoir eu recours à un protocole d'étude enregistré préalablement. Nous présentons alors quelques réserves quant au risque de biais pour les études qui n'ont pas fait mention d'un protocole défini *a priori*.

3.3. Synthèse des résultats

3.3.1. CRP

Treize articles se sont intéressés à la CRP issue de prélèvement sanguin. Parmi ceux-ci, 7 n'ont pas réussi à mettre en évidence d'effet des MBI sur la CRP. L'équipe de Barret et celle de Creswell ont retrouvé une tendance à la réduction des taux de CRP dans le groupe bénéficiant d'une intervention de mindfulness, sans toutefois atteindre le seuil de significativité (32,47). De même, Daubemnier et al. ont montré une tendance à la décroissance des taux de CRP, apparaissant uniquement au bout de 18 mois de suivi (26). Trois auteurs ont observé des diminutions significatives : Smith et al. (27) ; Jedel et al. dans le sous-groupe de population n'ayant pas subi de poussée inflammatoire au cours de l'étude (41) ; et Marlarkey et al. uniquement lorsque l'analyse portait sur les participants ayant un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 30 kg/m² (28). Effectivement, une méta-analyse publiée en 2013 a retrouvé une corrélation forte entre CRP et IMC, qui devrait donc être pris en compte lors des analyses statistiques pour corriger les valeurs de CRP (51).

3.3.2. Interleukine-6 et interleukine-8

Cinq articles ont rapporté des modifications significatives des taux sanguins d'IL-6 après l'intervention basée sur la pleine conscience : Creswell et al., Dada et al., Hoge et al. et Smith et al. ont retrouvé une réduction des taux du biomarqueur (27,30,31,36), tandis que Reich et al. ont été confrontés plutôt à une élévation des taux d'IL-6 (22). A contrario, notre revue systématique a recensé 12 articles ne retrouvant pas de résultats significatifs concernant cette interleukine.

De manière similaire, une étude retrouve une diminution significative des taux d'IL-8, contre 3 études qui ne rapportent pas de résultats positifs.

3.3.3. Interleukine-10 et TNF α

L'interleukine 10, qui a une action anti-inflammatoire, est augmentée après les MBI dans deux études (44,47). Un résultat significatif est également observé dans l'article de Jedel et al. dans le sous-groupe qui a subi une poussée inflammatoire de rectocolite hémorragique au cours de l'étude (41).

Pour le TNF α , là encore les auteurs sont partagés puisque 3 études, sur les 6 qui ont dosé ce paramètre, retrouvent des résultats significatifs (22,30,36).

3.3.4. Troubles psychiatriques

On recense cependant un plus grand nombre de résultats positifs, c'est à dire une modification significative des taux de biomarqueurs inflammatoires, lorsque l'on observe les études sur des populations avec des pathologies psychiatriques. Effectivement Creswell et al. ont rapporté une diminution significative des taux sanguins d'IL-6 dans une population avec un score de stress élevé, défini par un score PSS-4 supérieur à 5 (31). L'échelle PSS (*Perceived stress scale*) permet la caractérisation du stress d'un individu en se basant sur la perception de la notion de danger dans différentes situations de la vie. Elle existe en trois versions, en fonction du nombre d'items qui la composent. La version PSS-4 est une version courte, comportant 4 items (52).

La même observation a été réalisée par Hoge et al. chez des participants avec un trouble anxieux généralisé (36). Walsh et al. ont trouvé une décroissance de l'IL-6 et du TNF α dans la salive après l'intervention chez des jeunes femmes souffrant de dépression (29). Une étude n'a pas montré de résultats significatifs, mais celle-ci est à risque de biais de randomisation puisque les deux bras n'étaient pas équivalents, notamment en ce qui concerne les marqueurs

inflammatoires. Effectivement on retrouvait dans le groupe contrôle un taux initial significativement plus élevé d'IL-8 (37,38).

3.3.5. Expression génique

Tous les articles comportant une analyse de l'expression génique ont rapporté au moins un résultat significatif. Ainsi Bower et al. ont montré une diminution des 19 transcrits des gènes pro-inflammatoires analysés, ainsi qu'une diminution de l'activité de NF- κ B et une augmentation de l'activité de GR (activité anti-inflammatoire) (24). Creswell et al. en 2012 ont rapporté une régulation négative, par le MBSR, de l'expression des gènes ciblés par NF- κ B (32). De même, une dernière étude a montré que la mindfulness avait une activité de régulation positive sur les gènes IL2 et IL4 et de régulation négative sur le gène IL21A (30). Nous notons que ces trois études utilisaient un contrôle passif de l'intervention.

3.3.6. Prélèvements salivaires

Les prélèvements salivaires retrouvaient des diminutions des taux d'IL-6 et de TNF α (21,29). Lengacher et al. rapportent un effet immédiat de la méditation, avec une diminution significative des taux salivaires d'IL-6 entre les prélèvements avant et après la séance. Cette différence n'était pas maintenue sur le long terme (21).

3.3.7. Autres résultats

Il n'y a pas eu de différence significative pour les dosages d'IL-1 β , de TNF α et d'IL-6 lors des analyses d'exsudats de phlyctènes. Meesters et al. ont retrouvé une réduction d'IL-8 dans le groupe bénéficiant de MBSR, mais ce résultat n'a pas été reproduit par l'équipe de Rosenkranz.

Aucun des articles faisant mention de la calprotectine fécale n'a décrit de différence significative (40,41). Nous retrouvons les mêmes résultats négatifs pour les dosages sanguins de PAI-1 et de t-PA (23), d'IL-1 β (22), CXCL8 (44), MIF et miR-451a (38), IFN γ (50), sTNF-RI (22)

et de sTNF-RII (24) qui n'ont cependant tous été étudiés que par une seule étude, rendant difficile une validation externe de ces résultats. Les deux auteurs ayant testé les cytokines stimulées (42,48) n'ont rapporté aucune différence significative liée à l'intervention.

4. Discussion

4.1. Puissance statistique des études

De manière globale, la puissance statistique des études incluses dans notre revue semble relativement faible, en ce qui concerne les marqueurs inflammatoires. Effectivement, parmi les 27 études analysées, 14 n'ont pas indiqué avoir réalisé d'étude de puissance. De plus, les marqueurs inflammatoires n'étaient bien souvent pas le critère de jugement principal : seuls trois articles ont indiqué des biomarqueurs de l'inflammation comme critère de jugement principal. L'étude de Jedel et al. n'avait cependant pas assez de puissance pour la calprotectine et n'a pas mis en évidence de résultat significatif (41). Même constat pour Malarkey et al qui retrouvent des résultats négatifs pour l'IL-6, et des valeurs de CRP s'approchant de la significativité, sans pour autant l'atteindre (28). La seule étude incluant suffisamment de participants pour obtenir une puissance suffisante est celle de Bower et al., qui a réussi à montrer une diminution significative de l'expression des gènes liés à l'inflammation (24).

Le risque d'erreur de deuxième espèce est ainsi important, et il existe donc une probabilité non négligeable de ne pas mettre en évidence un effet positif de l'intervention alors qu'il existe réellement. C'est d'ailleurs ce que laisse à penser le nombre important d'études qui retrouvent des résultats tendant vers la significativité pour la CRP.

4.2. Qualité de l'intervention

À notre connaissance, une seule de ces études a analysé la pratique des différents instructeurs. Elle a retrouvé une différence significative d'efficacité chez l'un des instructeurs (26) et suggère que l'efficacité de l'intervention pourrait être « instructeur-dépendante ». De manière parallèle, Kim et al. ont montré que le thérapeute était un facteur majeur de variance dans les résultats d'études sur les psychothérapies (53). Pour limiter ce biais, des auteurs ont développé et validé un outil (le MBI:TAC) permettant d'évaluer la fiabilité de l'enseignement des interventions basées sur la mindfulness (54). Il est également possible de proposer l'intervention de plusieurs instructeurs afin de limiter l'effet spécifiquement lié à un individu. Dans notre revue, seules 8 études ont indiqué avoir fait appel à plus d'un intervenant pour la thérapie de pleine conscience, et il existe donc un biais potentiel dans les autres études.

Par ailleurs, les protocoles d'interventions basées sur la mindfulness diffèrent en matière de durée. La majorité de ceux-ci comportent deux volets, l'un consistant en des cours en groupe administrés par des intervenants, généralement de manière hebdomadaire, l'autre volet correspondant à un temps de pratique individuelle, au domicile, de manière quotidienne.

Meesters et Rosenkranz ont rapporté que les variations des paramètres inflammatoires étaient liés à (a) un temps plus grand de pratique du mindfulness (35) et (b) l'amélioration des compétences de pleine conscience (33) (mesurées par l'échelle KIMS - *Kentucky inventory of mindfulness skills*). Ce constat est également partagé par Bower et al. (24). Pourtant de nombreux articles n'ont fait aucune mention d'une vérification de l'assiduité au cours ou de la pratique personnelle. Hetch et al. écrivent dans leur article qu'environ 23 % des participants n'ont jamais assisté à plus de 5 sessions sur les 8 proposées (43). Ce chiffre monte à 33 % dans certaines études (44). L'évaluation de la pratique au domicile peut se faire à l'aide d'un journal

de suivi à remplir quotidiennement par le participant. Ainsi, Bower et al. rapportent que 58 % des sujets du groupe MAP ont médité moins de 3 jours par semaine (24). Des auteurs ont même exclu le paramètre « temps de méditation au domicile » de leurs analyses tant la fréquence de pratique personnelle était faible (29).

Ainsi, même deux protocoles semblables en matière de durée peuvent varier en matière de temps effectif de pratique, en fonction de la participation de chacun des sujets, et ceci peut avoir un impact sur les paramètres inflammatoires.

4.3. Adhésion à l'intervention

La majorité des articles décrivent des analyses en intention-de-traiter, et très peu en *per protocole*. Or certains auteurs ont noté un nombre de perdus de vue importants. Creswell et al. ont observé un nombre de perdus de vue plus important dans le groupe MBSR que dans le groupe contrôle (32). À la fin de l'étude, l'intervention de mindfulness a été proposée au groupe contrôle « liste d'attente ». À ce moment, le nombre de perdus de vue devenait équivalent dans les deux groupes. Cela suggère une certaine pénibilité de l'intervention proposée. Effectivement, les protocoles MBSR, MBCT, ou leurs dérivés, sont relativement longs puisque s'étalant sur 6 à 8 semaines en moyenne. Ils demandent également une assiduité importante avec des sessions de groupes hebdomadaires et de la pratique personnelle quotidienne. L'auteur rapporte que les hommes ont plus tendance à quitter l'étude que les femmes (32), qui adhèrent peut-être plus aux thérapies « corps-esprit ». Dans une autre étude, le taux de perdus de vue atteignait 45 % dans le groupe mindfulness, contre 3 % dans le groupe contrôle (40). Jung et al. ont subi 33 % de perdus de vue (23). Cependant, les autres études avaient des taux d'attrition comparables dans les différents groupes, et comparables à ceux retrouvés habituellement dans les études sur la mindfulness (55).

Certes moins pertinente pour la pratique clinique, l'analyse *per protocole* permet une observation plus sensible de l'effet propre d'un traitement, et ce, encore plus lors d'interventions contraignantes et mal acceptées par les participants.

L'adhésion à l'intervention va avoir un impact sur l'assiduité de la pratique à domicile. Comme nous l'avons vu plus haut, ce paramètre est parfois relativement faible. Pourtant, certaines analyses nous suggèrent que l'efficacité de la méditation est liée à la durée de la pratique. C'est par exemple l'hypothèse de Bower et al. qui montrent l'apparition d'une significativité dans les résultats de l'IL-6 lorsque la durée de la pratique augmente (24). Ces résultats sont également partagés par l'équipe de Rosenkranz (35).

Malheureusement tous les articles ne précisent pas l'assiduité aux cours, ni l'observance de la méditation au domicile. D'ailleurs seules 11 études ont indiqué avoir utilisé un journal de suivi de la pratique personnelle.

Par ailleurs, l'adhésion au groupe contrôle est également à prendre en compte pour éviter les biais de mesure ou les biais d'attrition. Dans les essais randomisés contrôlés sans insu, les attentes des participants peuvent non seulement conduire à un effet placebo dans le groupe testé, mais également induire des réponses négatives dans le groupe contrôle. On parle d'effet « frustrebo », mot-valise de frustration et placebo. Ce phénomène, notamment décrit par Power et Hopayian en 2011, entre dans la composition d'une plus grande famille, celle des effets de « démoralisation résignée », qui regroupe l'ensemble des effets négatifs non-spécifiques chez les participants assignés au traitement le moins envié (56). Cet effet « frustrebo » est une source de biais car il peut entraîner une différence d'efficacité entre les groupes, selon l'attraction des participants pour l'une ou l'autre intervention.

4.4. Cinétique de l'expression génique

Nous avons retrouvé dans cette revue que les modifications de l'expression des gènes impliqués dans l'inflammation, en particulier ceux ciblés par NF- κ B, semblaient plus sensibles que les biomarqueurs sanguins. C'est en tout cas ce que laissent à penser les résultats de deux études qui ont retrouvé des différences significatives de l'expression génique, sans pour autant arriver à faire ressortir de résultats positifs pour les cytokines plasmatiques (24,32).

L'une des hypothèses avancées par Creswell et al. serait que le MBSR pourrait modifier l'activité de l'axe HHS ou du système nerveux sympathique, lesquels produisent des médiateurs de stress (cortisol, noradrénaline, adrénaline) (32,57). Ces médiateurs de stress peuvent moduler l'activité du NF- κ B et l'expression des gènes pro-inflammatoires (58,59).

4.5. Limites

Cette revue comporte un certain nombre de limites.

Premièrement, nous n'avons interrogé que deux bases de données pour la recherche de la littérature. Même si ces deux bases de données sont très largement utilisées dans la recherche médicale, et notamment dans le domaine de la psychiatrie, elles ne sont pas exhaustives. De plus nous n'avons étudié que les articles publiés et, de ce fait, ce travail ne peut se soustraire à un biais de publication non négligeable. Effectivement, les résultats statistiquement significatifs sont plus susceptibles d'être publiés que s'ils ne le sont pas (60). De même, il existe un décalage temporel de publication entre les études avec des résultats non positifs et celles avec des résultats positifs ; ces dernières étant publiées avec un délai moindre (61). Ainsi, des études sans résultats significatifs sont susceptibles de ne pas encore avoir été publiées à la date à laquelle cette revue a été réalisée.

Deuxièmement, l'objectif de cette revue était d'étudier les effets biologiques de la méditation en pleine conscience sur les biomarqueurs de l'inflammation. Ainsi ces résultats ne préjugent pas d'une corrélation avec une amélioration de la pathologie, que ce soit en termes de symptomatologie clinique, de pronostic fonctionnel ou encore de qualité de vie. Son application en pratique clinique est donc aujourd'hui limitée.

5. Conclusions

Cette revue systématique souligne une action physiologique des thérapies de pleine conscience sur certains marqueurs de l'inflammation. En effet, nous avons retrouvé que les MBIs entraînaient une modulation de l'expression des gènes liés à l'activité inflammatoire, dans le sens d'une diminution de l'inflammation, notamment par le biais de l'activité de NF- κ B. Cependant cette action significative sur la transcription est moins prononcée au niveau des biomarqueurs sanguins de l'inflammation, avec un manque de reproductibilité des résultats positifs, pouvant suggérer l'existence de facteurs de confusion. Seule l'IL-10 dosée au niveau sanguin apparaît significativement modulée dans les protocoles de méditation. La durée effective de pratique de la méditation est un paramètre clef dans l'efficacité de cette thérapeutique.

La plus grande constance dans les résultats des différents travaux envisagés a été obtenue par les études ayant analysé des processus psychiatriques et psychologiques. L'action, sur les paramètres inflammatoires, des interventions basées sur la mindfulness semble plus importante dans la cadre de troubles de l'humeur, de troubles anxieux ou d'épisode stressant.

La réaction inflammatoire est un processus ubiquitaire et complexe, impliquant l'interaction de nombreux acteurs et médiateurs, et dont les facteurs déclenchants sont multiples et pluriels.

Il est ainsi possible que l'action régulatrice de la méditation en pleine conscience soit dépassée lors des processus inflammatoires aigus, ou de pathologies entraînant des modifications importantes des paramètres inflammatoires.

Les marqueurs des prélèvements salivaires semblent avoir une cinétique plus rapide, avec une apparition plus précoce et une diminution rapide après l'intervention.

Des études supplémentaires sont donc nécessaires. Celles-ci devront considérer certains biais inhérents aux interventions de mindfulness, en suivant une méthodologie rigoureuse. La description précise des protocoles de méditation dans les articles est importante afin de permettre une validation externe des conclusions, et de vérifier la reproductibilité des résultats. Comme la durée réellement pratiquée de mindfulness peut influencer sur les résultats, nous conseillons de mesurer cette pratique réelle et d'effectuer des analyses prenant en compte cette variable. Pour limiter l'impact de l'enseignement de la méditation dépendant de l'instructeur, ces études pourront intégrer plusieurs instructeurs dans les protocoles, ainsi que l'utilisation d'outils tels que le MBI:TAC pour évaluer la cohérence des cours dispensés. Des groupes de contrôle actifs nous semblent nécessaires pour évaluer les effets propres aux MBIs, en dehors de tout effet contextuel. Néanmoins, dans le cas de groupes de contrôle passif, l'utilisation d'une liste d'attente permettra de diminuer l'effet « frustrabo ».

Enfin, des études avec une puissance statistique plus importante pour les paramètres inflammatoires pourraient permettre la mise en évidence de plus modestes effets.

CONCLUSIONS

Cette revue systématique souligne une action physiologique des thérapies de pleine conscience sur certains marqueurs de l'inflammation. En effet, nous avons retrouvé que les MBI entraînaient une modulation de l'expression des gènes liés à l'activité inflammatoire, dans le sens d'une diminution de l'inflammation, notamment par le biais de l'activité de NF- κ B. Cependant cette action significative sur la transcription est moins prononcée au niveau des biomarqueurs sanguins de l'inflammation, avec un manque de reproductibilité des résultats positifs, pouvant suggérer l'existence de facteurs de confusion. Seule l'IL-10 dosée au niveau sanguin apparaît significativement modulée dans les protocoles de méditation. La durée effective de pratique de la méditation est un paramètre clef dans l'efficacité de cette thérapeutique.

La plus grande constance dans les résultats des différents travaux envisagés a été obtenue par les études ayant analysé des processus psychiatriques et psychologiques. L'action, sur les paramètres inflammatoires, des interventions basées sur la mindfulness semble plus importante dans la cadre de troubles de l'humeur, de troubles anxieux ou d'épisode stressant.

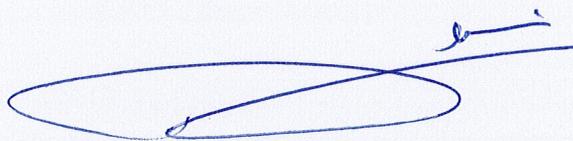
La réaction inflammatoire est un processus ubiquitaire et complexe, impliquant l'interaction de nombreux acteurs et médiateurs, et dont les facteurs déclenchants sont multiples et pluriels. Il est ainsi possible que l'action régulatrice de la méditation en pleine conscience soit dépassée lors des processus inflammatoires aigus, ou de pathologies entraînant des modifications importantes des paramètres inflammatoires. Les marqueurs des prélèvements salivaires semblent avoir une cinétique plus rapide, avec une apparition plus précoce et une diminution rapide après l'intervention.

Des études supplémentaires sont donc nécessaires. Celles-ci devront considérer certains biais inhérents aux interventions de mindfulness, en suivant une méthodologie rigoureuse. La description précise des protocoles de méditation dans les articles est importante afin de permettre une validation externe des conclusions, et de vérifier la reproductibilité des résultats. Comme la durée réellement pratiquée de mindfulness peut influencer sur les résultats, nous conseillons de mesurer cette pratique réelle et d'effectuer des analyses prenant en compte cette variable. Pour limiter l'impact de l'enseignement de la méditation dépendant de l'instructeur, ces études pourront intégrer plusieurs instructeurs dans les protocoles, ainsi que l'utilisation d'outils tels que le MBI:TAC pour évaluer la cohérence des cours dispensés. Des groupes de contrôle actifs nous semblent nécessaires pour évaluer les effets propres aux MBI, en dehors de tout effet contextuel. Néanmoins,

dans le cas de groupes de contrôle passif, l'utilisation d'une liste d'attente permettra de diminuer l'effet « frustrabo ».

Enfin, des études avec une puissance statistique plus importante pour les paramètres inflammatoires pourraient permettre la mise en évidence de plus modestes effets.

Le Président du jury,



Pr. B. BONIN

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 19 Août 2019

Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

Bibliographie

1. Piet J, Hougaard E. The effect of mindfulness-based cognitive therapy for prevention of relapse in recurrent major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 1 août 2011;31(6):1032-40.
2. Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA, Oh D. The Effect of Mindfulness-Based Therapy on Anxiety and Depression: A Meta-Analytic Review. *J Consult Clin Psychol.* avr 2010;78(2):169-83.
3. Kabat-Zinn J, Hanh TN. *Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of Your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness.* Random House Publishing Group; 1990. 499 p.
4. Segal ZV, Williams JM, Teasdale JD, Gemar M. A cognitive science perspective on kindling and episode sensitization in recurrent affective disorder. *Psychol Med.* mars 1996;26(2):371-80.
5. Teasdale JD, Segal ZV, Williams JMG, Ridgeway VA, Soulsby JM, Lau MA. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol.* 2000;68(4):615.
6. Gonzalez-Garcia M, Ferrer MJ, Borrás X, Muñoz-Moreno JA, Miranda C, Puig J, et al. Effectiveness of Mindfulness-Based Cognitive Therapy on the Quality of Life, Emotional Status, and CD4 Cell Count of Patients Aging with HIV Infection. *AIDS Behav.* 1 avr 2014;18(4):676-85.
7. Webb L, Perry-Parrish C, Ellen J, Sibinga E. Mindfulness instruction for HIV-infected youth: a randomized controlled trial. *AIDS Care.* 2018;30(6):688-95.
8. Carlson LE, Beattie TL, Giese-Davis J, Faris P, Tamagawa R, Fick LJ, et al. Mindfulness-based cancer recovery and supportive-expressive therapy maintain telomere length relative to controls in distressed breast cancer survivors. *Cancer.* 2015;121(3):476-84.

9. Lengacher CA, Kip KE, Post-White J, Fitzgerald S, Newton C, Barta M, et al. Lymphocyte recovery after breast cancer treatment and mindfulness-based stress reduction (MBSR) therapy. *Biol Res Nurs.* janv 2013;15(1):37-47.
10. Priya G, Kalra S. Mind–Body Interactions and Mindfulness Meditation in Diabetes. *Eur Endocrinol.* avr 2018;14(1):35-41.
11. Kulkarni NS. Use of Mindfulness or Self-Hypnosis Provides Immediate Pain Relief to Hospitalized Patients. *Am Fam Physician.* 15 nov 2017;96(10).
12. Bower JE, Irwin MR. Mind-body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review. *Brain Behav Immun.* janv 2016;51:1-11.
13. Black DS, Slavich GM. Mindfulness meditation and the immune system: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1373(1):13-24.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 21 juill 2009;339:b2535.
15. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLOS Med.* 21 juill 2009;6(7):e1000100.
16. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 1 janv 2015;4(1).
17. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2 janv 2015;349:g7647.
18. PROSPERO [Internet]. PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews. [consulté le 12 août 2019]. Disponible sur: <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>

19. Cochrane data extraction forms [Internet]. Cochrane.org. [consulté le 12 août 2019].
Disponible sur: <https://dplp.cochrane.org/data-extraction-forms>
20. Risk of bias tools - Current version of RoB 2 [Internet]. [consulté le 12 août 2019].
Disponible sur: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>
21. Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL, Shelton M, Shivers S, Ramesar S, et al. A Large Randomized Trial: Effects of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) for Breast Cancer (BC) Survivors on Salivary Cortisol and IL-6. *Biol Res Nurs*. 2019;21(1):39-49.
22. Reich RR, Lengacher CA, Klein TW, Newton C, Shivers S, Ramesar S, et al. A Randomized Controlled Trial of the Effects of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR[BC]) on Levels of Inflammatory Biomarkers Among Recovering Breast Cancer Survivors. *Biol Res Nurs*. 2017;19(4):456-64.
23. Jung HY, Lee H, Park J. Comparison of the effects of Korean mindfulness-based stress reduction, walking, and patient education in diabetes mellitus. *Nurs Health Sci*. 2015;17(4):516-25.
24. Bower JE, Crosswell AD, Stanton AL, Crespi CM, Winston D, Arevalo J, et al. Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Cancer*. 2015;121(8):1231-40.
25. Chacko SA, Yeh GY, Davis RB, Wee CC. A mindfulness-based intervention to control weight after bariatric surgery: Preliminary results from a randomized controlled pilot trial. *Complement Ther Med*. oct 2016;28:13-21.
26. Daubenmier J, Moran PJ, Kristeller J, Acree M, Bacchetti P, Kemeny ME, et al. Effects of a mindfulness-based weight loss intervention in adults with obesity: A randomized clinical trial. *Obesity*. 2016;24(4):794-804.
27. Smith BW, Shelley BM, Sloan AL, Colleran K, Erickson K. A Preliminary Randomized Controlled Trial of a Mindful Eating Intervention for Post-menopausal Obese Women. *Mindfulness*. 1 juin 2018;9(3):836-49.

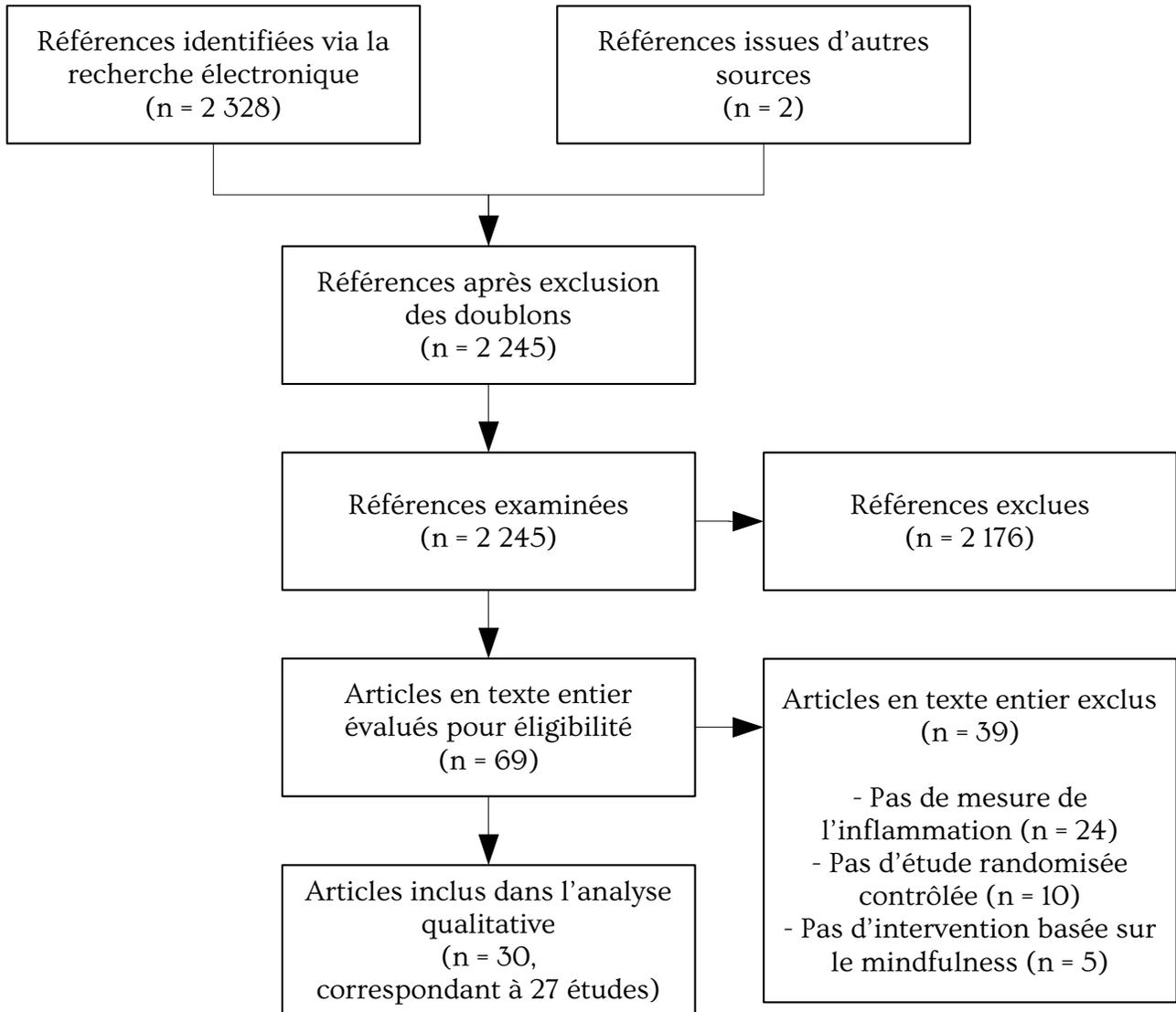
28. Malarkey WB, Jarjoura D, Klatt M. Workplace based mindfulness practice and inflammation: A randomized trial. *Brain Behav Immun.* 1 janv 2013;27:145-54.
29. Walsh E, Eisenlohr-Moul T, Baer R. Brief mindfulness training reduces salivary IL-6 and TNF- α in young women with depressive symptomatology. *J Consult Clin Psychol.* oct 2016;84(10):887-97.
30. Dada T, Mittal D, Mohanty K, Faiq MA, Bhat MA, Yadav RK, et al. Mindfulness Meditation Reduces Intraocular Pressure, Lowers Stress Biomarkers and Modulates Gene Expression in Glaucoma: A Randomized Controlled Trial. *J Glaucoma.* déc 2018;27(12):1061-7.
31. Creswell JD, Taren AA, Lindsay EK, Greco CM, Gianaros PJ, Fairgrieve A, et al. Alterations in Resting-State Functional Connectivity Link Mindfulness Meditation With Reduced Interleukin-6: A Randomized Controlled Trial. *Biol Psychiatry.* 1 juill 2016;80(1):53-61.
32. Creswell JD, Irwin MR, Burklund LJ, Lieberman MD, Arevalo JMG, Ma J, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction training reduces loneliness and pro-inflammatory gene expression in older adults: A small randomized controlled trial. *Brain Behav Immun.* 1 oct 2012;26(7):1095-101.
33. Meesters A, den Bosch-Meevissen YMCI, Weijzen CAH, Buurman WA, Losen M, Schepers J, et al. The effect of Mindfulness-Based Stress Reduction on wound healing: a preliminary study. *J Behav Med.* 1 juin 2018;41(3):385-97.
34. Oken BS, Fonareva I, Haas M, Wahbeh H, Lane JB, Zajdel D, et al. Pilot controlled trial of mindfulness meditation and education for dementia caregivers. *J Altern Complement Med N Y N.* oct 2010;16(10):1031-8.
35. Rosenkranz MA, Davidson RJ, MacCoon DG, Sheridan JF, Kalin NH, Lutz A. A comparison of mindfulness-based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun.* 1 janv 2013;27:174-84.
36. Hoge EA, Bui E, Palitz SA, Schwarz NR, Owens ME, Johnston JM, et al. The effect of mindfulness meditation training on biological acute stress responses in generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res.* 1 avr 2018;262:328-32.

37. Memon AA, Sundquist K, Ahmad A, Wang X, Hedelius A, Sundquist J. Role of IL-8, CRP and epidermal growth factor in depression and anxiety patients treated with mindfulness-based therapy or cognitive behavioral therapy in primary health care. *Psychiatry Res.* 1 août 2017;254:311-6.
38. Wang X, Sundquist K, Palmér K, Hedelius A, Memon AA, Sundquist J. Macrophage Migration Inhibitory Factor and microRNA-451a in Response to Mindfulness-based Therapy or Treatment as Usual in Patients with Depression, Anxiety, or Stress and Adjustment Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 01 2018;21(6):513-21.
39. Kenne Sarenmalm E, Mårtensson LB, Andersson BA, Karlsson P, Bergh I. Mindfulness and its efficacy for psychological and biological responses in women with breast cancer. *Cancer Med.* mai 2017;6(5):1108-22.
40. Berrill JW, Sadlier M, Hood K, Green JT. Mindfulness-based therapy for inflammatory bowel disease patients with functional abdominal symptoms or high perceived stress levels. *J Crohns Colitis.* 1 sept 2014;8(9):945-55.
41. Jedel S, Hoffman A, Merriman P, Swanson B, Voigt R, Rajan KB, et al. A randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction to prevent flare-up in patients with inactive ulcerative colitis. *Digestion.* 2014;89(2):142-55.
42. Zautra AJ, Davis MC, Reich JW, Nicassario P, Tennen H, Finan P, et al. Comparison of cognitive behavioral and mindfulness meditation interventions on adaptation to rheumatoid arthritis for patients with and without history of recurrent depression. *J Consult Clin Psychol.* juin 2008;76(3):408-21.
43. Hecht FM, Moskowitz JT, Moran P, Epel ES, Bacchetti P, Acree M, et al. A randomized, controlled trial of mindfulness-based stress reduction in HIV infection. *Brain Behav Immun.* 1 oct 2018;73:331-9.
44. Andrés-Rodríguez L, Borràs X, Feliu-Soler A, Pérez-Aranda A, Rozadilla-Sacanell A, Montero-Marin J, et al. Immune-inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): A randomized, controlled clinical trial. *Brain Behav Immun.* 25 févr 2019;

45. Arefnasab Z, Babamahmoodi A, Babamahmoodi F, Noorbala AA, Alipour A, Panahi Y, et al. Mindfulness-based Stress Reduction (MBSR) and Its Effects on Psychoimmunological Factors of Chemically Pulmonary Injured Veterans. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2016;15(6):476-86.
46. Barrett B, Hayney MS, Muller D, Rakel D, Ward A, Obasi CN, et al. Meditation or exercise for preventing acute respiratory infection: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* août 2012;10(4):337-46.
47. Barrett B, Hayney MS, Muller D, Rakel D, Brown R, Zgierska AE, et al. Meditation or exercise for preventing acute respiratory infection (MEPARI-2): A randomized controlled trial. *PloS One.* 2018;13(6):e0197778.
48. Hayney MS, Coe CL, Muller D, Obasi CN, Backonja U, Ewers T, et al. Age and psychological influences on immune responses to trivalent inactivated influenza vaccine in the meditation or exercise for preventing acute respiratory infection (MEPARI) trial. *Hum Vaccines Immunother.* 2014;10(1):83-91.
49. Black DS, O'Reilly GA, Olmstead R, Breen EC, Irwin MR. Mindfulness meditation and improvement in sleep quality and daytime impairment among older adults with sleep disturbances: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* avr 2015;175(4):494-501.
50. Zgierska AE, Burzinski CA, Cox J, Kloke J, Stegner A, Cook DB, et al. Mindfulness Meditation and Cognitive Behavioral Therapy Intervention Reduces Pain Severity and Sensitivity in Opioid-Treated Chronic Low Back Pain: Pilot Findings from a Randomized Controlled Trial. *Pain Med Malden Mass.* 2016;17(10):1865-81.
51. Zhao Y, Lv G. Correlation of C-reactive protein level and obesity in Chinese adults and children: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* sept 2013;36(8):642-7.
52. Warttig SL, Forshaw MJ, South J, White AK. New, normative, English-sample data for the Short Form Perceived Stress Scale (PSS-4). *J Health Psychol.* 1 déc 2013;18(12):1617-28.

53. Kim D-M, Wampold BE, Bolt DM. Therapist effects in psychotherapy: A random-effects modeling of the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program data. *Psychother Res.* 1 mars 2006;16(2):161-72.
54. Crane RS, Eames C, Kuyken W, Hastings RP, Williams JMG, Bartley T, et al. Development and Validation of the Mindfulness-Based Interventions – Teaching Assessment Criteria (MBI:TAC). *Assessment.* 1 déc 2013;20(6):681-8.
55. Baer RA. Mindfulness Training as a Clinical Intervention: A Conceptual and Empirical Review. *Clin Psychol Sci Pract.* 2003;10(2):125-43.
56. Power M, Hopayian K. Exposing the evidence gap for complementary and alternative medicine to be integrated into science-based medicine. *J R Soc Med.* 1 avr 2011;104(4):155-61.
57. Heckenberg RA, Eddy P, Kent S, Wright BJ. Do workplace-based mindfulness meditation programs improve physiological indices of stress? A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 1 nov 2018;114:62-71.
58. Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat Rev Immunol.* sept 2011;11(9):625-32.
59. Cole SW. Social Regulation of Human Gene Expression: Mechanisms and Implications for Public Health. *Am J Public Health.* 8 août 2013;103(S1):S84-92.
60. Scherer RW, Meerpohl JJ, Pfeifer N, Schmucker C, Schwarzer G, Elm E von. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; (11).
61. Hopewell S, Clarke MJ, Stewart L, Tierney J. Time to publication for results of clinical trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2).

Annexe 1 : Diagramme de flux de la sélection des articles



Annexe 2 : Formulaire d'extraction des données

Article n° :	Date de l'extraction :
Nom du premier auteur :	Année de publication :

1. Critères d'inclusion

<input type="checkbox"/> Essai randomisé contrôlé	<input type="checkbox"/> Humains
<input type="checkbox"/> Intervention basée sur le mindfulness	<input type="checkbox"/> Mesure d'un marqueur de l'inflammation après l'intervention
<input type="checkbox"/> Rédigé en langue anglaise ou française	Donc respect des critères d'inclusion : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

2. Informations générales

Type de publication : Article de journal <input type="checkbox"/> Article non publié <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> (préciser _____)
Conflit d'intérêt : Oui / Non / Incertain

3. Population et Intervention

Caractéristiques de la population étudiée :		
Nombre total de participants :		
	Groupe 1	Groupe 2
Type d'intervention : (avec descriptions de l'intervention)		
Nombre de participants :		
Durée de l'intervention :		
Dates de l'intervention :		
Durée du suivi :		
Âges et sexes moyens :		
Les deux groupes sont-ils semblables après randomisation ? :		

4. Résultats

	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
Type de variable(s) mesurée(s)		
Dates des mesures		
Méthodes des mesures		
Résumé des résultats numériques :		

5. Conclusions

Conclusions principales des auteurs :
Notes personnelles et références vers d'autres études d'intérêt :

Annexe 3 : Évaluation du risque de biais (RoB 2)

pour référence : (20)

1. Risk of bias arising from the randomization process	Low risk <input type="checkbox"/> / Some concerns <input type="checkbox"/> / High risk <input type="checkbox"/>
1.1. Was the allocation sequence random?	Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
1.2. Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
1.3. Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>

2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention) (ITT effect)	Low risk <input type="checkbox"/> / Some concerns <input type="checkbox"/> / High risk <input type="checkbox"/> / Not Applicable <input type="checkbox"/>
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
2.2. Were carers and people delivering the intervention aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
2.3. <i>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</i> Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
2.4. <i>If Y/PY to 2.3:</i> Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
2.5. <i>If N/PN/NI to 2.4:</i> Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
2.7. <i>If N/PN/NI to 2.6:</i> Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>

2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of adhering to intervention) (per protocol effect)	Low risk <input type="checkbox"/> / Some concerns <input type="checkbox"/> / High risk <input type="checkbox"/> / Not Applicable <input type="checkbox"/>
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
2.2. Were carers and people delivering the intervention aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
2.3. <i>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</i> Were important co-interventions balanced across intervention groups?	NA <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
2.4. Where there failures in implementing the intervention that could have affected outcomes?	Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
2.5. Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?	Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
2.6. <i>If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5:</i> Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	NA <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>

3. Risk of bias due to missing outcome data	Low risk <input type="checkbox"/> / Some concerns <input type="checkbox"/> / High risk <input type="checkbox"/>
3.1. Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
3.2. <i>If N/PN/NI to 3.1:</i> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
3.3. <i>If N/PN to 3.2:</i> Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
3.4. <i>If Y/PY/NI to 3.3:</i> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>

4. Risk of bias in measurement of the outcome	Low risk <input type="checkbox"/> / Some concerns <input type="checkbox"/> / High risk <input type="checkbox"/>
4.1. Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
4.2. Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	NA <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
4.3. <i>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</i> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
4.4. <i>If Y/PY/NI to 4.3:</i> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
4.5. <i>If Y/PY/NI to 4.4:</i> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>

5. Risk of bias in selection of the reported result	Low risk <input type="checkbox"/> / Some concerns <input type="checkbox"/> / High risk <input type="checkbox"/>
5.1. Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
5.2. Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple outcome measurement (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>
5.3. Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple analyses of the data?	Y <input type="checkbox"/> PY <input type="checkbox"/> PN <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/>

Annexe 4 : Liste des articles inclus dans la revue et résumé de l'extraction des données

Référence	Population	TE	Interventions	Groupe contrôle	Marqueurs	Résultats
Andrés-Rodríguez et al. (2019) (44)	Fibromyalgie. ♀ 100 % ~53 ans	70	MBSR 2 heures par semaine pendant 8 semaines, plus 45 min par jour 5 instructeurs Pas de journal	TAU	<u>Sang :</u> IL6 CXCL8 IL10 CRP	↗ IL10 ↔ IL6, CXCL8, CRP ↘ CRP (quand antidépresseur comme covariable)
Arefnasab et al. (2016) (45)	Vétérants, avec atteinte pulmonaire liée à l'exposition de gaz moutarde pendant la guerre Iran/Iraq. ♂ 100 % 49,40 ans	40	MBSR 2 heures par semaine pendant 8 semaines, plus 1 session à la maison Pas d'indication du d'instructeurs Pas de journal	WL	<u>Sang :</u> IL17	↗ IL17
Barrett et al. (2012) † (46)	≥ 1 rhume par an ou ≥ 2 rhumes au cours des 12 derniers mois. ♀ 82 % 59,3 ans	149	MBSR 2,5 h par semaine pendant 8 semaines, plus 45 min par jour Pas d'indication du nombre d'instructeurs Pas de journal	- Exercice physique (contrôle actif) : 2,5 h par semaine pendant 8 semaines, plus 45 min par jour. - Ctrl passif.	<u>Nasal :</u> IL8	↗ IL8
Barrett et al. (2018) (47)	≥ 1 rhume par an ou ≥ 2 rhumes au cours des 12 derniers mois. ♀ 76 %. 49,6 ans	413	MBSR 2,5 h par semaine pendant 8 semaines, plus 45 min par jour Pas d'indication du nombre d'instructeurs Rapport hebdomadaire pour pratique à domicile	- Exercice physique	<u>Sang :</u> IL6 IL8 CRP IL10 <u>Nasal :</u> IL6	↘ CRP(tendance, uniquement vs passif), IL8 (vs actif et pas passif) ↔ IL6(nasal), IL6(sang) ↗ IL10 (vs actif et passif)

Annexe 4 : Liste des articles inclus dans la revue et résumé de l'extraction des données (suite)

Berrill et al. (2014) (40)	MICI en rémission. ~45ans ♂ ~77 %	59	TAU + MCT (Multiconvergent therapy, contient des modules de mindfulness) 6 sessions de 40 min étalées sur 16 semaines 1 instructeur Pas de journal	TAU	<u>Selles</u> : Calpro- tectine	↔ FC
Black et al. (2015) (49)	Troubles du sommeil, sans obésité ni SJSR ni SAS. 66,3 ans ♀ 67 %	49	MAP (Mindful awareness practices) 2 h par semaine pendant 6 semaines, plus 5 à 20 min par jour 1 instructeur Pas de journal	SHE (Sleep hygiene education) 2 h par semaine pendant 6 semaines, plus pratique à domicile	<u>Sang</u> : NF-κB	↘ NF-κB (après MAPs et SHE, pas de différence entre les 2 groupes)
Bower et al. (2015) (24)	Cancer du sein (traitement local et/ou adjuvant sauf hormonothérapie) de plus de 3 mois et de moins de 10 ans ~ 47 ans ♀ 100 %	71	MAP 2 h par semaine pendant 6 semaines, plus 5 à 20 min par jour Pas d'indication du nombre d'instructeurs Journal	WL	<u>Sang</u> : NF-κB GR CREB CRP IL6 sTNF-RII Transcripts de gènes proinflammatoires	↘ 19 transcripts (time x group) ↘ NF-κB, GR, IL-6 (quand plus de pratique de mindfulness) ↔ CRP, IL6, sTNF-RII
Chacko et al. (2016) (25)	Chirurgie bariatrique de moins de 5 ans. Perte de moins de 5 kg dans les 3 mois. ~54 ans ♀ ~80 %	18	MBSR (+MB-EAT (Mindfulness-based eating awareness therapy) + MSC (Mindful self compassion) 1,5 h par semaine pendant 10 semaines, plus au moins 6 jours par semaine de pratique à domicile Pas d'indication du nombre d'instructeurs Pas de journal	TAU	<u>Sang</u> : CRP IL6 TNFα	↔ CRP, IL6, TNFα

Annexe 4 : Liste des articles inclus dans la revue et résumé de l'extraction des données (suite)

Creswell et al. (2012) (32)	Adultes sains. 65 ans ♀ 80 %	40	MBSR 2 h par semaine pendant 8 semaines, plus 30 min par jour, 6 jours par semaine 3 instructeurs Pas de journal	WL	<u>Sang :</u> Gènes ciblés par NF-κB CRP IL6	↘ expression des gènes ↘ CRP (tendance) ↔ IL6
Creswell et al. (2016) (31)	Adultes sans emploi, score de stress élevé (PSS>5) ~39 ans ♂ 57,1 %	35	MBSR-based : HEM (Health Enhancement through Mindfulness) Retraite de 3 jours Pas d'indication du nombre d'instructeurs Pas de nécessité de journal (car sur 1 session)	HER (Health Enhancement through Relaxation) Retraite de 3 jours	<u>Sang :</u> IL6	↘ IL6
Dada et al. (2018) (30)	Glaucome à angle ouvert. ~57 ans ♂ 55,6 %	90	MBSR 1 h par jour pendant 21 jours 1 instructeur Pas de journal (pas de pratique à domicile)	WL	<u>Sang :</u> IL6 TNFα Expression de gènes inflammatoires	↘ TNFα ↘ IL6 <u>Gènes :</u> - IL2 et IL4 régulation positive - IL21A régulation négative
Daubenmier et al. (2016) (26)	Obésité abdominale (IMC 30-45,9). Sans diabète. ~47 ans ♀ ~80 %	194	MBSR + MB-EAT plus recommandations activité physique et nutritionnelles 2 à 2,5 h pendant 16 sessions plus 30 min par jour, 6 jours par semaine 3 instructeurs Pas de journal	Recommandations d'activité physique et nutritionnelles, plus recommandations additionnelles 2 à 2,5 h pendant 16 sessions, plus 30 min par jour, 6 jours par semaine	<u>Sang :</u> CRP	↔ CRP (BL,3m,6m,12m) ↘ CRP (18m)(tendance)

Annexe 4 : Liste des articles inclus dans la revue et résumé de l'extraction des données (suite)

Hayney et al. (2014) † (48)	≥ 1 rhume par an ou ≥ 2 rhumes au cours des 12 derniers mois 59,3 ans ♀ 82 %	149	MBSR 2,5 h par semaine pendant 6 semaines, plus 45 min par jour Pas d'indication du nombre d'instructeurs Pas de journal	- Exercice physique (contrôle actif) 2,5 h par semaine pendant 6 semaines, plus 45 min par jour - Contrôle passif	<u>Sang :</u> <u>PBMC</u> <u>stimulés :</u> IFN γ IL10	↔ IFN γ , IL10
Hecht et al. (2018) (43)	Séropositifs HIV-1, sans traitement antiviral. CD4+ ≥ 250. ~40 ans ♂ 97 %	177	MBSR 2,5 h par semaine pendant 8 semaines, plus 45 min par jour 5 instructeurs Pas de journal	Éducation 1,5 h par semaine pendant 8sem	<u>Sang :</u> CRP IL6	↔ CRP, IL6
Hoge et al. (2018) (36)	TAG sans traitement pharmacologique ~ 39 ans ♂♀ 50 %	93	MBSR 2 h par semaine pendant 8 semaines, plus 20 min par jour 1 instructeur Évaluation de l'assiduité pour 20 % des participants (aléatoire)	SME (stress management education) 2 h par semaine pendant 8 semaines, plus 20 min par jour	<u>Sang :</u> IL6 TNF α	↘ TNF α , IL6
Jedel et al. (2014) (41)	RCH inactive ~43 ans ♀ 56 %	55	MBSR 2 à 2,5 h par semaine pendant 8 semaines, plus 45 min par jour, 6 jours par semaine 1 instructeur Pas de journal	Contrôle actif 2 à 2,5 h par semaine pendant 8 semaines, plus 45 min par jour, 6 jours par semaine	<u>Selles :</u> Calprotectine <u>Sang :</u> IL6 IL8 IL10 CRP	↔ calprotectine, IL6, IL8, IL10, CRP Mais avec stratification « poussée/pas de poussée » : ↘ CRP (MBSR vs CTRL, dans le sous-groupe « pas de poussée ») ↗ IL10 (MBSR vs CTRL, dans le sous-groupe « poussée »)

Annexe 4 : Liste des articles inclus dans la revue et résumé de l'extraction des données (suite)

Jung et al. (2015) (23)	Diabète de type 2. Sans exercice physique régulier. 66,27 ans ♀ 51,8%	56	Korean-MBSR + éducation 1 à 2 h, deux fois par semaine pendant 8 semaines, plus pratique à domicile non quantifiée. Pas d'indication du nombre d'instructeurs Pas de journal	- Groupe de marche (contrôle actif) + éducation À faire seul : 30 à 60 min de marche 3 à 4 fois par semaine - Éducation (contrôle passif) 1 fois par semaine (pour tous groupes)	<u>Sang</u> : PAI-1 t-PA	↔ PAI-1, t-PA
Kenne Sarenmalm et al. (2017) (39)	Cancer du sein traité par chimiothérapie et/ou radiothérapie (± hormonothérapie) 57,2 ans ♀ 100 %	177	MBSR (instructeur + auto-apprentissage) 2 h par semaine pendant 8 semaines, plus 20 min par jour, 6 jours par semaine 1 instructeur Journal	- Contrôle actif (=MBSR en auto-apprentissage uniquement) 20 min par jour, 6 jours par semaine pendant 8 semaines - Contrôle passif	<u>Sang</u> : IL6 IL8	↔ IL6, IL8
Lengacher et al. (2019) † (21)	Cancer du sein stade 0 à III traité par chirurgie avec radiothérapie et/ou chimiothérapie. 56,6 ans ♀ 100 %	322	MBSR(BC) 2 h par semaine pendant 6 semaines, plus 15 à 45 min par jour 1 instructeur Journal	TAU + WL	<u>Salive</u> : IL-6	↘ IL6 entre les prélèvements avant et après la séance de MBSR ↔ IL6 entre les prélèvements avant et après les 6 semaines de pratique
Malarkey et al. (2013) (28)	Adultes sains. CRP entre 3 et 10 mg/mL. ~50 ans ♀ 87,5 %	186	MBI-Id (low dose mindfulness-based intervention) (basé sur MBSR) 1 h par semaine pendant 8 semaines, plus 20 min par jour 1 instructeur Journal	Éducation (contrôle actif) 1 h par semaine pendant 8 semaines, plus 20 min par jour	<u>Sang</u> : CRP IL6	↔ IL6 ↘ CRP(tendance) ↘ CRP pour IMC<30

Annexe 4 : Liste des articles inclus dans la revue et résumé de l'extraction des données (suite)

Meesters et al. (2018) (33)	Adultes sains. 22,1 ans ♀ 84 %	49	MBSR + MBCT 2,5 h par semaine pendant 8 semaines, plus 30 à 60 min par jour 1 instructeur Pas de journal	WL	<u>Liquide phlyctène</u> : IL1β IL6 IL8 TNFα	↔ IL1β, IL6, TNFα ↘ IL8
Memon et al. (2017) α (37)	Dépression ou anxiété (HADS-D ≥ 7 ou HADS-A ≥ 7 ou PHQ-9 ≥ 10 ou MADRS comprise entre 13 et 34) 41,5 ans ♀ ~86 %	166	MBSR + MBCT 2 h par semaine pendant 8 semaines, plus 20 min par jour Plusieurs instructeurs Journal	TAU (soit traitement pharmacologique, soit psychothérapie)	<u>Sang</u> : IL6 IL8 CRP	↔ IL8, CRP
Oken et al. (2010) (34)	Adultes sains. Aidants proches d'un membre de la famille avec une démence évolutive. Au moins 12h d'aide quotidiennes. ~63 ans ♀ ~81 %	27	MBSR + MBCT adapté pour aidants 1,5 h par semaine pendant 7 semaines, plus pratique au domicile 1 instructeur Journal	- PTC (Power tools for caregivers) (contrôle actif) Pas de durée de session précisée. - Contrôle passif (WL)	<u>Sang</u> : IL6 TNFα CRP	↔ CRP, IL6, TNFα
Reich et al. (2017) ‡ (22)	Cancer du sein stade 0 à III traité par chirurgie avec radiothérapie et/ou chimiothérapie. 56,6 ans. ♀ 100 %	322	MBSR(BC) 2 h par semaine pendant 6 semaines, plus 15 à 45 min par jour 1 instructeur Journal	- TAU + WL	<u>Sang</u> : IL1β IL6 IL10 TNFα, sTNF-RI TGF-β1	IL1β, IL10, TGF-β1 : sous le seuil de détection ↗ IL6, TNFα ↔ sTNF-RI

Annexe 4 : Liste des articles inclus dans la revue et résumé de l'extraction des données (suite)

Rosenkranz et al. (2013) (35)	Adultes sains. 45,89 ans ♀ 79,6 %	49	MBSR 2,5 h par semaine pendant 8 semaines, plus 45 à 60 min par jour 2 instructeurs Pas de journal	HEP (Health Enhancement Program) 2,5 h par semaine pendant 8 semaines, plus 45 à 60 min par jour	<u>Liquide phlyctène</u> : TNF α IL8	↔ TNF α , IL8
Smith et al. (2018) (27)	Femmes ménopausées avec obésité (BMI > 30) sans prise en charge pour l'obésité. 58,46 ans. ♀ 100 %	36	MEAL (Mindful eating and living) 2 h par semaine pendant 6 sem puis 1 h par mois pendant 10 mois, plus 9 min par jour, plus manger un repas en pleine conscience par jour 1 instructeur Pas de journal	Contrôle actif 2 h par semaine pendant 6 semaines puis 1 h par mois pendant 10 mois	<u>Sang</u> : IL6 CRP	↘ IL6, CRP
Walsh et al. (2016) (29)	Jeunes femmes souffrant de dépression (CES-D). Pas de traitement psychotrope. 19,13 ans ♀ 100 %	64	MBI 1 h par semaine pendant 4 semaines, plus pratique à domicile Pas d'indication du nombre d'instructeurs Journal	Contrôle actif 50 min par semaine pendant 4 semaines	<u>Salive</u> : IL6 TNF α (salive)	↘ IL6, TNF α
Wang et al. (2018) □ (38)	Dépression ou anxiété (HADS-D \geq 7 ou HADS-A \geq 7 ou PHQ-9 \geq 10 ou MADRS comprise entre 13 et 34) 41,5 ans ♀ ~86 %	168	MBSR + MBCT 2 h par semaine pendant 8 semaines, plus 20 min par jour Plusieurs instructeurs Journal	TAU (soit traitement pharmacologique, soit psychothérapie)	<u>Sang</u> : MIF miR-451a	↔ MIF, miR-451a

Annexe 4 : Liste des articles inclus dans la revue et résumé de l'extraction des données (suite)

Zautra et al. (2008) (42)	Polyarthrite rhumatoïde. ~54,2 ans ♀ 68,1 %	144	MBSR/MBCT adapté 2 h par semaine pendant 8 semaines Plusieurs professeurs Pas de journal	- TCC adapté pour la douleur (contrôle actif) 2 h par semaine pendant 8 semaines - Éducation (contrôle passif)	<u>Sang :</u> <u>PBMC</u> <u>stimulés :</u> IL6	↔ IL6
Zgierska et al. (2016) (50)	Lombalgie chronique, sous traitement au long court, avec opioïdes quotidiens depuis au moins 3 mois. 51,8 ans ♀ 80%	35	Mindfulness et TCC) + TAU 2 h par semaine pendant 8 semaines, plus 30 min, 6 jours par semaine 2 instructeurs	TAU + WL	<u>Sang :</u> CRP IL1β TNFα IL6 IFNγ	↔ CRP, IL1β, TNFα, IL6, IFNγ

† □ † : Articles basés sur une même étude. ♀ : Femmes. ♂ : Hommes.

↔ Pas de différence significative. ∨ Diminution. ↗ Augmentation.

TE : Taille de l'échantillon.

MBCT : *Mindfulness-based cognitive therapy*; MBSR : *Mindfulness-based stress reduction*; TAU : *Treatment as usual*; WL : *Waiting list*; MCT : *Multiconvergent therapy*; MAP : *Mindful awareness practices*; MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; MB-EAT : *Mindfulness-based eating awareness therapy*; MSC : *Mindful self compassion*; HEM : *Health-enhancement through mindfulness*; MBSR(BC) : MBSR pour le cancer du sein; MBI-ld : *low dose mindfulness-based intervention*; MEAL : *Mindful eating and living*; MBI : *Intervention basée sur la mindfulness*; TCC : *Thérapies cognitivo-comportementales*; SHE : *Sleep hygiene education*; HER : *Health-enhancement through relaxation*; SME : *Stress management education*; PTC : *Power tools for caregivers*; CTRL = groupe contrôle; HEP : *Health-Enhancement program*; IL : Interleukine; CRP : Protéine C-réactive; NF-κB : *Nuclear factor kappa B*; GR : Récepteur aux glucocorticoïdes; CREB : *Cyclic adenosine monophosphate response element binding*; sTNF-R : Récepteur soluble du TNF; IFNγ : Interféron gamma; PBMC : Cellules mononucléaires du sang périphérique; PAI-1 : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1; t-PA : Activateur tissulaire du plasminogène; TGF : Facteur de croissance transformant; MIF : *Macrophage migration inhibition factor*; IMC : Indice de masse corporelle.

Annexe 5 : Tableau des évaluations des biais des études

	Randomisation	Assignement à l'intervention	Données manquantes	Mesures des résultats	Sélection		Randomisation	Assignement à l'intervention	Données manquantes	Mesures des résultats	Sélection
Andrés-Rodríguez et al. (2019)	?	?	+	+	+	Jedel et al. (2014)	?	+	+	+	+
Arefnasab et al. (2016)	?	+	+	+	?	Jung et al. (2015)	+	-	?	+	?
Barrett et al. (2012)	+	+	+	+	?	Kenne Sarenmalm et al. (2017)	+	-	+	+	+
Barrett et al. (2018)	+	+	+	+	+	Lengacher et al. (2019)	?	+	+	+	?
Berrill et al. (2014)	+	?	?	+	+	Malarkey et al. (2013)	+	+	+	+	?
Black et al. (2015)	+	+	+	+	+	Meesters et al. (2018)	?	-	+	+	+
Bower et al. (2015)	?	+	+	+	+	Memon et al. (2017)	?	-	?	+	+
Chacko et al. (2016)	?	+	+	+	+	Oken et al. (2010)	+	+	+	+	?
Creswell et al. (2012)	?	+	+	+	?	Reich et al. (2017)	?	+	+	+	+
Creswell et al. (2016)	+	+	+	+	+	Rosenkranz et al. (2013)	+	+	+	+	?
Dada et al. (2018)	+	+	+	+	+	Smith et al. (2018)	?	?	+	+	+
Daubenmier et al. (2016)	+	+	+	+	+	Walsh et al. (2016)	-	+	+	+	+
Hayney et al. (2014)	+	+	+	+	+	Wang et al. (2018)	?	?	+	+	+
Hecht et al. (2018)	+	+	+	+	+	Zautra et al. (2008)	?	?	+	+	+
Hoge et al. (2018)	?	-	?	+	+	Zgierska et al. (2016)	?	+	+	+	+

+ Risque faible.
 ? Quelques réserves.
 - Risque élevé.

Titre de la thèse : Les effets des thérapies de méditation en pleine conscience sur les biomarqueurs de l'inflammation : une revue systématique des essais contrôlés randomisés.

Auteur : Thomas BARBARIN

Résumé :

Introduction : La méditation en pleine conscience (mindfulness) a montré son efficacité dans différents types d'indications : pathologies psychiatriques, immunitaires, endocriniennes, prise en charge de la douleur. Cependant son action sur les biomarqueurs de l'inflammation nécessite un approfondissement.

Objectif : Considérer l'état actuel des connaissances à propos de l'action biologique des interventions de pleine conscience sur les biomarqueurs inflammatoires.

Méthodes : Une revue systématique a été réalisée sur les bases de données Medline et Psycinfo jusqu'à mars 2019. Ont été sélectionnés tous les essais randomisés contrôlés ayant utilisé une intervention basée sur la mindfulness et rapportant au moins une mesure d'un marqueur inflammatoire après l'intervention.

Résultats : Trente articles ont été inclus dans cette revue, correspondant à 27 études, avec un total de 3 503 participants. Cette revue témoigne d'une modulation significative de l'expression des gènes liés à l'inflammation lors des thérapies de pleine conscience. Des faisceaux d'arguments ont été retrouvés en faveur d'une régulation de certaines cytokines inflammatoires, en particulier chez les patients souffrant de troubles psychiatriques. Cette activité de régulation de l'inflammation augmente avec la durée effective de la pratique de méditation et avec la qualité de l'intervention.

Conclusion : Les interventions basées sur la pleine conscience peuvent avoir une action sur les paramètres inflammatoires, particulièrement en ce qui concerne l'expression génique. Des améliorations des protocoles apparaissent nécessaires pour les études futures.

Mots-clés : Méditation - Pleine conscience - Mindfulness - Inflammation - Marqueurs biologiques