



HAL
open science

La polyarthrite rhumatoïde et les thérapies non conventionnelles: la place de la phytothérapie

Élodie Philips

► **To cite this version:**

Élodie Philips. La polyarthrite rhumatoïde et les thérapies non conventionnelles: la place de la phytothérapie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02417777

HAL Id: dumas-02417777

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02417777v1>

Submitted on 18 Dec 2019

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

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

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n° 8

THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Elodie PHILIPS

Née le 06 novembre 1990 à Talence

Le 28 octobre 2019

**LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET LES THÉRAPIES
NON CONVENTIONNELLES :**

LA PLACE DE LA PHYTOTHÉRAPIE

Sous la direction du Dr Catherine CHEZE

Membres du Jury :

Dr Alain DECENDIT

Dr Catherine CHEZE

Dr Justine HECQUET

Université de Bordeaux

Université de Bordeaux

Pharmacien d'officine

Président du jury

Directrice de thèse

Examinatrice

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse Dr Catherine Chèze qui a pris le temps de relire ce travail de me corriger et de m'orienter vers les informations nécessaires. Je remercie aussi la faculté de Pharmacie de Bordeaux pour m'avoir formé durant toute mes études. Merci à mon jury Dr Catherine Chèze, Dr Alain Decendit et Dr Justine Hecquet d'avoir accepté d'être présents en ce jour de soutenance.

A ma famille, mes parents qui m'ont soutenu dans ma vie, dans mes études, dans les réussites et les échecs, dans les certitudes et les doutes qui ont été nombreux, je ne serai jamais allée au bout de ce chemin sans eux.

A tous mes amis avec qui je ne cesse de partager des moments précieux. A mes amis de promo, ce petit bracelet que l'on s'offre marque bien plus qu'une thèse. En lui je vois notre rencontre, nos années fac, nos soirées, nos prises de têtes et notre futur, quel qu'il soit !

A guillaume pour m'avoir soutenu cette année et supporté mes sautes d'humeur, promis j'arrête !

A tous les chats de ma vie.

TABLE DES MATIERES

.....	1
Remerciements	2
Table des matières	3
Index des abréviations	7
Index des figures.....	10
Index des tableaux	12
Index des annexes.....	13
Introduction	14
Chapitre premier : état des lieux des connaissances.....	16
1 Épidémiologie	17
2 Une origine multifactorielle (figure 3).....	17
2.1 Facteurs génétiques.....	17
2.1.1 Le rôle du HLA.....	18
2.1.2 Le rôle du gène PTPN22.....	18
2.1.3 Le rôle du gène PTPN11	19
2.1.4 Le rôle de la protéine PADI.....	19
2.2 Facteurs environnementaux	19
2.2.1 Le rôle du tabagisme dans la PR.....	19
2.2.2 Le rôle de la flore intestinale et des infections dans la PR	20
2.2.3 Le rôle de l'alcool dans la PR	22
2.2.4 Le rôle de la vitamine D dans la PR	22
2.2.5 Mode de vie et alimentation.....	23
2.3 Facteurs hormonaux	24
2.4 L'environnement socio-économique.....	25
3 État des lieux des connaissances sur la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.....	25
3.1 Phase d'initiation.....	26
3.2 Phase de recrutement et inflammation.....	26
3.2.1 Histologie de la membrane synoviale	26
3.2.2 Recrutement des cellules de la périphérie vers l'articulation.....	27
3.2.3 L'infiltrat cellulaire et l'inflammation locale.....	28
3.2.3.1 Les lymphocytes T.....	28
3.2.3.2 Lymphocytes B et auto-anticorps	30

3.2.3.3	Le couple monocyte/macrophage	32
3.2.3.4	Mastocytes	33
3.2.3.5	Neutrophiles.....	33
3.2.3.6	Cellules NK.....	33
3.3	Formation du pannus synovial et destruction articulaire.....	34
3.3.1	Destruction du cartilage	34
3.3.2	Destruction de l'os.....	34
3.4	Réparation.....	35
4	Tableau(x) clinique(s) de la polyarthrite rhumatoïde	35
4.1	La PR débutante.....	35
4.2	L'évolution	36
5	Critères et outils d'aide au diagnostic.....	37
5.1	Diagnostic clinique	37
5.2	Diagnostic radiologique.....	38
5.3	Diagnostic biologique.....	38
6	Évolution de la maladie et suivi du patient.....	40
7	La prise en charge de la pathologie.....	41
7.1	Une prise en charge globale et pluridisciplinaire	41
7.2	Traitement médicamenteux	42
7.2.1	Mise en place du traitement de la crise : la prise en charge de la douleur	42
7.2.2	Mise en place du traitement de fond : réduire l'activité de la maladie (figure 23)	43
7.2.2.1	Première ligne de prise en charge : Stratégies thérapeutiques dans la PR débutante	45
7.2.2.2	Deuxième ligne de prise en charge : Stratégies thérapeutiques dans la PR en insuffisance de réponse aux traitements de première ligne	46
7.2.2.3	Stratégie thérapeutique dans la PR en insuffisance de réponse à une biothérapie.	48
7.2.3	Comment gérer la rémission de la pathologie	48
Chapitre deux : l'utilisation d'une médecine complémentaire et alternative dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde		
1	Les médecines complémentaires et alternatives	51
2	La phytothérapie : des millénaires d'évolution.....	52
2.1.1	De l'âge d'or de la phytothérapie à son oubli	52
2.1.2	De la phytothérapie à la pharmacognosie	52
2.1.3	Cadre réglementaire actuel de la phytothérapie.....	53

3	Modèles cellulaires et animaux utilisés dans les études	55
3.1	Lignées cellulaires dans l'étude de la polyarthrite rhumatoïde.....	55
3.2	Modèles animaux dans l'étude de la polyarthrite rhumatoïde (117).....	55
3.2.1	Modèle murin d'arthrite induite au collagène (CIA).....	55
3.2.2	Modèle d'arthrite induite par antigène (AIA)	55
4	Plantes présentant un intérêt dans la polyarthrite rhumatoïde	56
4.1	<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook F.	56
4.1.1	Description botanique	56
4.1.2	Composition chimique : molécules d'intérêt.....	57
4.1.3	Propriétés pharmacologiques des substances actives	57
4.1.4	Études cliniques sur le TwHF.....	59
4.1.5	Toxicité et interactions médicamenteuses possibles de <i>Tripterygium Wilfordii</i> Hook F.	60
4.2	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	61
4.2.1	Description botanique	61
4.2.2	Composition chimique : molécules d'intérêt.....	61
4.2.3	Propriétés pharmacologiques des substances actives	62
4.2.4	Étude clinique sur <i>Camellia sinensis</i>	63
4.2.5	Toxicité et interactions médicamenteuses possibles de <i>Camellia sinensis</i>	64
4.3	<i>Curcuma longa</i> L.....	64
4.3.1	Description botanique	64
4.3.2	Composition chimique : molécules d'intérêt.....	64
4.3.3	Propriétés pharmacologiques des substances actives	65
4.3.4	Études cliniques sur <i>Curcuma longa</i> L.	66
4.3.5	Toxicité et interactions médicamenteuses possibles de <i>Curcuma longa</i> L.	67
4.4	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe.....	67
4.4.1	Description botanique	67
4.4.2	Composition chimique : molécules d'intérêt.....	68
4.4.3	Propriétés pharmacologiques des substances actives	68
4.4.4	Étude clinique sur <i>Zingiber officinale</i>	69
4.4.5	Toxicité et interactions médicamenteuses possibles.....	69
4.5	<i>Nigella sativa</i> L.	70
4.5.1	Description botanique	70
4.5.2	Composition chimique : molécules d'intérêt.....	70
4.5.3	Propriétés pharmacologiques des substances actives	70

4.5.4	Etudes cliniques sur <i>Nigella sativa</i>	71
4.5.5	Toxicité et interactions médicamenteuses possibles de <i>Nigella sativa</i>	72
5	Molécules retrouvées dans le monde végétal présentant un intérêt dans la polyarthrite rhumatoïde	72
5.1	Le resvératrol.....	72
5.1.1	Présentation du resvératrol.....	72
5.1.2	Propriétés pharmacologiques de la substance active	73
5.1.3	Étude clinique sur le resvératrol	74
5.1.4	Toxicité et interactions médicamenteuses possibles du resvératrol.....	75
5.2	La quercétine	75
5.2.1	Classification de la quercétine	75
5.2.2	Propriétés pharmacologiques de la substance active	75
5.2.3	Études cliniques sur la quercétine.....	76
5.2.4	Toxicité et interactions médicamenteuses possibles de la quercétine	77
6	Les limites des études cliniques existantes en phytothérapie	77
	Conclusion.....	80
	Annexe 1.....	81
	Annexe 2.....	83
	Annexe 3.....	84
	Bibliographie	87

INDEX DES ABREVIATIONS

AA : acide aminé	DHFR : dihydrofolate réductase
ACPA : auto-anticorps anti protéine citrullinée	Epitope : déterminant antigénique
ADN : acide désoxyribonucléique : support de l'information génétique dans les chromosomes	EGCG : épigallocatechine-3-gallate
Allèle : différentes versions d'un même gène	Fc : fragment constant des immunoglobulines
Ang-1 : angiopoïétine 1	FLS : fibroblaste-like synoviocyte, synoviocytes de type B dérivés des fibroblastes retrouvé dans la membrane synoviale
ASA : acide 5-amino-salicylique	FoxP3 : Forkhead box3 facteur de transcription majeur des Treg
AutoAC : auto-anticorps	FR : facteur rhumatoïde
AutoAG : auto-antigène	GM-CSF : Facteur stimulateur des granulocytes-macrophages
BCR : Récepteur des lymphocytes B	Haplotype : Combinaison d'allèles de deux ou plusieurs loci différents mais proches sur un même chromosome
CAM : médecine complémentaire et alternative	HAQ : health assesment questionnaire, questionnaire proposé au patient pour évaluer le retentissement fonctionnel de la maladie
CD (40,28...) : cluster de différenciation	HLA : Human Leukocyte Antigen, aussi appelé CMH complexe majeur d'histocompatibilité
COX : cyclooxygénase	K : chromosome
CPA : cellules présentatrices d'antigènes	ICAM : Inter-Cellular Adhesion Molecule
CTLA-4 : Cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4	IL : interleukines (appartenant aux cytokines)
Cytokines : glycoprotéines membranaires ou sécrétées suite à une stimulation aux rôles divers et variés	IFN- : interféron, cytokines sécrétées lors d'infections virales,
DAS 28 : Disease Activity Score, score permettant la mesure de l'activité de la maladie, sur 28 articulations	
DC : cellules dendritiques	

bactériennes, parasitaires ou suite à la présence d'une prolifération tumorale

IG : Immunoglobulines, glycoprotéines douées de la fonction d'anticorps

iNOS : NO synthase inductible

JAK : Janus kinase

LB : lymphocytes B

LIR-1 : récepteur leucocytaire inhibiteur des cellules NK

Locus/loci : emplacement(s) précis d'un gène sur un chromosome

LOX : lipooxygénase

LT : lymphocyte T

Lth : lymphocytes T helper (auxiliaire) pouvant être de sous type Th-1, Th-17 ou Th 2

LTreg : lymphocyte T régulateur

LtxA : leucotoxine A

Lyp : lymphoid-specific phosphatase, protéine issue du gène PTPN22

MAI : maladie auto-immune

MEC : matrice extra-cellulaire

MMP : métalloprotéinase de la matrice, protéines dégradant la matrice extra cellulaire

NfκB : nuclear factor-kappa B facteur de transcription

NO : monoxyde d'azote

OPG : ostéoprotégérine

PADI4 : peptidyl arginine déiminase de type IV

PGE2 : prostaglandine de de type E2

PR : polyarthrite rhumatoïde

PTPN : protein tyrosine phosphatase non-receptor, type 22 ou 11... codant pour LYP ou SHP-2

Polymorphisme : existence de plusieurs versions d'un même gène, appelé allèle

RANK/ RANKL ; récepteur activateur du NFκB/ligand du récepteur

SE : épitope partagé

SHP-2 : protéine codée par le gène PTPN11

SIRT1 : silent information regulator 1 ou sirtuine

SNP : single nucleotide polymorphisme

STAT : signal transducer and activator of transcription

TCR : T cell receptor, récepteur des lymphocytes T

TGF- β : transforming growth factor

Tie 1 : récepteur à l'angiopoïétine 1

TIMP : tissue inhibitor of metalloprotease

TLR : Tool-like Receptor, récepteur clé dans la reconnaissance des peptides bactériens antigéniques activant la réaction immunitaire du système adaptatif

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α ,
cytokine pro-inflammatoire

TPO : Triptolide

TPT : triptolide

TwHF : Tripterygium Wilfordii
Hook F.

VCAM : Vascular Cell Adhesion
Molecule

VDR : récepteur à la vitamine D

VEGF : Vascular Endothelial
Growth Factor

INDEX DES FIGURES

<i>Figure 1 : La production d'ACPA et le mécanisme inflammatoire en résultant pourrait être dû à la au processus de citrullination résultant des infections de la muqueuse orale, du tabagisme et des facteurs génétiques (26)</i>	21
<i>Figure 2 : Augmentation des réponses Th-1 et Th-17 et de l'érosion osseuse par les bactéries P. gingivalis et P. nigrescens (27)</i>	22
<i>Figure 3 : La polyarthrite rhumatoïde, une pathologie d'origine multifactorielle où la combinaison de facteurs génétiques, environnementaux, de modifications épigénétiques et post-translotionnelles amène à la perte de tolérance du système immunitaire et au développement de la pathologie (58)</i>	25
<i>Figure 4 : Schéma d'une articulation saine (60)</i>	27
<i>Figure 5 : Modification de la membrane synoviale et constitution de l'infiltrat cellulaire chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde (60)</i>	28
<i>Figure 6 : Création du répertoire des lymphocytes: acteurs impliqués et environnement cytokinique (64)</i>	29
<i>Figure 7: Activation du lymphocyte B par les cellules T et interactions mises en jeu</i>	31
<i>Figure 8 : Le lymphocyte B, cellule aux multiples facettes capable de production d'anticorps, présentation d'antigène, sécrétion cytokinique, d'action sur les ostéoclastes et d'immunorégulation (79).</i>	32
<i>Figure 9 : L'ostéoclastogenèse se fait à partir de précurseur sous contrôle de la balance RANK-RANKL-OPG (92)</i>	35
<i>Figure 10 : Atteintes caractéristiques des articulations des mains (95)</i>	37
<i>Figure 11 : Résultats d'imagerie typique de la polyarthrite rhumatoïde</i>	38
<i>Figure 12 : Recherche des auto-AC du patient par la technique ELISA Enzyme linked Immuno Sorbent Essay</i>	39
<i>Figure 13 : Les critères américains et européens ACR/EULAR pour le diagnostic de la PR (98)</i>	40
<i>Figure 14 : Recommandation de la Société Française de Rhumatologie dans la prise en charge de la PR mises à jour en 2018</i>	49
<i>Figure 15 : Tripterygium wilfordii Hook F (124)</i>	56
<i>Figure 16: Exemples de substances actives retrouvées dans Tripterygium wilfordii Hook F (125)</i>	57
<i>Figure 17: Le rôle du triptolide dans la PR (139)</i>	58
<i>Figure 18 : Exemples de différentes cibles du célastral issu de Tripterygium Wilfordii Hook F. (142)</i>	59
<i>Figure 19: Camellia sinensis (L.) Kuntze (148)</i>	61
<i>Figure 20: l'épigallocatechine-3-gallate(149)</i>	62
<i>Figure 21 : Curcuma longa L. sous forme fraîche entière et en poudre (165)</i>	64
<i>Figure 22: la curcumine (166)</i>	65
<i>Figure 23 : Zingiber officinale sous forme fraîche entière et en poudre</i>	68
<i>Figure 24 : Formules chimiques des polyphénols du gingembre (178)</i>	68
<i>Figure 25 : Nigelle sativa, la fleur, la graine (A) et la thymoquinone (B)(196)</i>	70
<i>Figure 26 : Formule chimique du resvératrol forme CIS (A) et TRANS (B) (213)</i>	72
<i>Figure 27: Mécanisme d'action du resvératrol dans la PR</i>	74

INDEX DES TABLEAUX

<i>Tableau 1: Signes cliniques principaux en faveur d'une polyarthrite rhumatoïde (95)</i>	36
<i>Tableau 2: Examens biologiques indispensables au diagnostic de la PR (98)</i>	39
<i>Tableau 3: les deux premiers paliers de traitement de la douleur utilisables dans la PR (102)</i>	42
<i>Tableau 4: Equivalence des effets entre les différents glucocorticoïdes (103)</i>	42
<i>Tableau 5: Signification des niveaux de DAS 28 calculés pour l'évaluation de l'activité maladie (107)</i>	43
<i>Tableau 6: Médicaments utilisables dans le traitement de la PR</i>	45
<i>Tableau 7: Première ligne de traitement dans la PR</i>	46
<i>Tableau 8: Facteurs de mauvais pronostic de la PR (111)</i>	46
<i>Tableau 9: Deuxième ligne de traitement dans la PR</i>	47
<i>Tableau 10: Plantes ou molécules présentant un intérêt clinique dans la PR</i>	56
<i>Tableau 11: Résultats de l'ACR 20, 50 et 70 comparés entre les groupes traités par TwHF (30 mg/j) et csDMARD</i>	60
<i>Tableau 12: résultats des ACR 20, 50 et 70 comparés entre le groupe traité par TwHF (40 mg/j), MTX (12,5 mg/s) et l'association des deux (146)</i>	60
<i>Tableau 13: Résultats de la comparaison des différents traitement sur l'ACR 70 et selon les critères EULAR (158)</i>	63
<i>Tableau 14: Résultats comparatifs sur le DAS 28 et la CRP</i>	66
<i>Tableau 15: Résultats sur mg l'évaluation des différents paramètres après administration de 250mg et 500 de curcumine (CM) ou de placebo.</i>	67
<i>Tableau 16: Comparaison des résultats entre le groupe traité par resvératrol 1g/j et le groupe prenant son traitement habituel seul</i>	74
<i>Tableau 17 : Résultats comparant le traitement habituel seul à l'ajout de quercétine à 500 mg au traitement classique</i>	76
<i>Tableau 18 : Caractéristiques des médicaments utilisés en première ligne dans la Polyarthrite rhumatoïde</i>	82
<i>Tableau 19: Caractéristiques des Anti-TNF</i>	83
<i>Tableau 20: Caractéristiques des traitements utilisés en deuxième ligne (autres que les anti-TNF) dans la Polyarthrite Rhumatoïde</i>	86

INDEX DES ANNEXES

<i>Annexe 1 : Caractéristiques des médicaments utilisés en première ligne dans la Polyarthrite rhumatoïde</i>	80
<i>Annexe 2 : Caractéristiques des ANTI-TNF</i>	82
<i>Annexe 3 : Caractéristiques des traitements utilisés en deuxième ligne (autres que les anti-TNF) dans la Polyarthrite Rhumatoïde</i>	83

INTRODUCTION

Les maladies auto-immunes forment un ensemble de pathologies dans lequel le système immunitaire, censé être protecteur, se retourne contre soi. Parmi ces pathologies nous pouvons citer le diabète de type 1, la sclérose en plaque, le lupus érythémateux et, notre sujet ici, la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les maladies auto-immunes sont en constante augmentation dans la population mondiale avec une prévalence estimée aujourd'hui à 5 à 8%. Ces pathologies sont difficiles à détecter et peuvent avoir des conséquences dévastatrices pour le patient et les aidants l'entourant. Les traitements de pointe utilisés coûtent de plus en plus chers. Le caractère chronique de ces pathologies a pour conséquence un coût humain, social et économique colossal pour l'individu et la société de par le coût des soins (qui dans certains pays revient au patient), l'isolement social avec souvent l'arrêt du travail temporaire ou permanent et le décès prématuré des patients atteints.

La polyarthrite rhumatoïde fait donc partie de cette grande famille des pathologies auto-immunes. Ce rhumatisme inflammatoire chronique se caractérise par une activation et un dérèglement du système immunitaire contre soi, touchant les articulations et entraînant une déformation puis une destruction progressive du cartilage et de l'os. Cette pathologie peut être localisée mais aussi évoluer en une maladie systémique pouvant atteindre le cœur, les reins, les poumons, etc.

L'étiologie de cette pathologie pose encore de nombreuses questions, cependant, comme toute maladie auto-immune, la polyarthrite rhumatoïde semble être la résultante de la synergie de facteurs génétiques, environnementaux, hormonaux et psycho-sociaux.

Les connaissances sur la physiopathologie de la maladie ne cessent de progresser. Sous l'action des facteurs de risques précités, une rupture de tolérance du système immunitaire de l'organisme a lieu et mène à la mobilisation des lymphocytes T et B conduisant à une inflammation caractérisée par le relargage d'un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires, d'auto-anticorps et la mobilisation et le recrutement des nombreuses cellules de l'immunité. Cette inflammation entraîne alors la formation d'un pannus synovial au niveau articulaire composé de cellules de l'immunité telles que les macrophages, les mastocytes, les cellules dendritiques et de fibroblastes synoviaux présentant un phénotype modifié particulièrement agressif. La chronicité de ce phénomène devient délétère, l'organisme n'ayant plus la capacité de réparer les lésions et les atteintes articulaires voire extra-articulaires se manifestent.

Un grand nombre de manifestations articulaires (menant au handicap) et extra-articulaires différentes peuvent avoir lieu, sa prise en charge devra donc être pluridisciplinaire. De plus la prise en charge psycho-sociale est indispensable pour aborder la pathologie dans sa globalité. La réussite du traitement reposera sur l'adhésion du patient à sa prise en charge et à sa compréhension. Les traitements médicamenteux reposent sur des critères d'efficacité et de tolérance et sont généralement divisés en deux groupes à savoir les traitements synthétiques (csDMARD) et biologiques (bDMARD) auxquels se sont récemment ajoutés les traitements synthétiques dits ciblés (tsDMARD). Ces médicaments issus des technologies les plus avancées sont contraignants dans leur mise en place vis à vis de nombreux critères de sécurité pour le patient, un suivi rapproché des effets indésirables étant nécessaires. De plus ils coûtent extrêmement cher au patient et à la société, car ne l'oublions

pas, la France bénéficie toujours d'une couverture par l'assurance maladie, mais certains pays n'assurent pas cet accès universel au soin.

En parallèle de la médecine dite occidentale, basée sur le développement de technologies de pointe et de plus en plus ciblées, de nombreux patients se tournent vers des thérapies dites complémentaires et alternatives. Parmi elles, la phytothérapie en est le parfait exemple. Nous sommes actuellement dans une société où l'accès à tout type d'informations est possible en un clic, les patients sont aujourd'hui impliqués dans leur pathologie avec des connaissances de plus en plus importantes, le patient est désormais un patient-expert, des groupes de soutien se forment et permettent d'échanger et l'éducation thérapeutique ne cesse de se développer. La défiance vis-à-vis de la médecine du XXI^{ème} siècle ne fait que croître et passe inévitablement par un retour aux sources, aux connaissances de nos anciens sur ce que la nature a à nous offrir. Ce mouvement s'inscrit dans une évolution générale de la société avec un retour à un mode de vie local, raisonné et respectueux de l'environnement. Il faut également souligner cette idée fautive selon laquelle les plantes, puisque naturelles, seraient moins nocives que les médicaments synthétiques.

Après les décennies durant lesquelles la phytothérapie avait quasiment disparue de nos pharmacies, celle-ci refait surface et gagne même les supermarchés et tout l'internet. La demande est exponentielle, que ce soit pour traiter une simple pathologie hivernale, pour accompagner le traitement de thérapies plus lourdes ou encore en alternative là où les traitements traditionnels ont échoué. Cet usage du végétal ne cesse de croître dans le monde entier et certains professionnels de santé tirent la sonnette d'alarme mettant en avant un risque de retard de prise en charge dans le cas de pathologies graves, le risque d'interactions thérapeutiques avec les thérapies usuelles, l'absence de suivi et les risques inhérents à toute automédication. Il existe également un risque non négligeable quant à la qualité des produits et à un manque de traçabilité. De plus, peu d'études de phytothérapie sont réalisées, celles-ci étant difficiles à mettre en place face à une absence de moyen parfois, et, une grande variabilité de chaque plante selon les conditions de culture, de récolte et de conservation. Cependant, certaines études existent, nombre d'entre elles sont réalisées in vitro et in vivo. Certaines plantes tirent leur épingle du jeu et des études cliniques commencent à apparaître un peu partout dans le monde.

Ce travail cherchera à développer les connaissances actuelles, d'un point de vue clinique, sur certaines plantes et substances actives issues du monde végétal ainsi que leurs limites dans le cadre de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

Pour cela, une première partie développant les connaissances actuelles sur la maladie est nécessaire. Le savoir acquis depuis de nombreuses années sur les facteurs de risques et la physiopathologie de la maladie est essentiel pour déterminer l'intérêt d'une plante et de son principe actif. Les traitements couramment mis en place seront évoqués avec leur effets indésirables et leurs limites. Dans une deuxième partie, ce travail se concentrera uniquement sur les plantes ayant fait l'objet d'études cliniques et pouvant ainsi être comparées aux médicaments usuels.

CHAPITRE PREMIER : ETAT DES LIEUX
DES CONNAISSANCES

La polyarthrite est une maladie chronique, d'étiologie inconnue et multifactorielle. Les connaissances sur sa physiopathologie ne cessent de croître et de nouvelles hypothèses apparaissent chaque jour. Sa prise en charge, complexe et pluridisciplinaire nécessite l'implication totale du patient.

1 ÉPIDEMIOLOGIE

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques (dont font partie les spondylarthropathies et le rhumatisme psoriasique) auto-immuns avec une prévalence estimée entre 0,5 et 1% (1). Cette prévalence a tendance à varier en fonction des zones géographiques en diminuant des pays dits du Nord vers les pays du Sud, il en est de même des zones urbaines vers les zones rurales au sein d'un même pays. Une forte prévalence est observée chez les esquimaux et les tribus des descendants des indiens d'Amérique (pour lesquels des études paléontologiques ont même mis en évidence des signes caractéristiques de polyarthrites d'anciens ossements). A l'inverse l'Amérique du Sud, le pourtour méditerranéen, l'Europe centrale et l'Asie semblent moins touchées (2,3). L'influence des facteurs génétiques et environnementaux semble ici majeure, comme nous le verrons plus loin. De plus, une étude a montré que la population issue de l'immigration pakistanaise en Angleterre présentait une prévalence pour la PR de l'ordre de celle de leur pays d'origine et non par de leur pays d'accueil (4). Avoir des antécédents familiaux de PR multiplie le risque de développer la pathologie par 3 à 5 et ce taux est aussi augmenté chez les jumeaux, on observe là encore l'importance des facteurs génétiques (1). Cette pathologie touche trois fois plus les femmes que les hommes avec un âge moyen d'apparition des symptômes à environ 50 ans. L'incidence de la PR est de 5 à 50 pour 100 000 nouveaux cas annuels dans les pays occidentaux. Celle-ci augmente avec l'âge avec un taux de 89,4 pour 100 000 entre 65 et 74 ans (3). C'est une atteinte multifactorielle relevant notamment de facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques.

2 UNE ORIGINE MULTIFACTORIELLE (FIGURE 3)

2.1 Facteurs génétiques

50 % du risque de développer la maladie serait attribuable aux facteurs génétiques(1). Un antécédent familial de PR augmenterait le risque de développer la maladie e 3 à 5 fois (2) et ceci concorde avec des études réalisées chez les jumeaux homozygotes et dizygotes. L'augmentation du risque relatif de présenter une PR pour un jumeau si l'autre en présente déjà une (comparé à la population contrôle), est de 24,6 à 35,4% chez les jumeaux monozygotes et de 17 à 31,6 % chez les jumeaux dizygotes (5). Les nouvelles techniques de lecture du génome ayant bien évolué, l'état des connaissances sur la génétique de la pathologie s'est accru. La recherche de gènes de susceptibilité est toujours en cours. La prédisposition et la sévérité de la PR ont été associées à un grand nombre de gènes, sur une centaine de loci regroupés sur seulement 2 mm de l'ADN (1). Ces gènes présentent des

polymorphismes de types SNP. Ces allèles (différentes versions de gènes) pris séparément exposent à un risque faible de développer la pathologie, par ailleurs ils sont fréquemment retrouvés dans la population générale. Cependant, si plusieurs loci à risques sont présents, le risque est multiplié. Tout ceci étant étroitement dépendant d'autres facteurs que nous verrons par la suite. Enfin un grand nombre de ces gènes sont aussi reliés à d'autres pathologies inflammatoires chroniques et auto-immunes.

2.1.1 Le rôle du HLA

La région du génome d'importance majeure dans la PR, comptant pour près de 40% de l'influence génétique, est celle du locus du HLA sur le chromosome 6 (K6). Le HLA est un récepteur de surface cellulaire, présent chez la quasi-totalité des vertébrés (appelé CMH dans le règne animal). Il joue un rôle important dans la défense du corps contre les maladies et dans la fonction immune. C'est un ensemble de gènes jouant un rôle dans la reconnaissance du soi et la présentation antigénique. Trois classes de HLA sont répertoriées : la classe I (A, B, C), la classe II (DP, DQ, DR) et la classe III. Chaque classe a un rôle différent. Les haplotypes HLA sont hérités du père et de la mère. La classe concernée ici est la classe II, avec le HLA DR. Il existe un épitope partagé (ou shared epitope SE) entre les différents sous-types du HLA DR dans la région hypervariable de la chaîne DR β , c'est à dire une séquence d'acides aminés commune, responsable d'une susceptibilité à la PR. 90% des patients expriment au moins un des variants suivants HLA : DRB*0401,0404, 0101,1402 (6). Ce SE serait associé à une augmentation de la sévérité de la maladie avec une progression plus rapide de l'érosion osseuse et plus de manifestations extra-articulaires (7). Il contribue à la formation du répertoire des lymphocytes T (LT) dans le thymus, présentant des auto-antigènes (auto-AG), s'en suivra alors une perte de tolérance en périphérie à ces auto-AG (8). Le rôle de cet SE est étroitement lié au processus de citrullination des protéines (comme la vimentine et le collagène), consistant en une modification post-traductionnelle de l'acide aminé (AA) arginine en citrulline. Cette transformation peut avoir lieu de différentes manières comme nous le verrons par la suite. Les peptides citrullinés se lient plus fortement à ce type d'allèle du HLA que les peptides non transformés, les autres allèles HLA ne montre pas la même liaison. Ainsi, les antigènes sont reconnus par les allèles de susceptibilité du HLA ce qui entraîne une perte de tolérance avec la formation d'auto-AC contre ces auto-AG. En effet, la liaison étant plus forte, ils présenteront plus efficacement ces peptides citrullinés aux LT qui en retour auront une réponse plus importante (*figure 1*).

D'autres polymorphismes génétiques entrent en jeu, par le biais de voies de signalisation et de stimulations altérées.

2.1.2 Le rôle du gène PTPN22

Nous pouvons citer le gène PTPN22 situé sur le K1, codant pour une tyrosine phosphatase dénommée Lymphoid-specific Phosphatase (LYP) présente dans un grand nombre de cellules de l'immunité et qui a notamment un rôle de rétrocontrôle négatif sur la transmission du signal généré par les récepteurs des lymphocytes T (TCR) (9). Il s'agit d'un polymorphisme avec une mutation d'un seul nucléotide (SNP) arginine en tryptophane, l'allèle

sera alors nommé PTPN22*W. Cette mutation entraîne une altération du répertoire des LT dans le thymus, altère la réponse immune ou la tolérance en périphérie. Il est intéressant de voir que ce polymorphisme existe dans de nombreuses pathologies auto-immunes telles que le diabète de type 1, le lupus érythémateux, le vitiligo et la thyroïdite d'Hashimoto mais il n'est pas retrouvé dans le psoriasis, ou dans la sclérose en plaque (10,11).

2.1.3 Le rôle du gène *PTPN11*

Le gène *PTPN11*, codant pour une tyrosine phosphatase SHP-2, est aussi concerné (12). Cette protéine sert à médier les réponses cellulaires à différents facteurs de croissances, hormones et cytokines et a un rôle critique dans les capacités de migration et d'invasion des fibroblastes. Nous le verrons plus tard, dans la PR, les fibroblastes ont une capacité d'invasion décuplée et cette mutation entre notamment en jeu dans le processus. Elle améliore leur survie, leur capacité d'invasion et donc favorise leur agressivité (13,14).

2.1.4 Le rôle de la protéine *PADI*

Une mutation étroitement liée à la formation d'auto-AC retrouvés dans la PR est la mutation du gène codant la protéine peptidyl arginine déiminase de type IV (*PADI4*) (*figure 2*). Il s'agit d'une enzyme permettant la conversion de l'arginine en citrulline et l'haplotype *PADI4* possède un ARNm plus stable plus longtemps qui permet donc d'augmenter la citrullination peptidique, conduisant dans cette pathologie, à la formation d'anticorps anti protéine citrullinée ACPA (15,16).

Bien d'autres mutations entrent en jeu, contribuant à un plus faible niveau comme les voies de signalisation de certaines cytokines, le CD40, le CD28, etc.

Les modifications épigénétiques contribuent à la pathogenèse notamment par interaction entre la génétique et les facteurs environnementaux, nous pouvons citer notamment les méthylations de l'ADN et l'acétylation des histones.

2.2 Facteurs environnementaux

La PR est considérée comme une maladie auto-immune (MAI) avec une forte influence génétique. Cependant quand un terrain favorable, rencontre des événements extérieurs adéquats, des interactions majeures peuvent entrer en jeu.

2.2.1 Le rôle du tabagisme dans la PR

Parmi ces éléments, le facteur de risque environnemental numéro un est le tabagisme. Il permet de mettre en avant le rôle majeur des muqueuses pulmonaires dans l'immunopathologie de la maladie et le rôle de la citrullination (*figure 1*).

Le tabagisme est spécifiquement associé à une augmentation du risque de PR ACPA+ et ACPA-, c'est à dire la forme de la maladie séropositive aux ACPA ou séronégative (17). Le

risque de développer la maladie augmente suivant la quantité et la durée du tabagisme. Il existe une relation linéaire entre le tabagisme et le risque de développer la pathologie : l'augmentation de la quantité de cigarettes fumées, (en paquet années), entraîne une augmentation du risque. Les plus grands fumeurs avec plus de 40 paquets années auraient approximativement deux fois plus de risque de développer une PR que ceux n'ayant jamais fumé. De plus, un individu reste considéré comme à risque élevé jusqu'à 20 ans après l'arrêt (18). Cela suggère donc un effet toxique direct mais aussi une modification des fonctions immunitaires et de bien d'autres fonctions comme cela est connu dans d'autres pathologies liées au tabac.

L'immunohistologie des tissus broncho-alvéolaires montre un niveau élevé de protéines citrullinées dans les macrophages pulmonaires, augmenté par le tabac (*figure 2*). L'exposition aux produits toxiques contenus dans la fumée peut potentiellement augmenter l'expression de la PADI dans les voies aériennes engendrant la citrullination de diverses protéines comme la vimentine, le collagène, une énoïase, la fibronectine et le fibrinogène (19,20). Cette augmentation de la citrullination dans le tissu pulmonaire entre en synergie avec la prédisposition génétique liée au SE.

Ce SE, une séquence spécifique d'AA retrouvés sur l'allèle HLA-DRB (1 et 4) est le plus gros facteur de risque connu pour la PR. Les fumeurs sans cet allèle HLA prédisposant ont un risque augmenté de 1,5 fois de développer PR ACPA+ par rapport à la population contrôle (non-fumeurs) ne portant pas ce même allèle. Face à cette même population contrôle, le risque de développer une PR ACPA+ pour des fumeurs possédant deux copies de ce même allèle est de 21 fois supérieure (19). Les cellules des individus portant déjà le risque HLA DR peuvent présenter les peptides citrullinés plus efficacement. Les LT seront auto-réactifs car lors de la formation du répertoire des lymphocytes T au niveau du thymus, les cellules n'ont pas été exposées à ces cellules du soi, citrullinées, et n'ont donc pas pu être éliminées. En retour ces cellules exprimeront plus de cytokines de type interleukines (IL-17) et d'interféron γ (IFN- γ) qu'en réponse à des peptides normaux. Puis, présentés aux lymphocytes B (LB), ces dernières produiront des ACPA (21). Le plus haut risque est donc retrouvé chez les gros fumeurs avec deux copies du SE (22)

2.2.2 Le rôle de la flore intestinale et des infections dans la PR

La relation entre le microbiome et la PR a été suspectée depuis de nombreuses années et supporté par de nombreuses études (*figure 1*).

Des pathogènes peuvent rompre l'équilibre de la flore locale et déclencher la production d'auto-AC spécifiques. Il est possible que des séquences similaires entre les peptides du soi et du non soi (ici des bactéries) résultent en l'activation croisée des LT et LB qui deviennent auto-réactifs après mise en présence des pathogènes. Ce phénomène est appelé mimétisme moléculaire ou « molecular mimicry » (23). Il en résultera notamment la formation du facteur rhumatoïde (FR) qui a une haute affinité pour le fragment constant (FC) des immunoglobulines E et G (IgE et IgG) (24). On retrouvera des bactéries du genre *Proteus*, vectrices d'infections urinaires.

Au niveau de la muqueuse orale, la pathologie la plus associée à une susceptibilité accrue à la PR est la parodontite. La parodontite a une étiologie infectieuse, elle se manifeste

par une inflammation qui va entraîner de par sa chronicité une destruction des tissus de soutien de la dent. La bactérie la plus communément impliquée dans cette pathologie est *Porphyromonas gingivalis*. Cette bactérie présente un intérêt majeur dans la PR car elle est capable d'exprimer la PADI, ce qui lui permet potentiellement de citrulliner des peptides de la muqueuse orale après dégradation de protéines (*figure 1 et 2*). Elle est capable par exemple, mise en présence de fibrinogène et de l' α -énolase, de les dégrader et de citrulliner l'extrémité arginine C-terminale. En contexte inflammatoire, ceci sera potentiellement la source de génération d'ACPA (25).

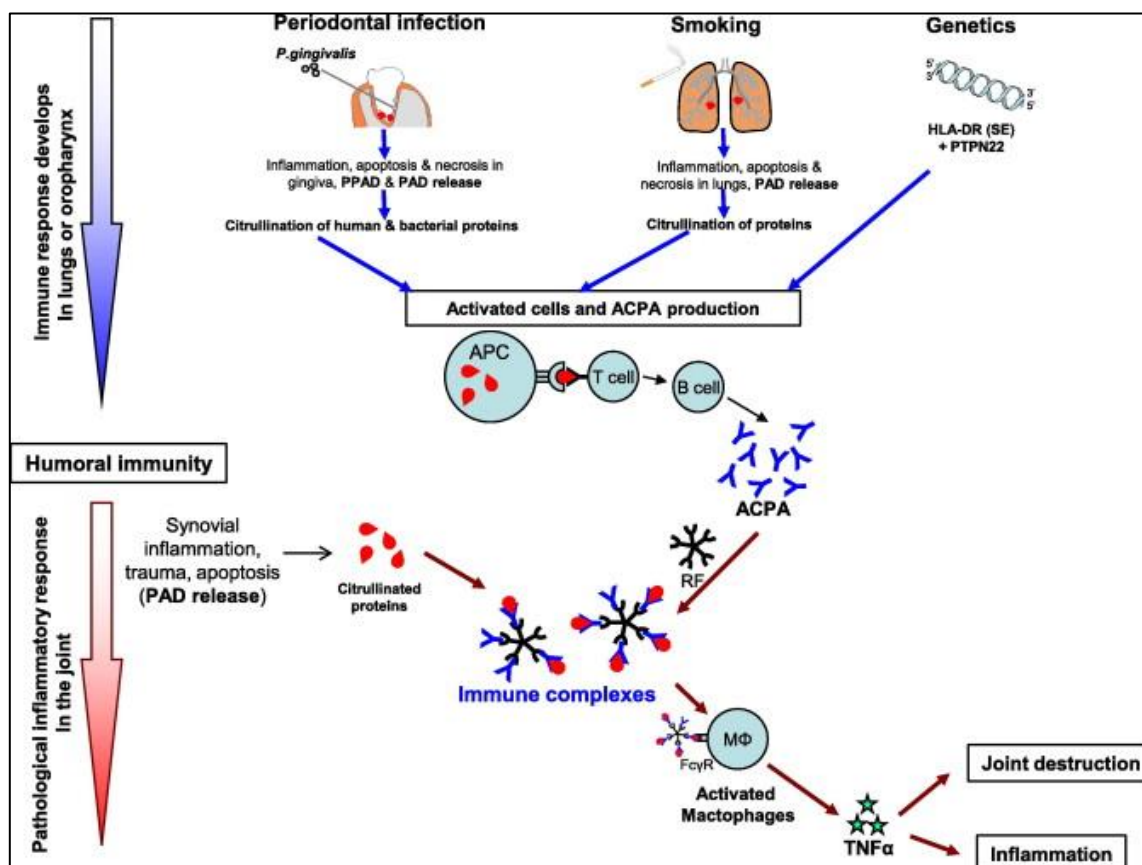


Figure 1 : La production d'ACPA et le mécanisme inflammatoire en résultant pourrait être dû à la au processus de citrullination résultant des infections de la muqueuse orale, du tabagisme et des facteurs génétiques (26)

Une autre hypothèse d'implication de cette bactérie serait par le biais d'une action sur les Toll Like Receptor de type 2 (TLR-2). Par liaison à ce récepteur, les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) vont produire un environnement riche en IL-1 et IL-6 induisant une réponse s'orientant vers une différenciation locale des LT en Th-17 à forte influence sur l'ostéoclastogénèse. La différenciation en sous type Th-17 semble plus dépendante de la liaison aux TLR-2 présente sur les (CPA), alors que l'induction des Th-1 semble répondre plutôt à un TLR-2 exprimé directement sur les LT. Les réponses Th-1 et Th-17 sont donc augmentées et avec elles la destruction osseuse par l'ostéoclastogénèse. Cette même capacité semble présente chez une autre bactérie, *P. nigrescens*, qui utilise un deuxième mécanisme d'attaque en inhibant la réponse Th-2 avec notamment une diminution des taux d'IL-4 (*figure 2*) (27).

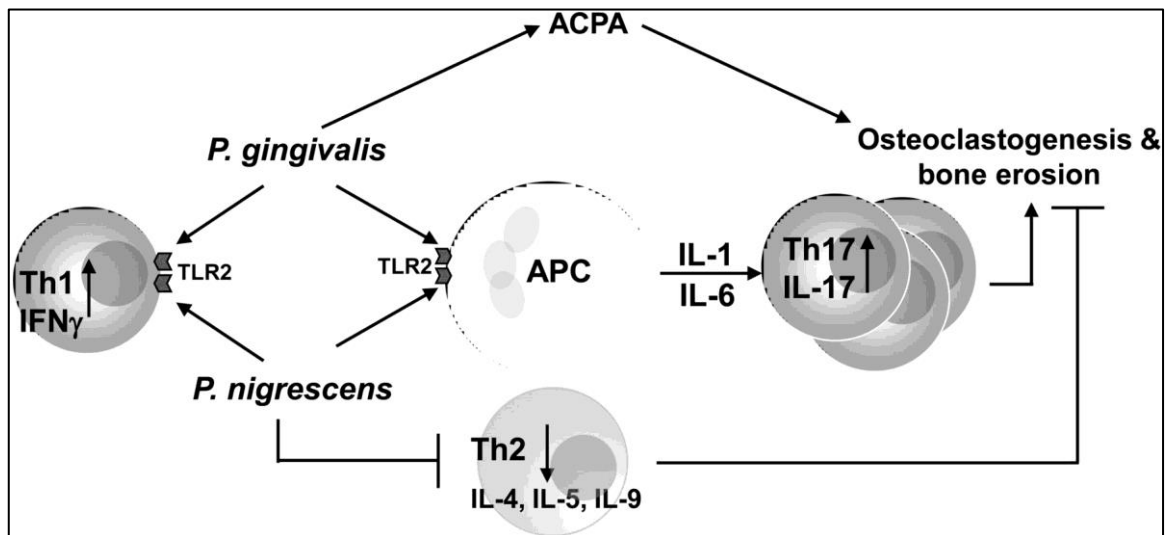


Figure 2 : Augmentation des réponses Th-1 et Th-17 et de l'érosion osseuse par les bactéries *P. gingivalis* et *P. nigrescens* (27)

Plus récemment, l'intérêt s'est porté sur la leukotoxine A (LtxA) de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, qui initierait l'hypercitrullination des peptides par le biais des neutrophiles. Cette toxine dérégule les enzymes capables de citrullination dans les neutrophiles et provoque la formation de pores à la surface cellulaire responsables du relargage des peptides citrullinés (28)

2.2.3 Le rôle de l'alcool dans la PR

L'alcool module le système immunitaire en diminuant la production de molécules pro-inflammatoires (29). Selon plusieurs études, il constituerait un facteur protecteur contre la PR avec de plus un effet dose-dépendant. En effet, les individus ayant une consommation supérieure ou égale à 5 verres par semaine, soit environ 80 mg d'éthanol, auraient un risque diminué de 40 à 50% par rapport aux personnes non ou faiblement consommatrices (inférieur à 0,5g). De plus, il semblerait qu'il y ait une interaction entre le gène HLADRB1 et la consommation d'alcool, avec une diminution du risque plus prononcée chez les individus porteurs de l'allèle HLADRB1 que chez les non porteurs. Enfin ce facteur interagit aussi avec le tabagisme, avec une diminution plus importante chez les porteurs de l'allèle HLADRB1 et fumeurs (17,30).

2.2.4 Le rôle de la vitamine D dans la PR

La vitamine D aussi appelé calciférol est une vitamine liposoluble. La source principale en vitamine D de l'organisme est l'exposition de l'épiderme aux rayons ultraviolets du soleil. Une infime partie de la vitamine D est apportée par l'alimentation d'origine végétale retrouvée dans les céréales par exemple, et animale dans les poissons et leurs huiles, les œufs et le foie des animaux. Cette hormone est indispensable pour l'organisme et en particulier le métabolisme phosphocalcique. C'est une pro-hormone de structure similaire aux glucocorticoïdes. Sous sa forme active, la vitamine D3 va avoir une action au niveau nucléaire

par son récepteur à la vitamine D VDR. Ce récepteur fait partie de la famille des récepteurs hormonaux nucléaires avec une activité de facteur de transcription nucléaire suite à la liaison de son ligand, la vitamine D3 (31). Hypercalcémiant, elle entraîne une augmentation de l'absorption du calcium au niveau intestinal, une augmentation de sa fixation aux os et régule son renouvellement et son excrétion rénale.

De découverte plus récente, les VDR sont aussi exprimés de manière constitutive sur les cellules de l'immunité, les monocytes, les macrophages activés, les cellules NK, les LT et LB (32). L'activation de ces VDR aura un effet immunomodulateur avec une action antiproliférative et pro-différenciation, variant entre immunosuppressive et immunopromotrice selon les voies concernées. Elle favoriserait la réponse immunitaire innée en stimulant la différenciation et l'activité cytotoxique des monocytes-macrophages et inhiberait la fonction immunitaire antigène-spécifique. Elle stimulerait la réponse des monocytes-macrophages aux infections bactériennes, cependant elle limite aussi la réponse pro-inflammatoire de ces derniers, les empêchant de sécréter plus de cytokines pro-inflammatoires que nécessaire (33). Les cellules dendritiques (DC) subissent une régulation négative avec une diminution de leur différenciation, de leur maturation et de leur capacité à présenter les antigènes aux cellules T (34). Concernant les LT, elle va réguler leur développement et leur capacité migratoire, va promouvoir la différenciation en phénotype Th-2 plutôt que 1 (35). Pour les LB elle inhibe leur prolifération et réduit la production des immunoglobulines (36).

Depuis quelques années, de nombreux travaux mettent en évidence l'implication de la vitamine D dans le développement des maladies auto-immunes (psoriasis, asthme, diabète de type 1...), sensibilité aux virus (tuberculose, grippe, bronchiolite...) ou de cancers.

Bien que la vitamine D ait été évoquée dans la diminution du risque de maladie auto-immune (37) comme le diabète de type 1 et la sclérose en plaque, son rôle dans la diminution du risque de PR reste ambigu et les études se contredisent.

Il ne semble pas y avoir de lien entre l'apport de vitamine D durant l'adolescence et le développement de la PR une fois adulte (32). D'autres méta-analyses ont montré un taux bien plus faible de vitamine D chez des patients atteints de PR par rapport à une population contrôle avec une prévalence de la déficience en vitamine D bien plus importante. Enfin certaines ont montré une relation inverse entre le taux de vitamine D et le DAS-28 : un haut taux entraînant un faible DAS28 donc une faible activité (38,39).

La vitamine D, avec ses propriétés immunomodulatrices pourrait avoir un rôle potentiel dans la prévention de la PR mais son rôle positif dans le traitement reste controversé.

2.2.5 Mode de vie et alimentation

La plus forte prévalence de la PR dans les pays occidentaux, au-delà des facteurs environnementaux tels que le tabac, la pollution et les conditions de vie, pose la question de l'alimentation. Une alimentation dite « occidentale », haute en calorie, riche en graisse saturé, riche en sucre et avec un faible apport en fibre, en antioxydant et en « bonne graisse » type oméga 3 pourrait augmenter le risque de PR par augmentation de l'inflammation au niveau intestinal et par augmentation de l'obésité et de la résistance à l'insuline. Un régime de type méditerranéen, riche en oméga 3 retrouvé dans les poissons, en huiles végétales, en légumes

et en fruits mais pauvre en viande rouge par exemple pourrait être protecteur vis à vis du déclenchement de la pathologie et de son évolution (40).

2.3 Facteurs hormonaux

La prépondérance du sexe féminin chez les patients atteints de PR a amené la question du rôle des hormones dans le risque de développer la maladie.

Des études ont démontré que la prise de contraceptifs oraux aurait un effet protecteur dans la PR. Il y aurait aussi un lien avec la précocité de la prise du contraceptif (41), cependant cela est toujours en débat. Concernant les anticorps, une étude a observé que des femmes sous contraceptifs avait tendance à développer moins de formes de PR FR+ (séropositive aux anticorps facteur rhumatoïde) que les personnes sans contraceptif (42). Il pourrait donc y avoir un effet protecteur vis à vis de ce facteur. Il en est de même pour la PR ACPA+ , mais sans lien avec la PR ACPA-(43). Enfin, le doute subsiste de la même manière pour l'effet cumulatif de la prise de contraceptifs oraux avec des études qui tendent à dire que la prise longue de contraceptifs oestro-progestatifs diminuerait l'apparition des deux formes (43) et d'autres qui affirment le contraire (44,45).

La femme adulte expérimente trois grandes modifications hormonales : la grossesse, le post-partum et la ménopause.

La grossesse semble entraîner une diminution du risque pouvant s'expliquer par les différentes hormones circulantes, mais un rebond est observé en post-partum (46). Des études ont montré une diminution de l'activité de la maladie (47) avec une amélioration des symptômes pour 60% des patientes selon une méta-analyse (48). Un étude a montré un risque plus élevé en cas de grossesse précoce (<17 ans) et un effet protecteur des grossesses multiples (49). Durant le post-partum, l'activité de la maladie et l'incidence augmentent, avec un pic entre 0 et 24 mois (50).

La pratique de l'allaitement semble être un facteur protecteur de la PR(51,52). La durée semble aussi rentrer en compte avec une diminution du risque plus importante en cas d'allaitement supérieur à 12 mois (53).

La ménopause précoce semble être un facteur de risque sur différents aspects. Il est établi que le risque de développer la pathologie augmentait avec l'âge, mais ce risque selon certaines études semble être confiné à la forme séronégative (PR ACPA- ou PR FR-) de la pathologie. Les femmes en postménopause auraient un risque deux fois plus élevé de développer une forme séronégative comparé aux femmes non ménopausées (46). Concernant les femmes présentant une ménopause précoce, avant 44 ans, il semblerait que ce risque soit encore plus important(54). Concernant les traitements hormonaux postménopause, aucune augmentation du risque n'a été noté sauf concernant la forme séropositive de la maladie qui serait plus élevée après plus de 8 ans de traitement et ce peu importe l'âge d'initiation (46). L'existence d'un syndrome des ovaires polykystiques serait un facteur de risque de développer la pathologie du fait des perturbations endocrines sur l'immunité (55).

2.4 L'environnement socio-économique

Une association inverse a été mesurée entre l'environnement socio-économique et le risque de développer la PR. Ce risque serait deux fois moins important chez des individus aux études les plus longues comparé à ceux sans diplôme (56), une étude a même chiffré ce risque comme étant plus élevé de 40% chez les individus n'ayant pas fait d'études supérieures. Au-delà des études, les personnes effectuant un travail manuel auraient un risque 20 % plus élevé de développer la maladie que les personnes effectuant un travail de bureau. Ce risque est aussi augmenté concernant le statut de la maladie, avec une séropositivité aux anticorps plus importante (57) lorsque les conditions socio-économiques sont moins favorables.

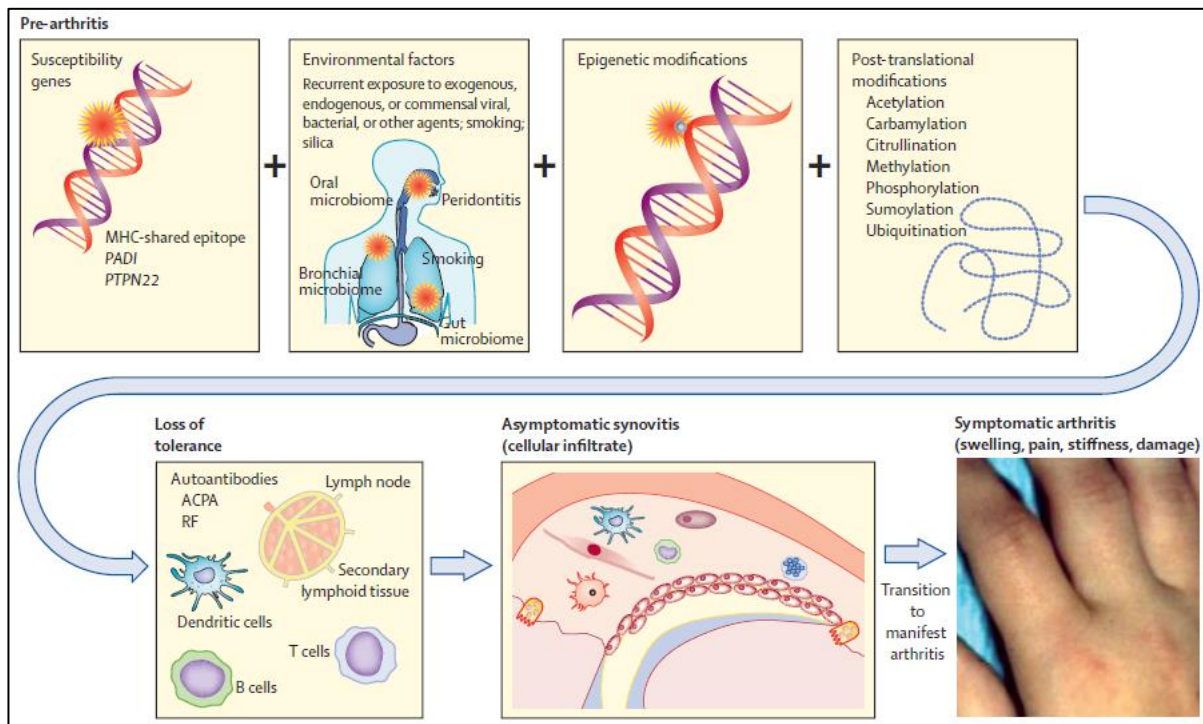


Figure 3 : La polyarthrite rhumatoïde, une pathologie d'origine multifactorielle où la combinaison de facteurs génétiques, environnementaux, de modifications épigénétiques et post-translacionnelles amène à la perte de tolérance du système immunitaire et au développement de la pathologie (58)

3 ÉTAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.

Les connaissances sur la physiopathologie de la PR sont toujours en évolution. Cette maladie faisant intervenir différents facteurs et tous les acteurs de l'immunité, les interactions entre ceux-ci sont complexes et parfois encore très floues. Les étapes du processus menant à la destruction articulaire s'imbriquent, se complètent et ont lieu en parallèle les unes des autres.

3.1 Phase d'initiation

L'initiation de la pathologie est encore matière à étude tant d'acteurs semblant entrer en jeu et l'élément déclencheur reste toujours inconnu. Sur un terrain prédisposé, l'immunité pourrait se mettre en place à distance des articulations en réponse à un stimulus. La citrullination des peptides dans les muqueuses gastro-intestinale et pulmonaire semble être un stimulus majeur par présentation de ces peptides modifiés aux cellules de l'immunité. Ceci se fait grâce à des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) telles que les cellules dendritiques et les macrophages, eux-mêmes porteurs des molécules du HLA de type II HLA-DR1 ou HLA-DR4. Cet épitope partagé prédisposant est constitué d'une séquence qui, comme on l'a vu précédemment, lie particulièrement efficacement les peptides citrullinés. Ces cellules vont présenter les peptides modifiés aux lymphocytes T CD4+ naïfs qui, comme ils n'ont pas été mis en présence de ces peptides lors de leur formation dans le thymus, vont devenir auto-réactifs. La rupture de la balance pro inflammatoire versus anti inflammatoire va alors avoir lieu avec une différenciation des lymphocytes favorisée vers les sous types Th-1, producteurs IFN- γ et IL-2 ou Th-17 producteurs de l'IL-17 entre autres. Les LT peuvent aussi activer les LB qui prolifèrent et se différencient en plasmocytes producteurs d'ACPA et du facteur rhumatoïde FR. Les LB étant par ailleurs des cellules présentatrices d'antigènes, ils peuvent fixer ces peptides et les présenter aux LT. Le LB sera aussi responsable de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Les cellules de l'immunité innées seront stimulées et produiront un environnement inflammatoire avec des cytokines pro-inflammatoires de type IL-1, Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) et IL-6.

3.2 Phase de recrutement et inflammation

La formation des ACPA et FR et leur présence dans l'organisme peut aller jusqu'à dix ans avant les premiers signes cliniques. Les peptides citrullinés sont retrouvés dans les poumons et la muqueuse orale, cependant une réponse immunitaire locale synoviale prend place dans l'articulation.

3.2.1 Histologie de la membrane synoviale

La membrane synoviale se situe entre les extrémités des os d'une articulation, elle délimite la cavité synoviale en interne et est entourée de la capsule articulaire (*figure 4*). Elle comprend deux couches (*figure 4*) :

- L'intima ou couche bordante en interne de la cavité articulaire : constituée d'une à quatre couches de cellules à savoir les synoviocytes de type A dérivés des macrophages (MLS) et les synoviocytes de type B dérivés des fibroblastes (FLS), comprises dans une matrice extra-cellulaire (MEC) contenant du collagène, des glycoprotéines structurales (fibronectine, fibrilline, vitronectine...) d'acide hyaluronique, de protéoglycane et d'élastine. Cette couche sans membrane basale et sans jonctions serrées est semi-perméable.
- La sous-intima qui est en contact avec la capsule articulaire : constituée surtout de fibroblastes et de macrophages. On peut retrouver des adipocytes et des mastocytes.

Cette membrane est vascularisée et innervée, elle élabore le liquide synovial qui permet la lubrification et la nutrition de l'articulation, elle a aussi la fonction de défense et de réponse immunitaire et enfin régule la pression et la température de l'articulation (59).

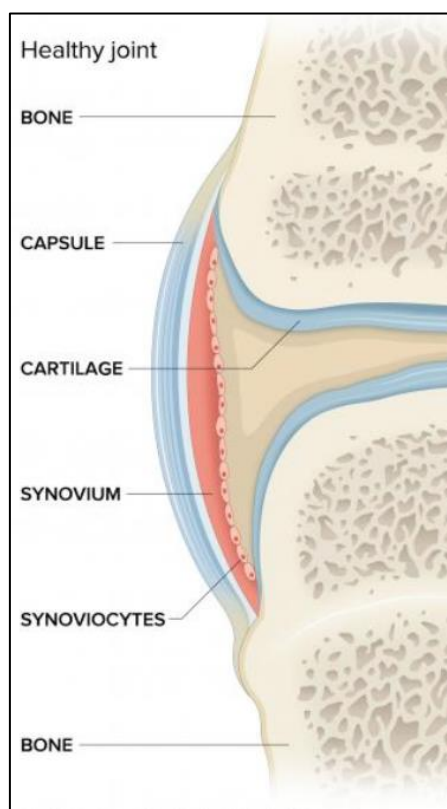


Figure 4 : Schéma d'une articulation saine (60)

3.2.2 Recrutement des cellules de la périphérie vers l'articulation

L'intima de la couche synoviale étant une barrière semi-perméable elle n'est pas efficace à 100% pour empêcher l'entrée d'autres cellules, de plus celle-ci se modifie. Ce qui est essentiel au déclenchement de la pathologie est le développement de la synovite via l'angiogenèse synoviale (figure 5).

La production de cytokines inflammatoires résultant en un environnement local inflammatoire va être à l'origine de libération d'un facteur de croissance vasculaire le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) responsable de la néo-angiogenèse (la formation de nouveaux vaisseaux). Cette néovascularisation va permettre le recrutement d'un grand nombre de cellules de l'immunité et de molécules de l'inflammation. Le VEGF est aussi responsable de l'activation des cellules endothéliales qui prolifèrent, s'hypertrophient et expriment des molécules d'adhésion cellulaire aux vaisseaux et des molécules d'adhésion intercellulaire, respectivement les VCAM et ICAM (61), facilitant la migration cellulaire. Tout ceci entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire. La synoviale se réorganise et le phénotype de synoviocytes change (62)

- Fibroblaste-like synoviocytes : au comportement anormal dans la pathologie comme par exemple une capacité d'invasion du cartilage. Ceci est à associer à la destruction de l'articulation.

- Macrophage-like synoviocytes : qui seraient responsables de la surproduction des cytokines pro-inflammatoires.

La couche bordante s'étend alors à 10 ou 12 cellules, un infiltrat cellulaire interstitiel (*figure 5*) se forme, composé de cellules de l'immunité l'innée (monocytes/macrophages, cellules dendritiques, mastocytes et natural killer (NK) et adaptative (LT, LB, plasmocytes) (8).

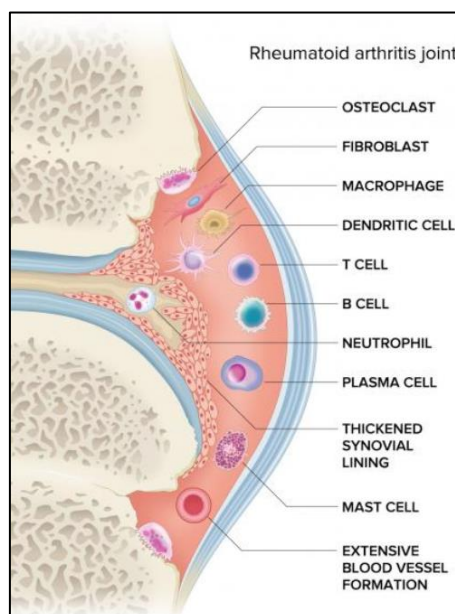


Figure 5 : Modification de la membrane synoviale et constitution de l'infiltrat cellulaire chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde (60)

3.2.3 L'infiltrat cellulaire et l'inflammation locale

3.2.3.1 Les lymphocytes T

La création du répertoire de LT (*figure 6*) a lieu dans le thymus et suit une série de sélections les rendant normalement capables de reconnaître et différencier le soi et le non soi. Tant qu'ils n'ont pas été en reconnu par le TCR, ils sont appelés « naïfs ». Ils portent le cluster de différenciation CD4 et CD8 selon les réponses qu'ils sont capables de produire. L'activation du LT nécessite :

- L'engagement de son récepteur TCR, par intervention du complexe CMH-antigène-TCR,
- Une costimulation entre le CD28 lymphocytaire et le récepteur B7 (CD80-86) des cellules dendritiques.

Ceci induit l'expression de CD40-L lymphocytaire venant se lier au CD40 dendritiques.

Cette activation s'auto-contrôle grâce à l'induction d'un signal d'inhibition par le biais de l'expression du Cytotoxic T lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) qui se lie aussi au B7 avec plus d'affinité que le CD28 et ce sans transmettre le signal d'activation, engendrant alors l'anergie des T.

Le répertoire est constitué des :

- **Lymphocytes T (LT) régulateurs (LTreg)**, dont le développement serait favorisé en présence d'IL-2 et du Transforming Growth Factor β (TGF- β), producteur d'IL-10. Ils expriment le facteur de transcription Forkhead box P3 (FoxP3) qui est corrélé à leur activité immunosuppressive. Ils ont un rôle dans l'auto-immunité par régulation des LT auto-réactifs, ils semblent être déficient dans la pathologie,
- **LT auxiliaires ou LT helper (LTh)** au rôle central dans la régulation de la réponse immunitaire adaptative par régulation des cellules de l'immunité innée, des lymphocytes T cytotoxiques (LTc) et des LB. Selon leur profil cytokinique, on distingue plusieurs types de LTh aux réponses différentes :
 - o Les LTh-1 : sécrétant majoritairement l'IFN- γ , le TNF- α et l'IL-2. Normalement responsables d'une réponse immunitaire contre les virus et bactéries, ils ont une activité pro-inflammatoire et un rôle prépondérant dans les MAI voire majeur ici dans la PR.
 - o Les LTh-2 : sécrétant majoritairement l'IL4, IL5, IL-13. Régulateurs de la différenciation des LB en plasmocytes et de la sécrétion d'anticorps. Leur rôle concerne l'hypersensibilisation et la réponse immunitaire contre les parasites.

Ces deux populations s'antagonisent mutuellement. La production d'IFN- γ inhibe la production d'IL4 et inversement, donc la réponse Th-1 inhibe la réponse Th-2 et vice versa. Par auto-amplification, la réponse immunitaire va s'orienter vers l'une ou l'autre de ces deux populations selon l'environnement cytokinique en présence.

- LTh-17 sécrétant IL-17, IL-22, IL-21. Régulateurs de la réponse aux bactéries extra-cellulaires et aux helminthes. Ils recrutent les cellules de l'immunité innées telles que les polynucléaires neutrophiles. Ils sont impliqués dans les MAI et sont d'un intérêt majeur récent dans la PR (63) Le TGF- β et l'IL-6 servent à l'initiation de la différenciation, l'IL-23 à l'expansion de la population cellulaire, de plus ils sont inhibés par les Th-2 et leur IL4.

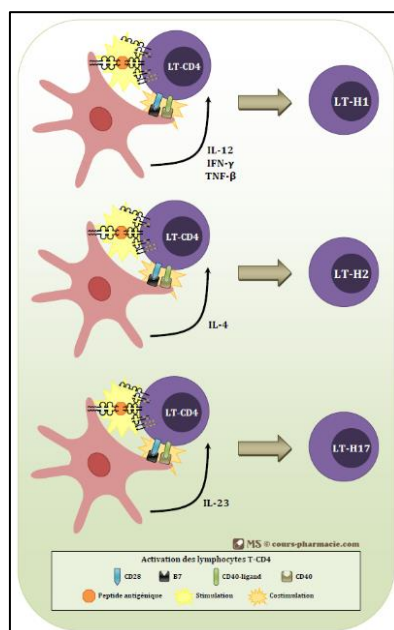


Figure 6 : Création du répertoire des lymphocytes: acteurs impliqués et environnement cytokinique (64)

- LT-CD8⁺ : sont LT cytotoxiques (LTc) responsables de la mort des cellules par différents mécanismes. Ils ne présentent pas d'intérêt majeur dans le sujet traité ici (65).

Dans la PR, l'élément clé du développement de la maladie est encore inconnu cependant les cellules T sont essentielles au processus menant à l'inflammation chronique de la synoviale et au dommage articulaire. On retrouve un grand nombre de lymphocytes T dans cet infiltrat avec des proportions variables au sein de chaque sous population. Bien que la réponse Th-1 soit établie avec une réponse pro-inflammatoire, une surproduction d'IFN- γ et une production diminuée d'IL-13 et d'IL4 (caractéristique du Th-2), aujourd'hui il est avancé le rôle des cellules Th-17 et des cytokines correspondantes dans la progression de la maladie ?

Les cellules Th-17 produisent de l'IL-22, de l'IFN- γ et du Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) qui active les cellules osseuses, les synoviocytes et les macrophages. Ceci crée une boucle inflammatoire avec la production de bien d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-8, de cytokines chimiotactiques et de métalloprotéases MMP permettant le recrutement de bien d'autres cellules (66). Les macrophages activés produisent de l'IL-6 du IL-1 β et de l'IL-23 qui potentialisent le développement Th-17, renforçant la réaction inflammatoire chronique. L'IL-17 est directement responsable de l'atteinte du cartilage et de l'érosion osseuse (67). La production de cette cytokine serait aussi associée à la production du Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B ligand (RANKL) par les cellules ostéoblastiques qui interagit avec son récepteur ostéoclastique RANK et promeut donc l'ostéoclastogenèse et la résorption osseuse (68). Cette production d'IL-17 semble être d'abord dépendante de la présence de TNF- α , puis indépendante dans le stade avancé de la maladie (69). Enfin, il a été démontré dernièrement le rôle prépondérant de la cytokine IL-23, dans l'axe de réponse Th-17, contrôlant la production d'anticorps et le switch de classe des IgG en phase pré-clinique de la maladie (70).

La fonction des Treg semble déficitaire dans la pathologie (8). Déjà par l'environnement inflammatoire et la balance cytokinique s'orientant vers une réponse Th-17 qui réprime la réponse des Treg. Plus précisément, il a dernièrement été évoqué le rôle de la prostaglandine de type E2 (PGE2) dans la diminution de l'expression du facteur de transcription FoxP3, du CTLA-4 et dans l'inhibition de la sécrétion de l'IL-10 (71).

Enfin, concernant les LT-CD8+, est retrouvé le lien avec les facteurs de risque d'ordre infectieux, ici dû à l'infection au cytomégalovirus (CMV) décrite précédemment. De même il est observé une augmentation de la fréquence d'expression sur des LT-CD8+ réactifs au CMV, du récepteur leucocytaire inhibiteur des cellules NK (LIR-1) chez des patients CMV+-PR+ contre une population contrôle CMV+ non malades. Ce récepteur, responsable du maintien de l'infection, est surexprimé dans les infections latentes au CMV et serait associé à une atteinte plus sévère des articulations chez les patients atteints de PR (72).

3.2.3.2 *Lymphocytes B et auto-anticorps*

Les lymphocytes B sont responsables de la réponse immunitaire adaptative dite humorale (*figure 7 et 8*).

Ils reconnaissent les antigènes par liaison directe de leurs récepteur B (BCR), peuvent présenter les antigènes aux lymphocytes T via les molécules du CMH II, lesquels leur fourniront ou non une réponse de type Th-2 (produisant IL4 et IL-2), et peuvent aussi être activés via les TLR par les cellules de l'immunité innée.

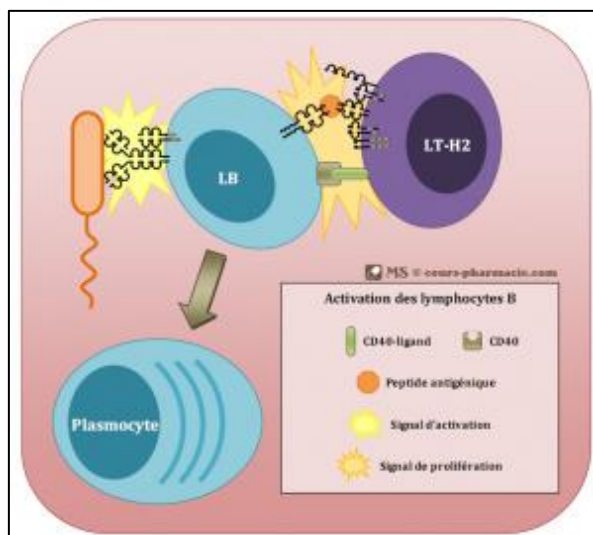


Figure 7: Activation du lymphocyte B par les cellules T et interactions mises en jeu

Les LB peuvent s'accumuler dans le tissu synovial et compléter cet infiltrat en proliférant, se différenciant en plasmocytes et produisant des anticorps, les plus connus étant le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti peptides citrullinés (ACPA). Ces anticorps sont présents de nombreuses années avant le développement clinique de la pathologie, indiquant que leur production intervient en absence de l'état inflammatoire chronique caractéristique de la PR. Ils sont indicateurs de la maladie et de sa sévérité (73).

Le FR est de type IgM ou IgA dirigé contre le fragment constant Fc d'une IgG. Il va avoir un rôle dans les complications de la pathologie telles que les vascularites. Notamment après s'être déposé sur la paroi des vaisseaux où il va former des immuns complexes activateurs du complément et responsables de l'inflammation vasculaire.

L'ACPA est un anticorps produit contre les peptides citrullinés. Des immun-complexes sont formés, constitués de ces ACPA, des antigènes citrullinés et du FR (qui se lie sur le Fc des ACPA), et se déposent au niveau de la membrane synoviale. Ceci entraîne l'activation de la voie classique du complément et la synovite (74,75).

Comme les cellules T auto-réactives, un défaut dans la tolérance des cellules B est possible avec l'existence de LB naïfs exprimant des auto-anticorps. Ces mêmes B auto-réactifs sont par ailleurs résistants à l'apoptose induite par le système FAS-FAS ligand (signal de mort cellulaire) et deviennent donc plus difficiles à stopper par l'intermédiaire des Treg, eux-mêmes déjà diminués (76).

Ils produisent des cytokines et notamment de l'IL-6 qui régule la balance des Th-17/Treg en faveur de la différenciation en Th-17. Ils produisent aussi IL-1,4,7,8,10 et GM-CSF, le tout sous le contrôle du facteur de transcription pro-inflammatoire nuclear factor-kappa B NFκB (77).

Enfin, et ceci est une découverte majeure assez récente, les lymphocytes B synoviaux ont la capacité de production du RANKL, cytokine clé dans la destruction osseuse entrant dans l'activation de l'ostéoclastogenèse (78).

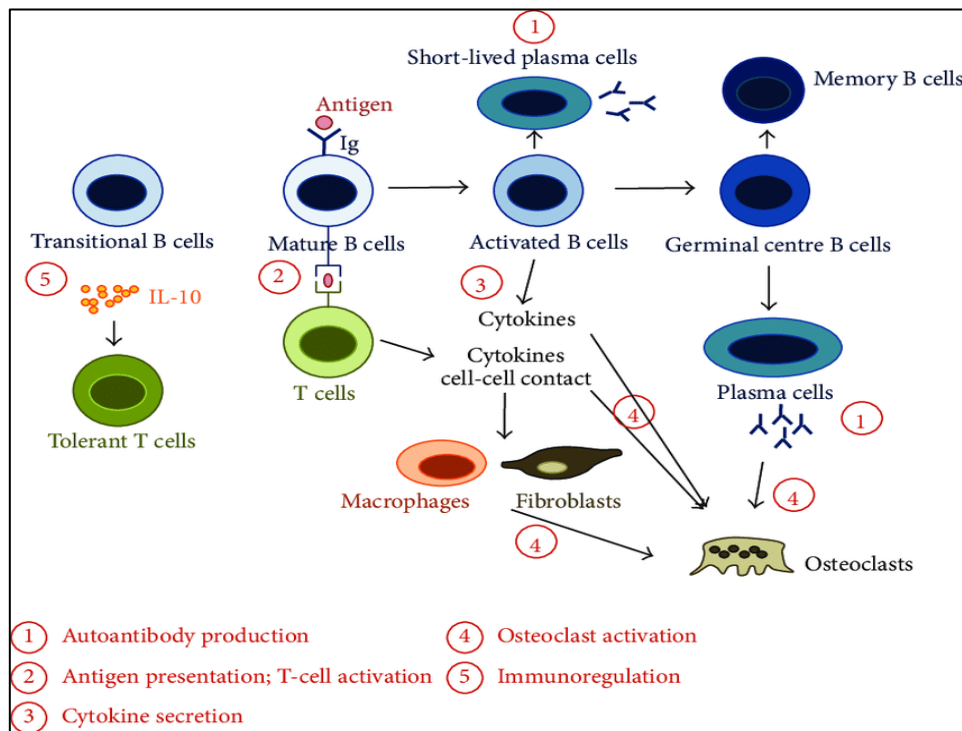


Figure 8 : Le lymphocyte B, cellule aux multiples facettes capable de production d'anticorps, présentation d'antigène, sécrétion cytokinique, d'action sur les ostéoclastes et d'immunorégulation (79).

3.2.3.3 Le couple monocyte/macrophage

Les monocytes sont des cellules dérivées de la moelle osseuse. Retrouvés dans le sang périphérique, leur taux s'avère être augmenté chez les patients atteints de PR.

Ils tiennent le rôle de CPA pour stimuler les cellules T (Th-1, Th-17, Treg) en fonctionnant tels des cellules dendritiques (nommés Mo-DCs, soit monocytes dérivés de cellules dendritiques). Ils induisent la différenciation en Th-17 via les cytokines IL-1 β , IL-6, IL-23 et la polarisation de la réponse Th-1 par l'IL-1 β , IL-5, IL-12.

Il y a un afflux continu de monocytes circulants vers la synoviale pour maintenir l'inflammation. Ils peuvent se différencier en macrophage dits de type M1 producteur de cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 et d'espèces réactives de l'oxygène car ils se trouvent dans un milieu où la réponse pro-inflammatoire Th-1, Th-17 les stimule (80). Les macrophages voient donc leur nombre augmenter, l'infiltration étant corrélée à la destruction articulaire. Ils sont producteurs de cytokines (TNF- α , IL-6, IL-1 β). Avec les monocytes, ce sont les producteurs principaux de TNF- α qui stimule l'inflammation et la résorption osseuse. Ils sécrètent des chimiokines qui attirent d'autres macrophages, des monocytes, des neutrophiles et bien d'autres cellules. Ils surexpriment le NF κ B, facteur de transcription majeur pro-inflammatoire. Ils jouent aussi le rôle de CPA pour les cellules de l'immunité adaptative (81).

Les monocytes circulants et les macrophages sont les précurseurs des ostéoclastes. Leur conversion est augmentée dans la maladie. RANK est en effet sur-exprimé (82) et interagit avec le RANKL des lymphocytes et des FLS. De plus, les macrophages expriment le

facteur de croissance M-CSF, tout ceci est en faveur de l'ostéoclastogenèse et donc de la résorption osseuse.

3.2.3.4 *Mastocytes*

Leur rôle est encore trouble dans la pathogenèse de la RA. Ces cellules résidentes présentent une hyperplasie directement due au micro environnement inflammatoire dans la synoviale. Ils semblent entrer en jeu dans l'inflammation tissulaire, l'activation fibroblastique et le remodelage tissulaire.

Les mastocytes seraient impliqués surtout dans la phase pré-clinique de la maladie. Dans certaines expériences, la déplétion de ces cellules au stade établi de la maladie n'affecte en rien le tableau clinique alors que leur déplétion dans les stades précoces se traduit en une amélioration notable de l'arthrite (83).

Ils augmentent la perméabilité vasculaire (histamine) et libèrent des chimiokines permettant le recrutement des cellules T, des monocytes et des neutrophiles (84). Ils produisent les cytokines nécessaires à l'activation des FLS. Ces FLS produisent des MMP, responsables de l'érosion du cartilage. Leur activation nécessite un clivage de la proenzyme, les mastocytes possèdent le matériel nécessaire avec une tryptase (85).

3.2.3.5 *Neutrophiles*

Les polynucléaires neutrophiles sont constitués de granulations contenant des molécules leur permettant d'exercer leur actions : molécules bactéricides, enzymes telles que la myéloperoxydase, des médiateurs de l'inflammation et des cytokines pro- ou anti-inflammatoires (86).

Les neutrophiles circulants sont recrutés dans le fluide synovial notamment grâce à l'IL-8 produite par les mastocytes. Phénomène de découverte plus récente, les neutrophiles seraient aussi une source d'auto-antigènes (des peptides citrullinés) qui stimuleraient ainsi le processus auto-immun de la maladie. En effet, les neutrophiles émettent dans la MEC des filaments constitués d'ADN et d'enzymes dont le rôle premier est de tuer les microorganismes. Ce système est appelé le neutrophile nuclear traps ou NET. Cependant, des enzymes de type PAD contenues dans le neutrophile modifient les peptides par citrullination, ce qui une fois libéré à l'extérieur, est la source de néo-épitope (87).

3.2.3.6 *Cellules NK*

Leur rôle reste encore à élucider tant elles peuvent avoir la faculté de promouvoir la maladie ou de moduler sa progression, via des interactions par contacts directs cellulaires ou par libération de cytokines. Elles pourraient contribuer à la pathogenèse de la maladie par la stimulation de l'ostéoclastogenèse (RANKL, M-CSF), l'activation des monocytes (contact cellulaire et cytokines), la costimulation des T et des B (CD86, CD40L) mais aussi réguler l'inflammation en exerçant son pouvoir de cytotoxicité envers les cellules T auto réactives, les

macrophages et les FLS, voir supprimer la différenciation des Th-17 par la libération d'IFN- γ . (88).

3.3 Formation du pannus synovial et destruction articulaire

L'angiogenèse ayant permis la formation de nouveaux vaisseaux, la néovascularisation a entraîné le recrutement d'un grand nombre de cellules activées ainsi que la libération de nombreux médiateurs de l'inflammation. L'interaction entre les différents composants recrutés et résidents (synoviocytes) est responsable de la synovite chronique. L'hyperplasie de la membrane, l'activation, la prolifération et la résistance des synoviocytes à l'apoptose entraîne la formation du pannus synovial. Les FLS détruisent donc le cartilage, l'os mis à nu est alors attaqué par les ostéoclastes.

3.3.1 Destruction du cartilage

Les FLS jouent un rôle majeur dans la destruction de l'articulation. L'activation des FLS peut être directement due aux cytokines de l'environnement (TNF- α et IL-6), le contact cellule/cellule et l'activation des TLR. Suite à cette activation, les cellules exercent une activité pro-inflammatoire par synthèse de cytokines, chimiokines, prostanoïdes et monoxyde d'azote (NO). Pendant l'inflammation ils présentent la capacité de migrer du tissu infecté au tissu sain (89), contribuant ainsi à répandre l'arthrite et la destruction. Ils envahissent la MEC et sécrètent des MMPs amenant à la destruction du cartilage des tissus osseux. Ce phénotype agressif est autonome car il persiste après prélèvement, leur phénotype ne dépend donc pas que des cytokines : il y a des modifications génétiques impliquées (8). Ils sécrètent par ailleurs le RANKL et ont donc un rôle direct dans l'ostéoclastogénèse. Ils produisent des chimiokines pour attirer d'autres cellules dont les monocytes.

3.3.2 Destruction de l'os

Les ostéoclastes sont des cellules géantes multinucléées dérivant des cellules hématopoïétiques. Elles sont bien connues pour leur capacité de résorption de l'os. Les cellules impliquées dans le processus de l'immunité innée et adaptative expriment RANKL, RANK, ou OPG. RANKL est un médiateur essentiel des ostéoclastes dans leur formation, leur fonctionnement et leur survie. Il est produit non seulement par les cellules de moelle osseuse et les ostéoblastes mais aussi par les cellules T et B. RANKL agit en liant son récepteur RANK qui est exprimé par les monocytes et les cellules dendritiques. L'ostéoprotégérine OPG est exprimée par les ostéoblastes matures et les cellules B. Elle inhibe l'ostéoclastogénèse induite par RANKL par un système de compétition (90,91) (*figure 9*).

Il est observé une augmentation de l'ostéoclastogénèse avec le recrutement des précurseurs des ostéoclastes qui augmentent (TNF- α) et leur différenciation permise par l'expression de RANKL et de M-CSF, favorisant la résorption osseuse. L'ostéof ormation est diminuée par la présence d'inhibiteurs de la différenciation des ostéoblastes (TNF- α encore) et la diminution de l'OPG.

Cet équilibre instable ostéoformation/ostéodégradation est alors rompu.

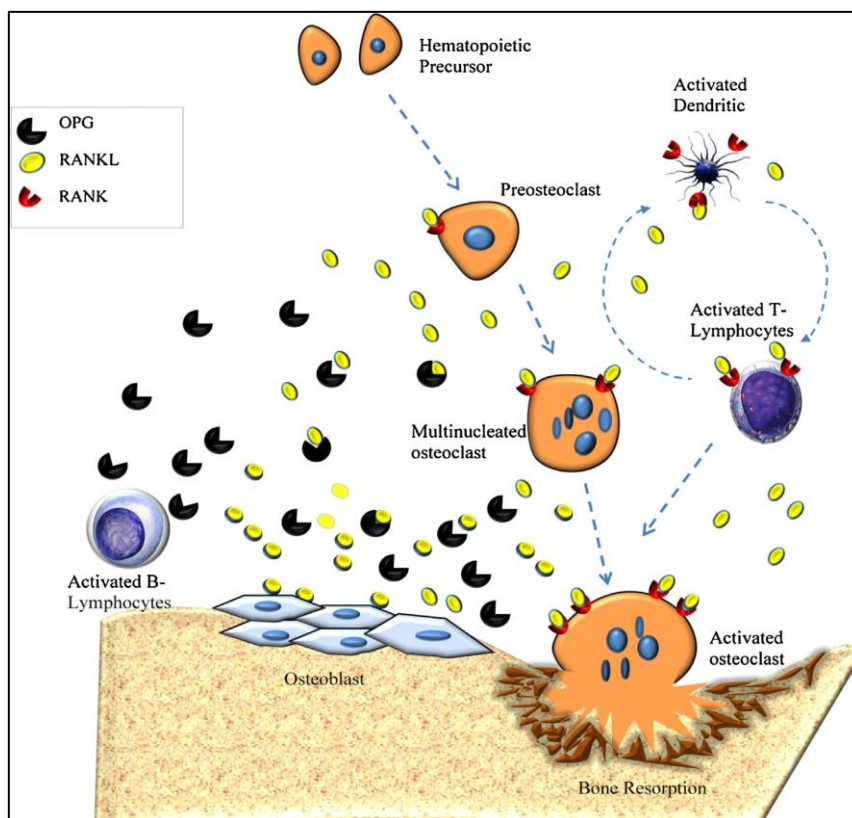


Figure 9 : L'ostéoclastogenèse se fait à partir de précurseur sous contrôle de la balance RANK-RANKL-OPG (92)

3.4 Réparation

Bien qu'insuffisante, l'organisme émet une réponse à cet ensemble d'agressions et une phase de réparation incomplète a lieu. Cette compensation semble faire intervenir l'IL-10, le TGF- β qui contrôlent notamment l'activation, la différenciation et la prolifération des cellules T (93). Il est aussi noté l'intervention du tissu inhibitor of metalloprotease (TIMP) qui va agir en inhibant les différentes MMP produites par les cellules inflammatoire (94).

4 TABLEAU(X) CLINIQUE(S) DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

4.1 La PR débutante

Il faut la diagnostiquer le plus rapidement possible car les traitements ont alors le plus de chances d'être efficaces. Il n'existe cependant pas de déformation ou de lésion radiologique visible à ce stade.

Il faut rechercher une arthrite ou synovite c'est à dire un gonflement articulaire lié à un épaissement synovial ou alors avec un épanchement articulaire.

Plusieurs tableaux cliniques sont possibles au diagnostic :

- **La polyarthrite bilatérale, symétrique et nue** : 70% des cas.

Elle touche les poignets et/ou articulations métacarpo-phalangiennes ou interphalangiennes proximales avec absence de signes axiaux ou extra-articulaires. Les atteintes sont symétriques et fixes et les manifestations douloureuses sont de rythme inflammatoire, (réveil nocturne et dérouillage matinal supérieur à 30 minutes) (*tableau 1*)

Signes cliniques	Consultation spécialiste devant
<ul style="list-style-type: none"> - Synovite à la palpation - Doigt à aspect de fuseau - Poignet tuméfié voire ténosynovite - Métatarsalgies bilatérales le matin - Douleurs à la compression latérale 	<ul style="list-style-type: none"> - Au moins 3 articulations gonflées - Douleur à la compression latérale des articulations métatarso et métacarpo phalangiennes - Raideur matinale supérieure à 30 min

Tableau 1: Signes cliniques principaux en faveur d'une polyarthrite rhumatoïde (95)

- **La PR aigue fébrile** représente 10-15% des cas au diagnostic avec une altération de l'état général et une fièvre supérieure à 38,5°C.

Rarement : atteinte rhizomélique, mono-arthrite du poignet/genou/ténosynovite isolée, rhumatisme intermittent avec poussée monoarticulaire d'évolution spontanément régressive.

4.2 L'évolution

Une fois installée, la maladie prend de l'ampleur et touche d'autres articulations durant des poussées évolutives au cours desquelles les articulations vont s'éroder. Se retrouve le schéma classique des maladies auto-immunes avec des cycles de poussées-rémissions durant lesquels le handicap progresse. Les deux premières années sont les plus marquées par la progression des atteintes articulaires. Les patients non traités vont voir leur handicap progresser de façon croissante les amenant dans la plupart des cas à une incapacité à travailler.

Il existe des formes sévères d'emblée (à manifestation viscérale) représentant 10 à 20 % des PR, elles demeurent sévères intermédiaires pour la majorité et quelques bénignes avec peu ou pas de gêne fonctionnel, de lésions et de déformation.

5 CRITERES ET OUTILS D'AIDE AU DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde reposera sur plusieurs versants, il sera évoqué sur la clinique et confirmé par les examens radiologiques et biologiques.

5.1 Diagnostic clinique

Diagnostic clinique des **manifestations articulaires** (figure 10) : elles touchent les mains, les pieds, les épaules et les coudes, le rachis cervical et une coxite rhumatoïde possible aggravera le pronostic fonctionnel. La ténosynovite est constante en phase d'état.

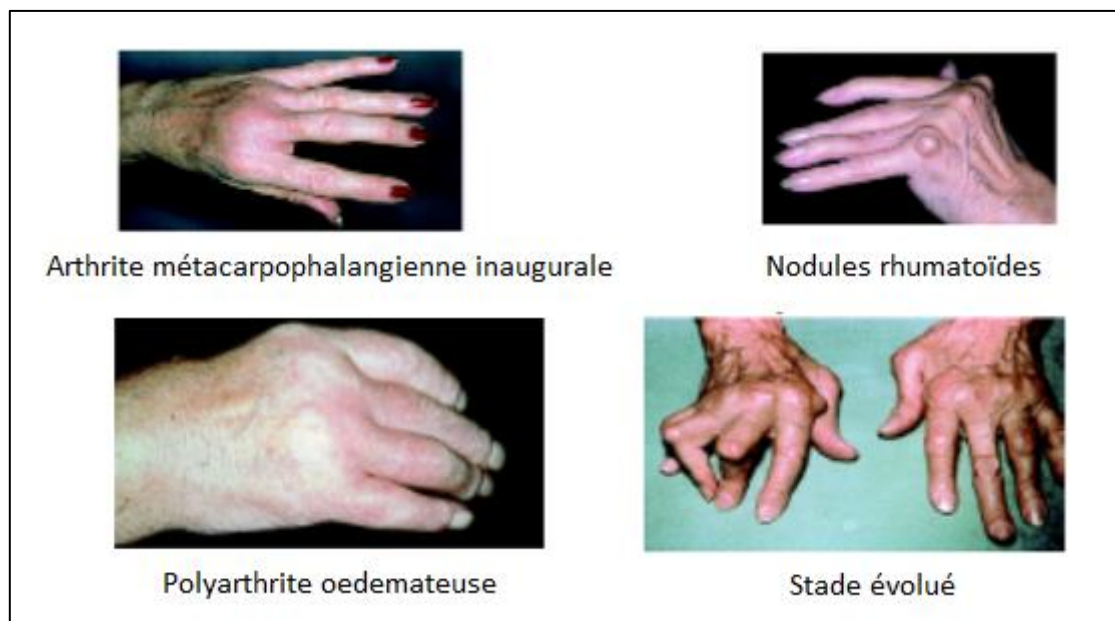


Figure 10 : Atteintes caractéristiques des articulations des mains (95)

Clinique des **manifestations extra-articulaires**, visibles à la phase d'état lors la maladie rhumatoïde. Ces manifestations traduisent alors le caractère systémique de la MR.

- Altération de l'état général (fébricule, asthénie, amaigrissement),
- Nodosités sous cutanées ou nodules rhumatoïdes, pouvant exister en viscéral mais cela reste rare (pulmonaire, cardiovasculaire, valves...),
- Adénopathies superficielles,
- Vascularite rhumatoïde (nécrose, ulcères profond dits à l'emporte-pièce voire une neuropathie périphérique signe d'une vascularite sévère à traiter d'urgence),
- Syndrome sec,
- Atteinte cardiaque : atteinte des trois tuniques péricarde, myocarde, endocarde
- Atteinte pulmonaire qui sera favorisée par les traitements immunosuppresseurs. Pleurésie, fibrose, nodule...
- Atteinte rénale,
- Atteinte oculaire rare,
- Hématologique (anémie notamment).

Selon les critères EULAR et les actualisations de la sociétés française de rhumatologie (96), les trois critères cliniques majeurs pour évoquer le diagnostic de la PR seront la présence de signes cliniques caractéristiques comme le gonflement articulaire, la raideur matinale durant plus de 30 minutes et la douleur à la pression transverse des mains ou des avant-pieds (dit squeeze test). L'actualisation des recommandations insiste sur la confirmation précoce de ce diagnostic par un rhumatologue, à savoir sous un délai de six semaines après de le début des symptômes, délai jugé optimal en termes de pronostic de la maladie (97).

5.2 Diagnostic radiologique

Ce diagnostic reposera aussi sur les résultats d'imagerie (*figure 11*) obtenus par radiographie standard et échographie voire IRM des mains, des poignets, des pieds. Il faut rechercher des signes d'érosions caractéristiques qui sont rares au début de la pathologie mais de mauvais pronostic. Ces images serviront de référence pour la surveillance ultérieure.

Les signes radiologiques n'apparaissent qu'à 6 mois voire 1 an d'évolution de la pathologie. Ainsi, l'absence de signes radiologiques n'élimine pas le diagnostic de la PR, il faut réitérer ces examens de manière systématique et régulière.

Le trio érosion/géode/pincement traduit la destruction articulaire et signe donc le pronostic de la PR.

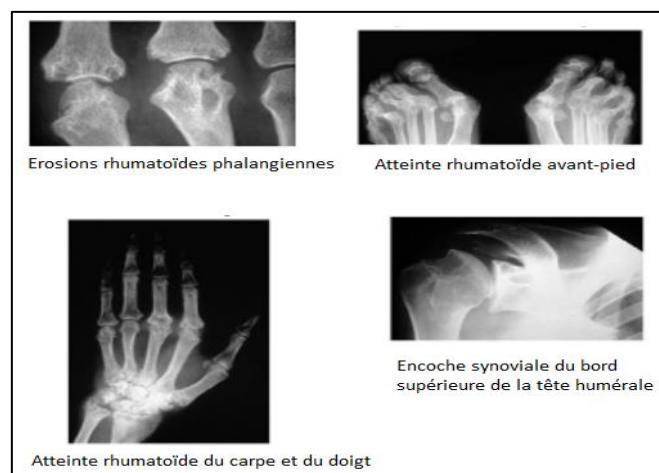


Figure 11 : Résultats d'imagerie typique de la polyarthrite rhumatoïde

5.3 Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique complète la clinique et l'imagerie avec les recherches biologiques usuelles, à savoir, la NFS, la VS, la CRP, le bilan hépatique (ASAT, ALAT, γ -GT, phosphatase alcaline) et enfin la fonction rénale avec un bilan créatinine et bandelette urinaire (protéinurie, hématurie). L'examen du liquide synovial par ponction de l'épanchement intra-articulaire recherchera la bactériologie, cytologie, et des microcristaux. Le liquide est inflammatoire, non spécifique, riche en cellule (PNN) ou à prédominance lymphocytaire.

Concernant le cas particulier des auto-anticorps, la recherche par ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) (*figure 12*) ou néphélémétrie laser du FR sera positive dans 60% des cas de PR débutante, dans ce cas cela sera de mauvais pronostic. Cependant avec une spécificité de 75 à 85% et une sensibilité de 70 à 80% sa présence ou son absence sera insuffisante pour affirmer le diagnostic. Des patients sans FR peuvent en effet avoir des formes de PR très agressives, mais sa présence peut aussi entraîner des complications extra-articulaires comme nous l'avons vu précédemment. Le dosage des ACPA est plus spécifique que celui du FR avec une spécificité de 95%. Il est prédictif d'une maladie persistante et érosive. Il est également retrouvé des AC anti-nucléaires (SSA et SSB) de l'ordre de 15-30%, sans spécificité.

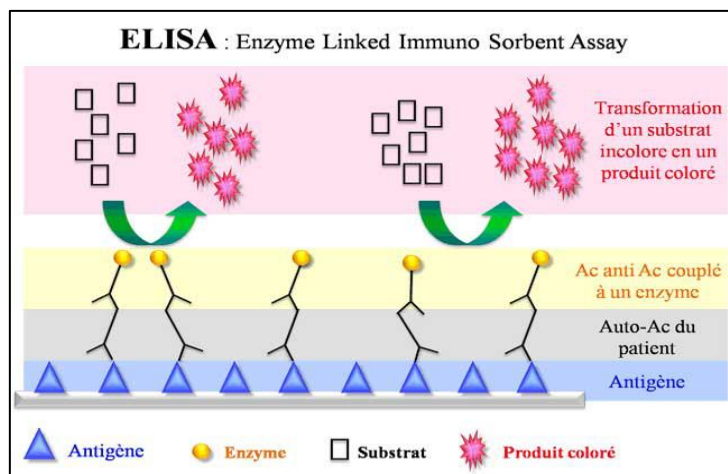


Figure 12 : Recherche des auto-AC du patient par la technique ELISA Enzyme linked Immuno Sorbent Essay

Après avoir confirmé une synovite et éliminé les autres diagnostics possibles, les critères clinico-biologiques américains et européens (ACR/EULAR) seront les plus utilisés (*tableau 2 et figure 13*)

Examens biologiques indispensables au diagnostic
Vitesse de sédimentation et protéine-C-réactive
Hémogramme
Transaminases
Créatinémie et bandelettes urinaires
Facteur rhumatoïde et anticorps anti-peptides citrullinés
AC antinucléaire
Sérologie virale : hépatite B et C

Tableau 2: Examens biologiques indispensables au diagnostic de la PR (98)

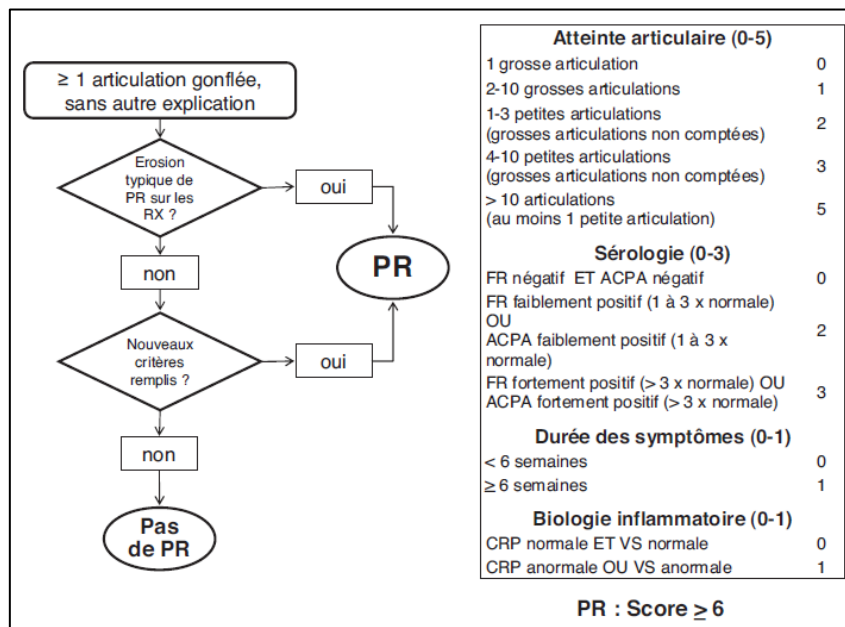


Figure 13 : Les critères américains et européens ACR/EULAR pour le diagnostic de la PR (98)

6 ÉVOLUTION DE LA MALADIE ET SUIVI DU PATIENT

L'espérance de vie des patients se voit diminuée de 5 à 10 ans. On parle de maladie grave handicapante et à décès prématuré. Les causes sont cardiovasculaires, infectieuses, néoplasiques avec lymphomes malins non hodgkiniens, causes iatrogènes (AINS, corticothérapie) et spécifiques type vascularites, amylose AA, atteintes neurologiques...

Nous pouvons citer les facteurs de mauvais pronostiques (99) tels que :

- Le nombre d'articulations douloureuses et gonflées,
- L'intensité du syndrome inflammatoire (évalué selon la VS, la CRP),
- La présence du facteur rhumatoïde,
- La présence d'ACPA,
- La présence d'érosions en imagerie,
- Le score du Disease Activity Score DAS 28 > 3,2 : : il s'agit d'un indice mesurant l'activité de la PR en se basant sur 28 articulation (100),
- Le score Health Assesment Questionnaire HAQ > 0,5 : questionnaire faisant le bilan du retentissement fonctionnel (101).

Une rémission clinique de la maladie peut avoir lieu, surtout au début de la pathologie, elle peut durer des mois voire des années mais peut cacher une nouvelle poussée pouvant survenir à tout moment.

Le suivi du patient se doit d'être régulier, au début mensuel puis semestriel puis annuel selon la réponse au traitement. L'adaptation du traitement doit être rapide et dépendra non seulement de la réponse au traitement mais aussi de sa tolérance.

Les professionnels impliqués évalueront l'activité de la pathologie(99), tous les trois à 6 mois en cas de maladie stabilisée ou tous les mois en cas de poussées ou de modifications du traitement de fond, en se basant sur les critères suivants :

- Le nombre d'articulations gonflées et douloureuses,
- L'utilisation de l'échelle visuelle analogique EVA pour la douleur, la durée de la raideur matinale et intensité de la douleur,
- L'appréciation globale de l'activité par le médecin,
- Les paramètres biologiques de l'inflammation : VS et CRP,
- Le calcul du DAS 28.

7 LA PRISE EN CHARGE DE LA PATHOLOGIE

Cette pathologie nécessite une prise en charge multidisciplinaire et reposera sur une décision médicale partagée. Le généraliste orientera vers le rhumatologue qui posera le diagnostic définitif et lancera la prise en charge, le généraliste jouera alors un rôle au niveau du suivi. Cette prise en charge sollicite un grand nombre de disciplines selon l'évolution de la maladie pouvant nécessiter des avis de chirurgiens, d'orthopédistes, de kinésithérapeutes et d'ergothérapeutes. Un versant psychosocial est aussi essentiel avec l'implication active du patient nécessaire. L'éducation thérapeutique de ce dernier sera au cœur de la prise en charge.

7.1 Une prise en charge globale et pluridisciplinaire

La prise en charge du patient nécessite son adhésion au protocole de soin, ceci afin d'assurer son observance mais aussi une persistance dans sa prise en charge. Le patient sera placé au cœur de la prise en charge. La PR est une maladie lourde en conséquence, psychologiquement difficile à intégrer tant les conséquences physiques au long terme sont néfastes. Un suivi psychologique rapproché est donc indispensable.

Tout doit être mis en place pour prendre en charge le patient de manière complète avec l'intervention de plusieurs professionnels de santé. Le risque cardiovasculaire sera particulièrement surveillé par le rhumatologue qui indiquera si besoin un cardiologue au patient. Pour gérer les problèmes liés à la destruction des articulations, le suivi par un masseur-kinésithérapeute, un podologue, un ergothérapeute voire un chirurgien orthopédique est nécessaire. Un suivi nutritionnel permettra aussi la mise en place d'une bonne hygiène de vie qui passera par ailleurs par la diminution et l'arrêt du tabac. Un suivi dentaire est nécessaire pour limiter le risque d'infection et aussi en raison du lien qui existe aujourd'hui entre la parodontite et la PR. Le carnet de vaccination devra être suivi à la lettre

7.2 Traitement médicamenteux

7.2.1 Mise en place du traitement de la crise : la prise en charge de la douleur

La prise en charge de la douleur conditionnera le quotidien des patients et la vision globale que celui-ci aura de sa maladie.

En période de poussée, le repos est obligatoire. La rééducation par un kinésithérapeute jouera un rôle crucial avec une prise en charge douce pendant la poussée pour réduire l'inflammation articulaire et plus active en période de rémission pour solliciter les muscles. Des orthèses posturales dites « orthèse de repos » à porter la nuit peuvent être utilisées pour limiter la déformation articulaire. Les traitements symptomatiques utilisés seront des antalgiques de niveau 1 ou de niveau 2 (tableau 3). Les corticoïdes seront utilisés en alternative ou en complément à une posologie inférieure à 10 mg/j d'équivalent prednisone (tableau 4). Enfin, la ponction évacuatrice/infiltration a effet local intéressant.

Paliers de traitement de la douleur selon l'OMS	PALIER 1 <i>Antalgiques non morphiniques</i>	PALIER 2 <i>Opioides faibles</i>
Indications	Douleurs faibles à modérées	Douleurs modérées à sévères ou échec du palier 1
Principe actif	Paracétamol Aspirine AINS Néfopam	Codéine Tramadol

Tableau 3: les deux premiers paliers de traitement de la douleur utilisables dans la PR (102)

Glucocorticoïdes	Effet anti-inflammatoire	Effet minéralocorticoïde	Activité anti-inflammatoire équivalente en milligrammes
Hydrocortisone (référence)	1	1	20
Prednisone (prodrogue de la prednisolone)	4	0,8	5
Prednisolone	4	0,8	5
Méthylprednisolone	5	0,5	4
Triamcinolone	5	0	4
Bétaméthasone	25-30	0	0,75
Dexaméthasone	25-30	0	0,75

Tableau 4: Equivalence des effets entre les différents glucocorticoïdes (103)

7.2.2 Mise en place du traitement de fond : réduire l'activité de la maladie (figure 23)

Ces traitements sont efficaces sur les signes cliniques, biologiques et radiologiques. Ils ont pour but de diminuer la durée, l'intensité et la fréquence des poussées pour obtenir une rémission clinique.

Plus la mise en place d'un traitement de fond sera précoce, meilleur sera le pronostic clinique et radiographique. Les trois premiers mois d'évolution de la maladie sont considérés comme une fenêtre d'opportunité thérapeutique durant laquelle la maladie répond le mieux au traitement (104,105). L'objectif à atteindre est la rémission clinique soit l'absence de signes et symptômes cliniques d'inflammation. Un faible niveau d'activité de la maladie sera toléré en cas de PR évoluée (96,106). Pour évaluer cette activité, l'équipe médicale utilise des indices d'activité tels que le DAS 28 (98,100) (tableau 5).

DAS 28	NIVEAU D'ACTIVITE DE LA MALADIE
DAS 28 < 2,6	Rémission
2,6 < DAS 28 < 3,2	Faible
3,2 < DAS 28 < 5,1	Modéré
> 5,1	Elevé

Tableau 5: Signification des niveaux de DAS 28 calculés pour l'évaluation de l'activité maladie (107)

Nous pouvons aussi citer les critères ACR (American College of Rheumatology) (108), encore utilisés dans les études cliniques pour évaluer la réponse thérapeutique et donc l'activité de la maladie. Il existe l'ACR 20, 50 et 70 caractérisant respectivement l'amélioration de 20, 50 ou 70% du nombre d'articulations douloureuses, du nombre de synovites, et d'au moins trois des 5 critères suivants :

- L'évaluation de la douleur par le patient,
- L'évaluation globale du patient sur sa maladie,
- L'évaluation de la douleur par le praticien,
- L'auto-évaluation du handicap fonctionnel par des questionnaires type HAQ,
- Les mesures des marqueurs de l'inflammation (VS, CRP).

Un suivi rapproché de 1 à 3 mois est nécessaire pour évaluer l'effet du traitement. En l'absence d'évolution, de réponse au traitement sous trois mois ou en cas d'objectif non atteint en six mois, le traitement sera changé. L'objectif de ce suivi serré « tight control » étant un meilleur contrôle de la maladie, de diminuer le recours à la chirurgie (109), de réduire la mortalité et la morbidité cardiovasculaire(110).

L'amélioration sous traitement de la pathologie pourra s'évaluer par une évolution du DAS 28 de 1,2 point ou le passage d'une activité élevée à modérée par exemple. Ainsi le DAS 28 est constamment réévalué.

L'absence de progression sur les radiographies des mains et pieds sera étudiée tous les 6 à 12 mois, puis tous les ans pendant 3 à 5 ans ou à chaque changement de thérapie (98)

Avant toute chose il convient de différencier les types de médicaments utilisables, appelés **Disease Modifying Anti-rheumatic Drug (DMARD)** :

- Traitement de fond conventionnel synthétique (**csDMARD**) : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine.
- Traitement de fond biologique (**bDMARD**) : anti TNF- α , abatacept, tocilizumab, rituximab,
- Traitement de fond synthétique ciblé (**tsDMARD**) : tofacitinib et baricitinib.

La PR étant une maladie chronique et évolutive, sa prise en charge médicamenteuse va se faire par étape. Deux lignes de traitements sont possibles, avec à chaque étape plusieurs médicaments utilisables (*tableau 6*)

Suite à l'initiation du traitement dit de « première ligne » l'efficacité et la tolérance seront évaluées tous les trois mois puis l'objectif thérapeutique tous les six mois. Différents résultats sont possibles :

- Amélioration significative de la pathologie à 3 mois et atteinte de l'objectif à 6 mois : le traitement initié est poursuivi
- Absence d'amélioration significative de la pathologie à 3 mois et objectif non atteint à 6 mois : modification du traitement avec passage en « deuxième ligne »

En cas de passage en « deuxième ligne » de traitement, celui-ci sera de réévalué de la même manière à 3 et 6 mois et le même raisonnement s'appliquera alors :

- Amélioration significative de la pathologie à 3 mois et atteinte de l'objectif à 6 mois : le traitement de deuxième ligne est poursuivi
- Absence d'amélioration significative de la pathologie à 3 mois et objectif non atteint à 6 mois : modification du traitement au sein de la deuxième ligne consistant au changement de thérapie ciblée

Dans cette partie, les modalités d'utilisation des traitements seront énoncées. Pour des raisons de clarté dans la rédaction et la lecture de ce travail, les caractéristiques principales (mécanisme d'action, effets indésirables, contre-indications et interactions) sont présentées en annexe (1 à 3) sous forme de tableau.

Médicaments utilisables dans la PR			
1 ^{ère} ligne de traitement	« csDMARD »	Méthotrexate (MTX) Léflunomide (LEF) Sulfasalazine (SSZ) Associé ou non à des Corticoïdes	
2 ^{ème} ligne de traitement	« csDMARD »	Changement au sein de cette catégorie, ou association (associé ou non à des corticoïdes)	
	« bDMARDs »	Ajout à un csDMARD d'une thérapie ciblée, au choix :	
		Anti-TNF- α	Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab.
		Inhibiteur costimulation des LT	Abatacept
		Anti-IL-6R	Tocilizumab
		Anti-CD20	Rituximab
	« tsDMARD »	Ajout à un csDMARD d'une thérapie ciblée, au choix :	
	Inhibiteur de JAK	Tofacitinib Baricitinib	

Tableau 6: Médicaments utilisables dans le traitement de la PR

7.2.2.1 Première ligne de prise en charge : Stratégies thérapeutiques dans la PR débutante

L'initiation du traitement de première ligne va dépendre des contre-indications éventuelles, propres au patient. Comme nous l'avons vu précédemment, le choix se fera au sein de la catégorie de médicaments appelés « csDMARD » à savoir le méthotrexate (MTX), le léflunomide (LEF) ou la Sulfasalazine (SSZ) (tableau 7) (Annexe 1 tableau 18).

Le MTX est toujours le gold standard dans la prise en charge de la PR, il peut s'utiliser seul ou en association aux autres lignes thérapeutiques, en l'absence de contre-indication, selon des critères d'efficacité, de tolérance et de coût. Il sera toujours accompagné d'acide folique pour contrer les effets indésirables et ce à au moins 10 mg /semaine 24 à 48H après la prise du MTX. En cas de contre-indications il sera possible d'utiliser au choix le léflunomide ou la sulfasalazine. Cette dernière étant le dernier médicament utilisable en cas de grossesse ou d'absence de contraception. Dans l'attente de l'efficacité thérapeutique du traitement de fond, et dans le cadre de la poussée, une corticothérapie peut être mise en place en association avec les csDMARDs La corticothérapie étant supérieure à 10 jours, cela nécessite un arrêt progressif pour éviter le phénomène de rebond et une insuffisance corticosurrénalienne aiguë dit aussi accident de sevrage.

Le choix du traitement le plus adapté appartient donc au clinicien après évaluation de la balance bénéfique/risque selon le terrain, la tolérance du patient, ses capacités et les effets indésirables possibles. L'un de ces trois traitements de fond sera testé. La réponse sera jugée à trois mois ainsi que l'objectif thérapeutique sous six mois. Si tous les critères sont atteints, le

traitement sera poursuivi (avec réévaluation du DAS 28 régulière). Si ce n'est pas le cas, il conviendra de passer en deuxième ligne de traitement

Première ligne de traitement dans la PR		
« csDMARD »	Méthotrexate (MTX) PO : Imeth [®] , Novatrex [®] Inj : Metoject [®]	Initiation : 10mg/semaine prise unique Paliers d'augmentations 5mg toutes les 1-4 semaines Traitement de fond : 0,3mg/kg/semaine soit 25 à 30mg/semaine
	Léflunomide (LEF) Arava [®]	PO : Initiation : dose de charge 100 mg/j sur 3 jours Traitement de fond : 20 mg/jour.
	Sulfasalazine (SSZ) Salazopyrine [®]	PO : Initiation : 1g/jour Paliers d'augmentation de 500 mg/semaine Traitement de fond : 2 à 3 g/j en deux ou trois prises
	+/- corticoïdes	« Casser la crise » : bolus cortisonique entre 500mg et 1g de méthylprednisolone par jour sur 3 jours En association <10 mg/j d'équivalent prednisone (tableau 4)

Tableau 7: Première ligne de traitement dans la PR

7.2.2.2 Deuxième ligne de prise en charge : Stratégies thérapeutiques dans la PR en insuffisance de réponse aux traitements de première ligne

En cas d'échec thérapeutique, après évaluation sous trois et six mois, lié à une intolérance ou une inefficacité d'une des trois possibilités citées précédemment, le passage en deuxième ligne de traitement se fait par évaluation de facteurs prédictif de sévérité (tableau 8) de la pathologie. Cette phase consiste en l'optimisation du traitement.

Facteurs de mauvais pronostic de la PR
<ul style="list-style-type: none"> • Activité clinique et/ou biologique élevée (érosions précoce, nombre d'articulations gonflées, ACPA et FR et VS et CRP élevée,) <ul style="list-style-type: none"> • Activité modérée à forte malgré csDMARD • Echec de deux traitements par csDMARDS

Tableau 8: Facteurs de mauvais pronostic de la PR (111)

En cas de bon pronostic il conviendra de tester la combinaison des traitements de fond synthétiques csDMARDs disponibles (MTX, Sulfasalazine, Léflunomide) ou d'effectuer une rotation à un autre traitement de synthèse(98).

Deuxième possibilité, en cas de mauvais pronostic, c'est à dire, si au moins un de ces facteurs est présent, il convient alors d'ajouter un des traitements biologiques décrits ci-dessous (tableau 9) (annexe 2 tableau 19, annexe 3 tableau 20).

2^{ème} ligne de traitement dans la PR			
« csDMARD »	Changement au sein de cette catégorie, ou association (associé ou non à des corticoïdes)		
« bDMARDs »	Ajout à un csDMARD d'une thérapie ciblée, au choix :		
	Anti-TNF- α	Infliximab Remicade® Inflectra® Remsima®	IV : Dose maximale : 7,5 mg/kg/perfusion cycles à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines
		Etanercept Enbrel®	SC : 25 mg, 2/S ou 50 mg, 1/S
		Adalimumab Humira®	SC : 40mg tous les 15 jours
		Certolizumab Cimzia®	SC : 400 mg S0, S2, S4 puis 200mg/2 semaines
		Golimumab Simponi®	SC : 50mg 1/mois ou 100mg 1/mois si non répondeur
	Inhibiteur costimulation des LT	Abatacept Orencia®	IV : JO, J14, J28 : 10mg/kg durant 30minutes Cycle de 4 semaines
	Anti-IL-6R	Tocilizumab Roectemra®	IV : 8mg/kg toutes les 4 semaines SC : 162 mg/semaine
Anti-CD20	Rituximab Mabthera®	IV : 1G par semaine en perfusion Deuxième cycle sous 24 semaines	
« tsDMARD »	Ajout à un csDMARD d'une thérapie ciblée, au choix :		
	Inhibiteur de JAK	Tofacitinib Xeljanz®	PO : 5mg deux /jour
		Baricitinib Olumiant®	PO : 4mg 1/J

Tableau 9: Deuxième ligne de traitement dans la PR

Ces biomédicaments « bDMARDs » ont une efficacité symptomatique et structurale chez les patients atteints de PR résistante au MTX. Il n'y a pour le moment pas de traitement préféré à la vue de leur similarité d'efficacité, de tolérance et de l'absence de facteurs prédictifs de réponse. Cependant, en pratique, un anti TNF est utilisé car l'expérience clinique de 15 ans et l'excellente efficacité connue en fait une valeur sûre. Le Rituximab n'a pas d'AMM en 1^{ère} ligne des biomédicaments. Ils seront toujours utilisés en association avec le MTX. Le médicament seul par rapport au MTX seul n'a pas d'efficacité clinique supérieure mais l'association d'un antiTNF à du MTX à plus de 10 mg/s améliore celle-ci. Cette association permet aussi d'améliorer le maintien thérapeutique. Pour le Tocilizumab, il est

noté une supériorité en monothérapie par rapport au MTX. A 6 mois une même efficacité mais à un an de traitement l'association redevient supérieure.

Les tsDMARDs (Tofacitinib et Baricitinib) sont d'apparition récente et à utiliser en association au méthotrexate, ou en monothérapie en cas d'intolérance à celui-ci. La prise par voie orale est un vrai plus concernant la qualité de vie du patient.

Il est à noter que l'Humira ® est le seul médicament envisageable chez la femme enceinte.

Le traitement sera évalué et la réponse sera jugée à trois mois ainsi que l'objectif thérapeutique sous six mois. Si tous les critères sont atteints, le traitement sera poursuivi (avec réévaluation du DAS 28 régulière) si ce n'est pas le cas, il faudra passer à l'étape suivante :

7.2.2.3 Stratégie thérapeutique dans la PR en insuffisance de réponse à une biothérapie.

En cas d'échec thérapeutique, après évaluation sous 3 et 6 mois, lié à une intolérance ou une inefficacité d'une des possibilités citées précédemment, la prise en charge se fait par changement du traitement bDMARD ou tsDMARD choisi par un deuxième anti-TNF- α ou par une autre des biothérapies possibles.

Au sein des anti-TNF- α il est possible de passer d'un anti-TNF- α à un autre en cas d'inefficacité. Cependant cela dépend du type d'échec thérapeutique, selon s'il s'agit d'un échec primaire ou d'un échappement secondaire, la réussite ne sera pas la même. De nouveau, le traitement sera évalué et la réponse sera jugée à 3 mois ainsi que l'objectif thérapeutique sous 6 mois.

7.2.3 Comment gérer la rémission de la pathologie

La rémission persistante est définie comme le « maintien de la rémission sur une période de 3 à 6 mois »

Deux recommandations de la Sociétés Française de Rhumatologie ont été mises à jour en 2018. Il est désormais recommandé « d'envisager une décroissance de la thérapeutique ciblée (bDMARD ou tsDMARD) en cas de rémission persistante et SANS corticoïde ». La priorité sera donnée à la décroissance puis à l'arrêt de la corticothérapie de manière progressive. Pour le cas des patients sans thérapeutique ciblée et sans corticoïdes, « une réduction progressive des traitements de fond conventionnels synthétiques peut être envisagée »

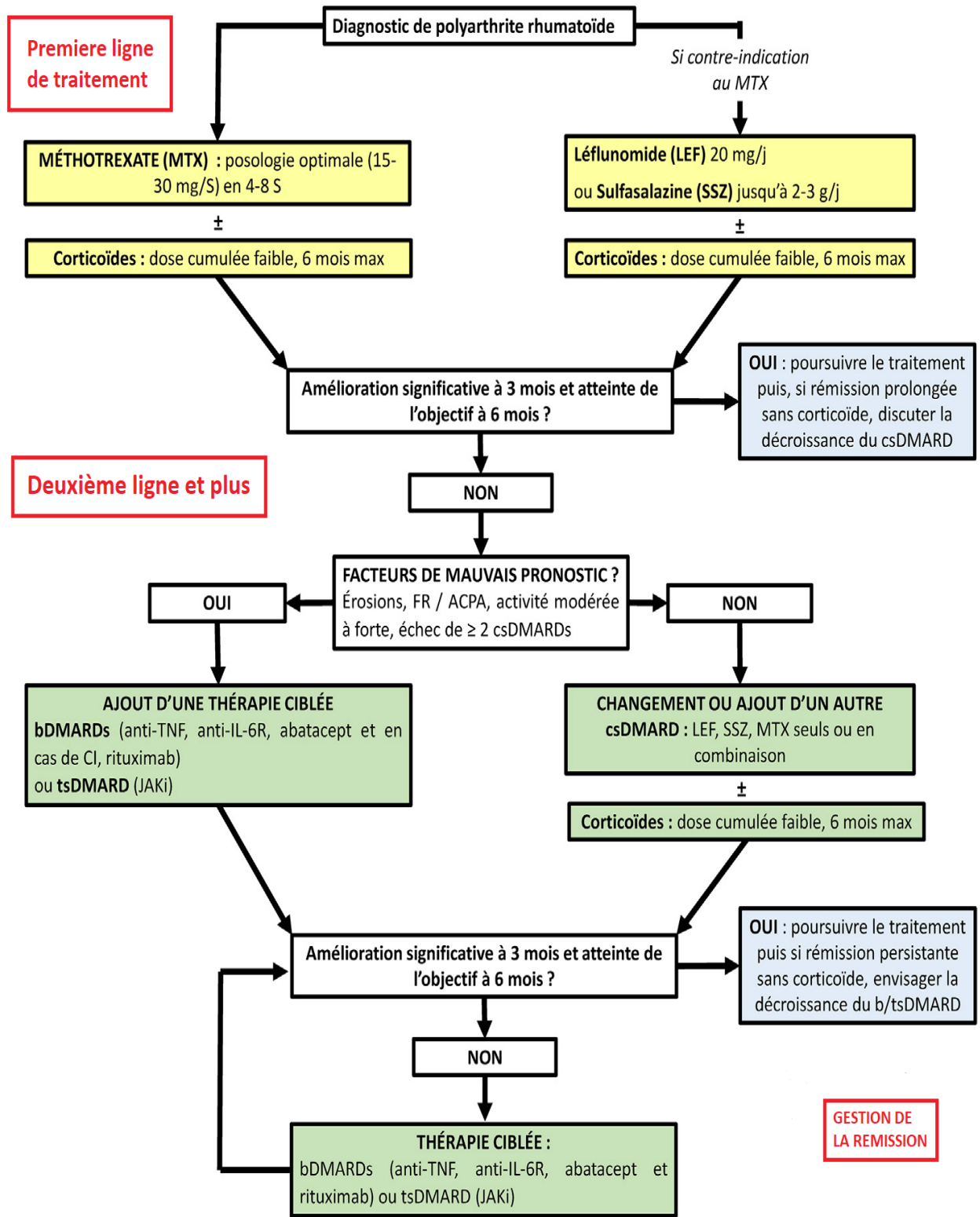


Figure 14 : Recommandation de la Société Française de Rhumatologie dans la prise en charge de la PR mises à jour en 2018

CHAPITRE DEUX : L'UTILISATION D'UNE
MEDECINE COMPLEMENTAIRE ET
ALTERNATIVE DANS LA PRISE EN CHARGE
DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

1 LES MEDECINES COMPLEMENTAIRES ET ALTERNATIVES

Les médecines complémentaires ou alternatives (CAM) correspondent à l'utilisation de thérapies non conventionnelles en parallèle d'un traitement traditionnel (complémentaires) ou en remplacement de ces traitements traditionnels (alternative). L'Organisation Mondiale de la Santé les définit comme un ensemble de pratiques liées aux soins de santé qui ne font pas partie de la tradition propre d'un pays ou de la définition entendue de médecine conventionnelle et ne sont pas intégrées dans le système de santé dominant du pays (112).

Elles regroupent un ensemble de thérapies très dans l'air du temps et très hétérogènes dont voici une liste non exhaustive : la phytothérapie, l'aromathérapie, la gemmothérapie, la médecine chinoise traditionnelle, la naturopathie, la lithothérapie, l'homéopathie, mais aussi l'acupuncture, la méditation, la sophrologie et la réflexologie, le yoga entre autres (113).

Ces thérapies, pour certaines utilisées depuis des millénaires dans des zones telles que la Chine et l'Inde connaissent un essor certain depuis une vingtaine d'années en France et dans le monde entier. Il est difficile d'évaluer la prévalence mondiale de leur utilisation mais nous pouvons citer des chiffres datant de 2012 avec 4 personnes sur 10 utilisatrices d'une médecine complémentaire en Angleterre (114) et 34% de patients atteints de pathologies d'ordre rhumatologique aux Etats-Unis en 2003 selon l'American College of Rheumatology (115).

Les raisons de cette évolution sont nombreuses et jouent chacune leur rôle dans l'augmentation des consultations et ventes de produits associés à ces CAM. Cela peut être de la curiosité simple pour de nouvelles « tendances » ou s'inscrivant aussi dans une préoccupation générale d'un retour aux sources de la vie quotidienne, d'écologie, et de proximité de la production. Une crainte et une perte de confiance certaine du grand public s'est aussi développée pour l'industrie pharmaceutique et la médecine dite occidentale suite à certains scandales, ce qui n'a fait que favoriser ce virage vers une médecine considérée plus naturelle.

Une des résultantes de cette augmentation de l'utilisation des CAM est la crainte des professionnels de santé de voir des patients arrêter leur traitement conventionnel, ne pas être pris en charge ou alors avoir un retard voire une absence de diagnostic. Certaines pratiques ne sont pas dénuées de danger, et ce même pour les plus naturelles car en effet, comme le disait le médecin et philosophe suisse Paracelse « *Alle Ding sind Gift, und nichts ohn Gift ; allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist* » soit « Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison ».

De plus, au-delà du risque propre possible de la thérapie utilisée, il y a aussi une possibilité d'interaction avec des traitements plus conventionnels non négligeable.

Ceci étant posé, ce travail cherche à explorer une infime partie de ces CAM à savoir l'usage des plantes médicinales dans la prise en charge du patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. L'utilisation des plantes se retrouve dans la phytothérapie, l'aromathérapie, la gemmothérapie... et repose sur un savoir, lié à l'expérimentation, vieux de plusieurs millénaires. Aujourd'hui les nouvelles prouesses scientifiques et technologiques, mises au service de la recherche en médecine, ont permis de lever le voile sur certaines propriétés qui était jusqu'alors attribuées au monde végétal sans preuve scientifique concrète.

2 LA PHYTOTHERAPIE : DES MILLENAIRES D'EVOLUTION

2.1.1 De l'âge d'or de la phytothérapie à son oubli

Le terme phytothérapie est créé en 1865 par le Dr Auguste Souis. Étymologiquement, ce terme vient du grec *phytón* signifiant végétal et *therapeía* signifiant cure. La phytothérapie est donc une thérapeutique utilisant les plantes médicinales pour prévenir ou traiter certaines affections.

Les premières traces de la phytothérapie se trouvent sur des tablettes d'argiles datant de l'époque sumérienne au III^{ème} millénaire avant J.C., sur lesquelles se retrouve la description d'un grand nombre de plante avec notamment la première évocation de l'opium. Les premières traces retrouvées de la médecine chinoise remontent à 2700 ans avant JC. Avec un recueil contenant la description de plante très connues telles que la cannelle, le ginseng, le gingembre. La découverte du papyrus d'Ebers en 1600 avant J.C. en Égypte constitue un moment majeur dans l'histoire de la phytothérapie avec la description de plus de 700 préparations de plantes médicinales et décrit plusieurs centaines de celle-ci comme le ricin, le séné. En Inde, les premières traces de la médecine dite ayurvédique datent de deux millénaires avant JC avec la description de plus de 1500 plantes. 400 ans avant J.C. Hippocrate explicite l'intérêt et décrit plus de 250 plantes dans le *Corpus Hippocratum*. Puis Dioscoride rédigea *De Materia Medica* qui est resté un ouvrage de référence en matière de plante avec plus de 600 descriptions. Gallien au II^{ème} siècle avant J.C. met au point des préparations magistrales et est à l'origine de la galénique. Le premier phytothérapeute d'Europe est une femme est se nomme Hildegarde de Bingen. Elle a écrit au XII^{ème} siècle l'encyclopédie naturelle *Physica* dans laquelle elle décrit 230 plantes. Paracelse au XV^{ème} siècle introduit la notion majeure de dose. Après cela, il apparaît au fil des siècles une perte d'intérêt de la médecine pour les plantes. Le diplôme d'herboriste est créé en 1778 et est donc désormais bien distinct de celui de pharmacien. En 1941, sous le régime de Vichy, le diplôme d'herboriste est supprimé et redonne le monopole des plantes médicinales aux pharmaciens. Cependant, l'avènement de la chimie de synthèse et l'isolement des substances actives à l'état pur entraîne une disparition progressive de la phytothérapie et de son utilisation dans la médecine moderne.

2.1.2 De la phytothérapie à la pharmacognosie

La phytothérapie consiste en l'utilisation de la plante entière, ou partie de la plante, pour en avoir l'ensemble de ses constituants en synergie, dans le but de non pas traiter uniquement un symptôme mais le patient dans son ensemble afin d'éviter des récives.

De nombreux médicaments existent à ce jour et furent créés grâce aux connaissances acquises durant des millénaires sur les plantes et la recherche de la preuve de leur efficacité. Nous pouvons prendre comme exemples la quinine, extraite de l'écorce de *Cinchona succirubra* Pav. (ou quinquina rouge). Les populations d'Amérique du Sud consommaient la poudre issue de l'écorce du quinquina pour lutter contre la fièvre liée au paludisme. L'extraction de la quinine et son utilisation isolée constitue de la pharmacognosie qui est en fait l'étude des matières premières d'origine naturelle (ici végétales) ayant un intérêt médical. Ou encore le Saule blanc (*Salix alba* L.) utilisé pour ses propriétés antipyrétiques et anti-

inflammatoire depuis la nuit des temps, la molécule responsable en est la salicyline. En 1835, l'acide salicylique, fort semblable à la salicyline est extrait de la reine des près *Filipendula ulmaria* L. (Maxim), puis Hoffman synthétisera l'acide acétylsalicylique repris par Bayer en 1889 sous le nom d'aspirine ®.

La pharmacognosie correspond donc à l'étude et utilisation des matières premières d'origine naturelle, ici végétales, ayant un intérêt médical. Elle consiste en l'extraction d'une substance active d'intérêt de la plante et en son utilisation seule.

2.1.3 Cadre réglementaire actuel de la phytothérapie

Un des principaux problèmes actuels de la phytothérapie est son cadre réglementaire. Appartenant pourtant au monopole officinal, de nombreuses plantes en ont été extraite pour être désormais disponible en vente libre, ou encore sous le statut de complément alimentaire. Nous allons donc voir ici ce qui les différencient.

Selon l'article L 4211-1 du CSP « le pharmacien détient le monopole de la vente au détail des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée sauf dérogations établies par décret ». Cela signifie qu'il a un monopole sur les drogues (dites aussi substances) végétales au sens de la Pharmacopée européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. En France, deux Pharmacopées cohabitent à savoir la Pharmacopée européenne et la Pharmacopée française. Cette dernière outre les monographies de plantes ne figurant pas à la Pharmacopée européenne, contient la liste des plantes médicinales qui est scindée en deux :

- La liste A : plantes médicinales utilisées traditionnellement
- La liste B : plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieur au bénéfice thérapeutique attendus. Il s'agit donc ici des plantes toxiques.

Comme prévu par l'article du CSP, un décret de 2008 (décret n°2008-841 du 22 Août 08) a autorisé la vente libre de 148 plantes, hors du circuit pharmaceutique, à condition qu'aucune indication thérapeutique n'y soit associée.

Dans le cadre du monopole, le statut de phytomédicament ou médicament à base de plantes est associé à la substance et/ou à la préparation. Trois statuts existent :

- Les médicaments à base de plantes ou de principes actifs extraits de plantes nécessitant une Autorisation de mise sur le marché normale (AMM),
- Les médicaments à base de plante d'un usage bien établi, l'AMM est simplifié et requière une utilisation en tant que médicament depuis au moins 10 ans dans l'UE.
- Les médicaments traditionnels à base de plantes, ne nécessitant pas d'AMM mais un enregistrement justifiant de l'usage traditionnel d'au moins 30 ans dans le monde, dont au moins 15 dans un pays de l'UE. Il s'agit de la plupart des phytomédicaments commercialisés chaque année.

Pour le patient, ce qui caractérise cette dernière catégorie va être la présence de la mention « médicament traditionnel à base de plantes ayant des indications spécifiées sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage ». Nous retrouvons alors ici une indication.

Un autre statut est accessible pour les produits à base de plante, celui de complément alimentaire, dont la vente est encadrée par l'article suivant :

Art.D.4211-12 : Lorsque que l'emploi de plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée a été autorisé dans les compléments alimentaires en application du décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, ces compléments alimentaires peuvent être vendues par des personnes autres que des pharmaciens.

Un complément alimentaire est défini comme « une denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriment ou d'autre substance ayant un effet nutritionnel ou physiologique seul ou combiné commercialisés sous forme de dose, à savoir gélule, pastille, comprimé et autres formes similaires ainsi que sachet de poudre, ampoule, flacon et autres formes analogues de préparation liquide ou en poudre destiné à être pris en unité de faible quantité » (Directive de 2002/46/CE).

Afin d'y inclure les plantes, la France a promulgué un décret et un arrêté pour élargir le champ d'action de cette directive européenne y incluant alors les « Plantes ou préparation de plantes soit les ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exclusion des plantes ou préparations possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique » (Décret français n°2006-352 & Arrêté du 9 mai et 14/06/2006). En outre l'arrêté du 24 juin 2014 fixe la liste des 541 plantes autorisées à être vendues sous forme de compléments alimentaires.

Les compléments alimentaires ne sont pas des médicaments et ne peuvent donc pas avoir d'indications thérapeutiques. En revanche, ils pourront avoir des allégations nutritionnelles ou de santé qui suivent le règlement CE n°1924/2006. Cependant aucun complément alimentaire à base de plante ne peut revendiquer une allégation santé selon le règlement UE n° 432/2012 qui fixe la liste des allégations autorisées. Enfin, n'étant pas un médicament, le contrôle et la surveillance du complément alimentaire relèveront de la DGCCRF (116).

La phytothérapie est donc une thérapeutique ancienne, bien établie dans certains pays et répondant à des règles bien particulières. Afin de montrer l'intérêt de l'usage des plantes dans la prise en charge de la PR, ce travail se concentre uniquement sur les plantes ayant fait l'objet d'étude(s) clinique(s). En effet, un grand nombre de plante et de substances sont testées de manière in vitro mais peu ont pour le moment été étudiées et comparées à des traitements usuels chez l'Homme. Or, les études cliniques sont indispensables pour mettre en lumière l'intérêt et la crédibilité de cette discipline pour la communauté scientifique. Les plantes sélectionnées ici seront alors traitées de deux manières, avec tout d'abord la description des résultats obtenus sur des modèles cellulaires ou animaux puis les études cliniques qui en ont résultées

3 MODELES CELLULAIRES ET ANIMAUX UTILISES DANS LES ETUDES

Cette partie consiste en la description rapide des différents modèles utilisés pour tester les substances actives dans les différentes études évoquées par la suite.

3.1 Lignées cellulaires dans l'étude de la polyarthrite rhumatoïde

Les lignées cellulaires sont d'un grand intérêt en recherche et nous nous intéressons ici au cas des cellules monocytes/macrophages RAW264.7 (117). Cette lignée cellulaire revient régulièrement dans toutes les études sur la polyarthrite rhumatoïde sélectionnées ici. Elles sont capables de phagocytoses. Stimulé par du lipopolysaccharide (LPS) elles peuvent produire du monoxyde d'azote (NO) par leur NO synthase inductible (iNOS), et enfin elles peuvent se différencier en ostéoclaste en présence de RANKL.

3.2 Modèles animaux dans l'étude de la polyarthrite rhumatoïde (118)

3.2.1 Modèle murin d'arthrite induite au collagène (CIA)

Il s'agit de souches murines immunisées par injection sous-cutanée de collagène de type II (CII) bovin (119,120). Ces souches présentent le CMH de type II apportant le terrain génétique favorable au déclenchement de la maladie comme précisé dans la partie facteurs de risques génétiques. Cette immunisation est responsable du développement d'une forte réponse T et B avec la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-1 β ainsi que le développement d'anticorps anti-collagène de type IgG. Elle permet aussi de retrouver l'infiltrat cellulaire du pannus synovial ainsi que l'inflammation de la membrane synoviale, la destruction cartilagineuse et l'érosion osseuse.

3.2.2 Modèle d'arthrite induite par antigène (AIA)

Un autre modèle existe, cette fois-ci plutôt chez le rat, et consiste à l'induction de l'arthrite par injection d'un adjuvant ou d'un antigène (AIA). Cette induction peut se faire par injection d'un mélange contenant de l'adjuvant de Freund avec une suspension de particules de *Mycobacterium tuberculosis* préalablement tué par la chaleur. L'immunisation résulte en une augmentation des cytokines TNF- α , IL-1 β et IL-6 ainsi que MIP-1 α , homologue de MCP-1, chimiokine des macrophages ainsi qu'une prolifération T et B (121–123).

4 PLANTES PRESENTANT UN INTERET DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Un grand nombre d'études existe en phytothérapie mais peu consistent en des études cliniques. Les plantes ayant retenu mon attention pour ce travail sont celles ayant fait l'objet d'études cliniques suite à des résultats obtenues sur des modèles cellulaires et animaux très encourageant (*tableau 10*). Ces études cliniques ont permis la comparaison effective des traitements habituels aux plantes ou à leurs substances. Un nombre important de plantes et de principes actifs sont encore au stade d'étude cellulaire ou animal et ne seront donc pas citées ici.

Plantes ou molécules d'intérêt clinique	
Plantes présentant un intérêt clinique dans la PR	<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook F. <i>Camellia sinensis</i> (L.) <i>Curcuma longa</i> L <i>Zingiber officinale</i> <i>Nigella sativa</i>
Molécules retrouvées dans le monde végétale présentant un intérêt clinique dans la PR	Resvératrol Quercétine

Tableau 10: Plantes ou molécules présentant un intérêt clinique dans la PR

4.1 *Tripterygium wilfordii* Hook F.

4.1.1 Description botanique

Tripterygium wilfordii Hook F (*figure 15*), ou vigne du tonnerre divin ou encore Thunder God Vine en anglais appartient à la famille des Celastraceae. Son habitat naturel est la Chine où son nom vernaculaire est Lei gong teng. La partie de cet arbuste utilisée à des fins thérapeutiques sera la racine.



Figure 15 : Tripterygium wilfordii Hook F (124)

4.1.2 Composition chimique : molécules d'intérêt

Tripterygium est constitué d'un grand nombre de substances actives. Les constituants ayant le plus d'intérêt pharmacologique ou en tout cas les plus prometteurs dans le cas du traitement de l'inflammation sont des diterpènes, à savoir le triptolide (TPT) et le triptiolide (TPO), et un triterpène le célastrol appelé aussi tripterine (125) (figure 16).

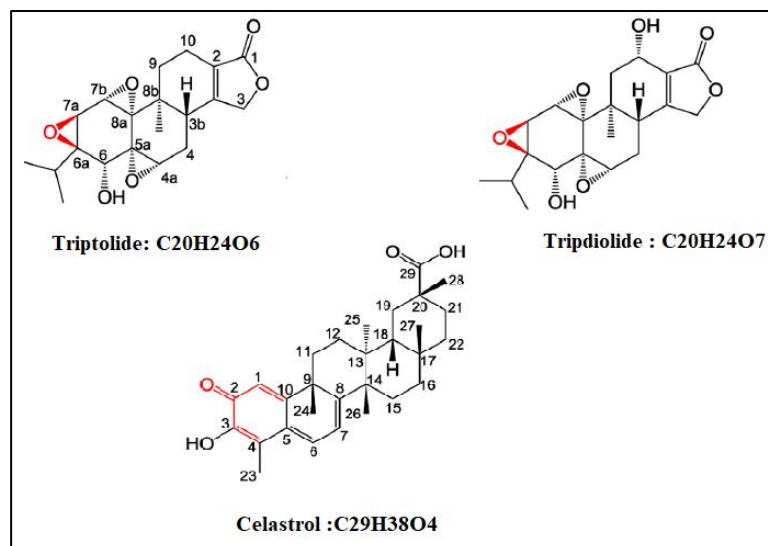


Figure 16: Exemples de substances actives retrouvées dans *Tripterygium wilfordii* Hook F (125)

4.1.3 Propriétés pharmacologiques des substances actives

Bien des propriétés sont attribuées aux terpènes.

Tout d'abord concernant les diterpènes, TPT aurait la capacité de diminuer la production de PGE₂ via l'inhibition sélective de la COX₂ (126,127).

De plus il inhibe la transcription du gène de l'iNOS (NO synthase inductible) donc diminue la production de monoxyde d'azote NO. Celui est une molécule pro-inflammatoire importante avec un effet vasodilatateur sur le système cardiovasculaire, une action dans la réponse immunitaire contre les infections par sécrétion par les macrophages notamment, et il régule la croissance, la stimulation et la mort de bien des cellules de l'immunité (128).

Sur des fibroblastes synoviaux humains issus de patients, les FLS, il a été montré une diminution de l'expression du gènes et donc de la production des MMP tout en observant en parallèle une augmentation de leur inhibiteurs physiologiques inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases (TIMP) (129–131) .

Il agit aussi directement sur des voies de signalisation majeures contrôlant l'apoptose, la prolifération cellulaire et la réponse immunitaire à savoir notamment celles du NFκB en inhibant sa liaison à l'ADN et donc son action de facteur de transcription ainsi qu'en inhibant la phosphorylation de STAT3 et donc son activation par dimérisation(126,129). Cet effet est par ailleurs retrouvé pour le TPT (132). S'en suit alors une diminution observable de la

production de certaines cytokines pro-inflammatoire telles que le TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 et IFN- γ (133) .

Phénomène intéressant pouvant jouer sur la production d'antigènes citrullinés, il a été montré une inhibition du burst oxydatif des neutrophiles et de la formation du système NET (134)

Ces diterpènes ont aussi un rôle dans la protection contre les dommages osseux en réduisant le nombre d'ostéoclastes présents dans l'articulation, l'expression du RANKL et RANK, et au contraire en augmentant l'expression de l'OPG. Il s'en suit donc une inversion du ratio RANKL/OPG dans le sérum et les articulations en faveur de l'OPG et donc de l'inhibition de l'ostéoclastogenèse (135,136).

Enfin, ils vont avoir un rôle global sur l'angiogenèse avec une diminution du nombre et de la taille des capillaires formés et une inhibition de nombreux facteurs de l'angiogenèse (VEGF, VEGFR, TNF- α , IL-17...). Il a été observé une inhibition de la capacité de migration et d'invasion des FLS induite par le VEGF, ainsi qu'une inhibition de l'adhésion cellulaire à l'endothélium qui permet normalement la migration (*figure 17*) (137,138).

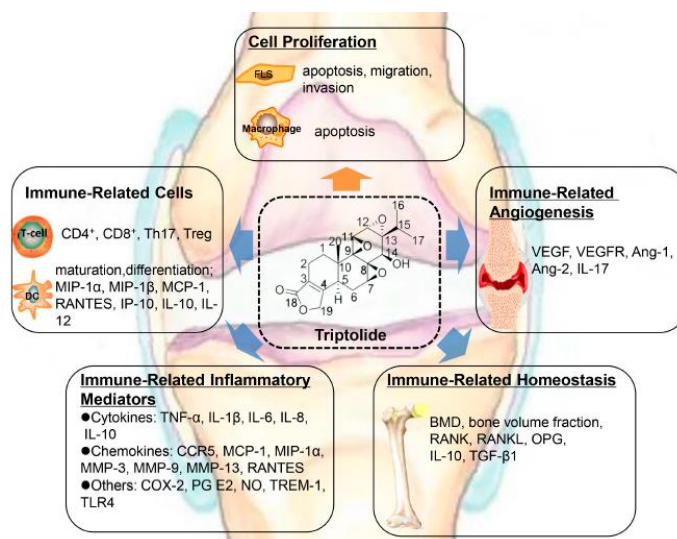


Figure 17: Le rôle du triptolide dans la PR (139)

Concernant le célastrol, il a montré une protection contre les dommages osseux dans des modèles de rats AA. Après mise en présence de célastrol, il a été observée une inhibition des médiateurs pro-ostéoclastogènes tels que la diminution du RANKL et l'inversion du ratio RANKL/OPG en faveur de l'OPG, et une réduction du nombre d'ostéoclastes, ainsi qu'une réduction des cytokines pro inflammatoires TNF- α et IL-1 β et des MMP dégradant la matrices extra-cellulaires (140) .

Il aurait aussi un rôle sur la régulation de la balance Th-17/ Treg en inhibant directement la formation de Th-17 par inhibition de la phosphorylation de STAT3 qui fait partie de la voie de signalisation à l'IL-6. Il réduit les niveau l'IL-6 et IL-1 β nécessaire à la différenciation en Th-17. Les LT dans cet environnement se différencieront alors préférentiellement en Treg. Il a d'ailleurs été observé une augmentation du facteur de transcription FoxP3 des Treg dans ces conditions. Enfin il inhibe l'expression des marqueurs B7 et du CMH II et donc ceci suggère une activation impossible des LT (*figure 18*) (141,142)

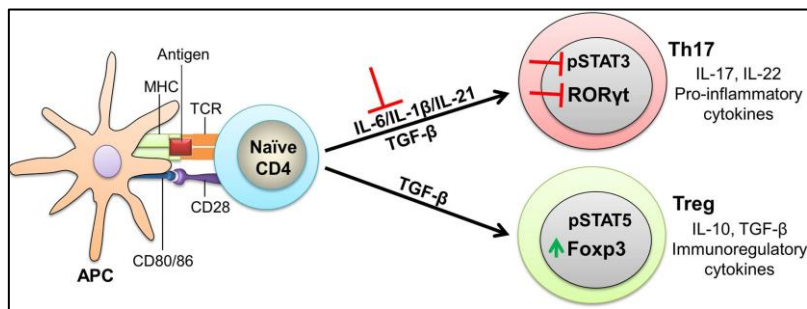


Figure 18 : Exemples de différentes cibles du célastrol issu de *Tripterygium Wilfordii Hook F.* (142)

4.1.4 Études cliniques sur le TwHF

Le TwHF est certainement la substance pour laquelle il y a eu le plus d'essais cliniques réalisés ou encore un cours. Les études suivantes comparent respectivement les effets du TwHF contre placebo, contre csDMARD et en association à un csDMARD contre celui-ci seul en contrôle.

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle a comparé l'efficacité du traitement de 87 patients atteints de PR par l'application locale d'un gel concentré de TwHF à 20 mg versus 87 patients utilisant un placebo, et ce une fois par jour pendant 8 semaines (143). Les éléments suivants ont été évalués pour établir l'efficacité : le soulagement de la douleur articulaire, le DAS28, la VS et CRP ainsi que l'évaluation de la douleur par le patient par la VAS. En 8 semaines le soulagement de la douleur articulaire était significativement amélioré par rapport au groupe placebo (90,8% vs 69,0 %). Les DAS28, VAS, VS et CRP présentaient des améliorations significatives et équivalentes entre les deux groupes.

L'efficacité clinique du TwHF a ensuite été évaluée contre celle de csDMARD. La première étude randomisée chez 121 patients a comparé l'efficacité de la prise de 60 mg d'extrait de TwHF 3 fois par jour contre celle de la sulfasalazine 2 fois par jour à 1 g durant 6 mois (144). Les critères étudiés ici étaient les ACR 20, 50 et 70, le HAQ, le taux d'IL-6, le titres de FR ainsi que les critères radiographiques entre autres. Au bout des 24 semaines, concernant les critères ACR), il a été noté une différence significative en faveur du traitement TwHF par rapport aux patients traités par sulfasalazine ($p < 0,01$). Pour l'ACR 20, au moins 67,57 % des patients traités par TwHF l'ont atteint contre 36% pour l'autre groupe. L'ACR 50 était atteint pour au moins 54,05% des patients TwHF contre 4% et enfin l'ACR 70 était atteint pour 37,84% contre aussi 4%. Les taux d'IL-6, les titres de FR et les résultats d'HAQ étaient diminués dans les deux groupes et une différence significative a été noté en faveur des patients traités par TwHF contre ceux traités par sulfasalazine. L'évolution radiographique n'a pas montré de différence significativement en faveur des patients traités par TwHF.

Une autre étude a évalué l'efficacité du TwHF en réalisant une essai randomisé sur 218 patients en double aveugle, comparant le TwHF (10 mg, 3/jour) dans un premier groupe à la combinaison MTX (10 mg par semaine) + sulfasalazine (1g 2/ jour) durant 24 semaines (145). Les ACR 20, 50 et 70 ont été évalués à la fin de l'étude (*tableau 11*). Les ACR 20 et 50 montrent une différence significative en faveur du TwHF contrairement à l'ACR 70.

ACR en %	ACR 20	ACR 50	ACR 70
TwHF (30 mg/j)	82,6	56,5	13
MTX (10 mg/s) + SFZ (2 g/j)	64,6	45,8	25

Tableau 11: Résultats de l'ACR 20, 50 et 70 comparés entre les groupes traités par TwHF (30 mg/j) et csDMARD

Enfin, l'efficacité du TwHF a été testée en association au MTX. Un essai clinique randomisé de 201 patients a comparé l'effet sur l'activité de la maladie de TwHF (20 mg 3/jour) à ceux du MTX (12,5 mg/s) et aussi à la combinaison des deux thérapies aux mêmes doses (146). Si l'efficacité du TwHF est non significativement différente du MTX, en revanche l'association de TwHF + MTX a une efficacité significativement plus importante que les deux monothérapies par évaluation des critères ACR (tableau12).

Résultats des ACR	ACR20	ACR50	ACR70
TwHF (40 mg/j)	72,5	55,1	30,4
MTX (12 ,5 mg/s)	63,8	46,4	23,2
TwHF + MTX	92,8	76,8	43,5

Tableau 12: résultats des ACR 20, 50 et 70 comparés entre le groupe traité par TwHF (40 mg/j), MTX (12,5 mg/s) et l'association des deux (146)

De manière intéressante un suivi de cette étude a par ailleurs été réalisé deux ans plus tard, par évaluation des critères radiologiques. La même tendance a été observé pour la comparaison des deux monothérapies, le TwHF ne ressortant pas comme un traitement inférieur au MTX. Cependant la supériorité du traitement du TwHF et du MTX ne ressort pas après deux ans de suivi (147) .

4.1.5 Toxicité et interactions médicamenteuses possibles de *Tripterygium Wilfordii* Hook F.

Il est à noter une toxicité hépatique caractérisée par l'élévation des enzymes hépatiques à savoir les transaminases, alanine et aspartate aminotransférase (ALAT et ASAT) et la lactate déshydrogénase (LDH). Une inhibition des cytochromes CYP450 (2C9, 2C19, 2EA) notable a aussi été remarqué (139), ce qui pose ici le problème des interactions médicamenteuses avec les substances métabolisées par ces cytochromes. Il existe une interaction avec un des traitements de première ligne de la PR, à savoir le Léflunomide métabolisé par le cytochrome CYP2C9. Une atteinte histologique avec des dommages cellulaires des hépatocytes a aussi été observée.

La toxicité rénale avec une néphrotoxicité(139) visible par l'élévation de la créatinine dans le sérum, marqueur de la diminution de la fonction rénale. Une inhibition des enzymes permettant de réduire le stress oxydatif à savoir la peroxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (Gpx) a aussi été observée. Une atteinte structurale des cellules tubulaires et glomérulaires, une nécrose et une obstruction a aussi été noté.

Une reprotoxicité a été notée par une dérégulation des cycles menstruels voire une aménorrhée chez la femme(146). Les études de reprotoxicité montrent une diminution de la masse des ovaires et de l'utérus. Concernant l'homme, les études chez l'animal suggèrent une diminution de la motilité des spermatozoïdes et une cytotoxicité concernant les cellules de Leydig.

Au niveau enzymatique, une diminution de la synthèse de la testostérone et de l'œstradiol a été observée(139).

D'autres atteintes ont aussi été notées telles qu'une toxicité cardiaque, de la rate, des effets gastro intestinaux (nausées, vomissements) et hématologiques (leucopénie)

4.2 *Camellia sinensis* (L.) Kuntze

4.2.1 Description botanique

Camellia sinensis (L.) Kuntze (*figure 19*), plus connue sous son nom vernaculaire le théier ou encore thé vert, appartient à la famille des Theaceae. Cet arbuste est retrouvé principalement en Asie, en Thaïlande, au Laos, en Birmanie, en Inde et au Japon. La partie de la plante utilisée à des fins thérapeutique est la feuille séchée (contrairement au thé noir, ou la feuille est fermentée).

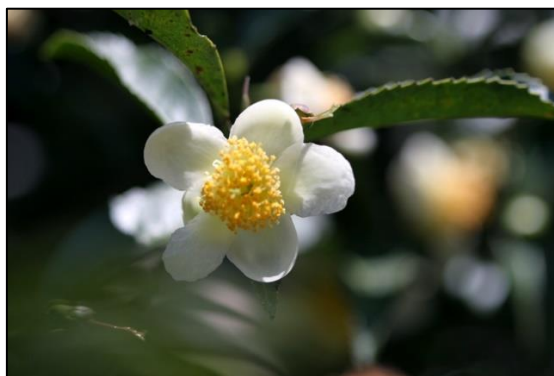


Figure 19: Camellia sinensis (L.) Kuntze (148)

4.2.2 Composition chimique : molécules d'intérêt

Le thé vert est une source importante de polyphénols. Ceux retrouvés (et d'intérêt ici) dans le thé vert font partis des flavonoïdes au sens large, plus précisément des flavanols et sont définis comme des catéchines. Les différentes catéchines présentes dans les feuilles sont l'epigallocatechine-3-gallate (*figure 20*), l'épigallocatechine, l'épicatéchine gallate, la gallocatéchine, l'épicatéchine, et la catéchine. Le polyphénol le plus représenté dans le thé

vert est l'épigallocatechine-3-gallate. Cette dernière est aussi la plus connue et la plus étudiée dans la polyarthrite rhumatoïde.

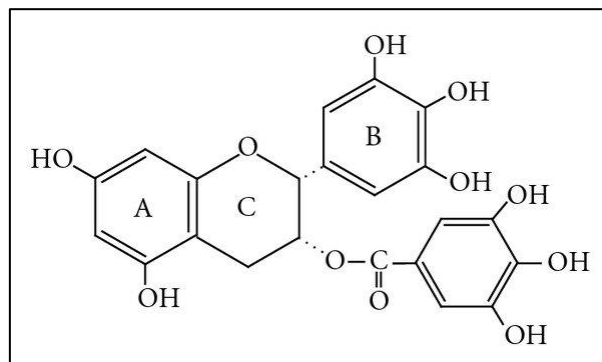


Figure 20: l'épigallocatechine-3-gallate(149)

4.2.3 Propriétés pharmacologiques des substances actives

Les polyphénols possèdent des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices connues, nous nous concentrons ici sur celles d'intérêt dans la polyarthrite et sur leur champ d'action :

EGCG aurait la capacité d'inhiber l'ostéoclastogénèse en agissant directement sur les précurseurs des ostéoclastes, par inhibition des voies de signalisation mise en jeu dans la liaison du RANKL, à savoir les voies JNK/c-Jun et NF- κ B. S'en suit alors une inhibition de l'expression des gènes c-Fos et NFATc1, facteurs de transcription indispensables au développement de l'ostéoclaste (150). De plus, EGCG inhibe aussi les Matrix métalloprotéinases (MMPs) 2 et 9 (151) qui jouent un rôle essentiel dans la dégénération de la matrice de l'os et du cartilage. Enfin, en inhibant la production de cytokines ayant un rôle majeur dans l'action des ostéoclastes TNF- α , IL-6 et IL-17, la différenciation et l'action s'en trouvent lésées.

Dans la PR, les FLS présentent une résistance à l'apoptose induite par le TNF- α avec une surexpression de la protéine antiapoptique Mcl-1. L'EGCG a montré sa capacité à inhiber l'expression de cette protéine, et ce de manière plus importante dans les fibroblastes anormaux que dans les autres cellules ne présentant pas cette surexpression. Cette protéine inhibée, les FLS ne sont alors plus résistants à l'apoptose(152).

EGCG a une action très large sur les cytokines pro- et anti- inflammatoires. Il a été montré sur des modèles de souris CIA la diminution des concentrations de cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-21 mais aussi l'augmentation des cytokines anti-inflammatoires l'IL-10 et du TGF- β (153–155).

EGCG a aussi la capacité d'inhiber la COX-2 de manière sélective (155)

EGCG a la capacité d'inhiber l'expansion des cellules T CD4+, et la différenciation en Th-1 et Th-17 par diminution des facteurs de transcription STAT 1 et STAT 3, au profit d'une réponse Treg par deux mécanismes associés à savoir la diminution de la production de cytokine IL-6 qui inhibe normalement cette différenciation et l'augmentation de l'expression conjointe du facteur de transcription FoxP3.

Une étude a montré son rôle sur les cellules T : l'expansion des cellules CD4+ est inhibé, la différenciation sur les réponse Th-1 et Th-17 sont inhibés par diminution des facteurs de transcription STAT 1 et STAT 3 / ROR respectivement, au profit de la réponse Treg et ce en prévenant l'inhibition de la différenciation Treg normalement induite par l'IL-6 (153,156,157) .

4.2.4 Étude clinique sur *Camellia sinensis*

Une étude de 2016 (158) a évalué l'effet de la consommation de thé vert et de l'exercice physique quotidien chez des patients atteint de PR, en comparaison et en association à l'Infliximab. Pour cela 120 patients atteint de PR depuis au moins dix ans ont été aléatoirement répartis dans 6 groupes et suivis durant six mois. La répartition est la suivante :

- Infliximab : 3 mg/kg toutes les deux semaines puis 4 semaines et 8 semaines groupe I
- Thé vert : 4 à 6 tasses par jour contenant 60 à 125 mg de catéchines groupe TV
- Activité physique : 45 à 60 minutes trois fois par semaines groupe EX
- Infliximab + exercice : I+EX
- Infliximab + thé vert : I + TV
- Exercice + thé vert : EX + TV.

Après évaluation du DAS 28, du HAQ, des marqueurs de résorptions osseuses, CRP et VS à l'initiation puis au bout des six mois et enfin de l'ACR, il en est ressorti :

- Une diminution significative du DAS 28, de la CRP et de la VS chez les patients traités par thé vert comparé aux groupes Infliximab ou exercice physique. Les patients traités par thé vert + exercice physique ont eux aussi eu une amélioration significative de ces paramètres comparé au groupe Infliximab + exercice physique ou Infliximab + thé vert.
- Enfin, au bout des six mois, 45% des sujets du groupe traité par thé vert avaient atteint l'ACR 70 contre 15% du groupe infliximab et 15 % du groupe exercice. Concernant les combinaisons de thérapies, l'alliance du thé vert et de l'exercice a aussi montré sa supériorité avec 60 % des patients ayant atteint l'ACR 70. Le meilleur taux de réponse au traitement, évalué par le score EULAR, pour lequel une réponse est dite bonne si elle est supérieure à 1,2 %, a été aussi retrouvé pour la combinaison thé vert + exercice (*tableau 13*).

	I	TV	EX	I+TV	I+EX	EX+TV
ACR70	15%	45%	15	55%	40%	60%
EULAR score > 1,2 %	45 %	50%	45%	55%	60%	75%

Tableau 13: Résultats de la comparaison des différents traitement sur l'ACR 70 et selon les critères EULAR (158)

Ces résultats sont donc en faveur d'une supériorité de la combinaison du thé vert et de l'exercice physique sur l'Infliximab ; dans le cadre de cette population, dans cette étude ; autant en termes d'activité de la maladie que de marqueurs biologiques.

4.2.5 Toxicité et interactions médicamenteuses possibles de *Camellia sinensis*

Il est ressorti de certaines études une hépatotoxicité possible de *Camellia sinensis* (159–162). Les raisons de cette hépatotoxicité pourraient être une atteinte de la membrane des mitochondries et la formation d'espèces réactives de l'oxygène. Il a par ailleurs été montré une augmentation du taux des transaminases ALAT (163).

Au niveau des interactions médicamenteuses, il a été montré une interaction possible avec les transporteurs d'anions organiques (OAT), glycoprotéine P (P-gp), les glucuronyltransférases UGT 1A1 et les cytochromes P 450 de type CYP3A4, 1A1 et 1A2 (159). Nombre de ces transporteurs sont utilisés par des médicaments très communs tels que la rosuvastatine (OAT) et l'inhibition peut alors s'avérer néfaste pour le patient (164). Il est noté une interaction possible avec le Baricitinib (CYP3A4) et le Tofacitinib (OAT3) et donc une modification potentielle de l'efficacité de ces médicaments.

4.3 *Curcuma longa* L.

4.3.1 Description botanique

Curcuma longa L. (figure 21), sous son nom vernaculaire curcuma ou Safran des Indes appartient à la famille des Zingiberaceae. Cette plante herbacée vivace est présente en Asie du sud-est et la partie utilisée à des fins thérapeutiques est le rhizome, c'est à dire la tige souterraine de la plante. Ce rhizome, une fois réduit en poudre, donnera l'épice bien connu portant le même nom de curcuma.



Figure 21 : *Curcuma longa* L. sous forme fraîche entière et en poudre (165)

4.3.2 Composition chimique : molécules d'intérêt

Curcuma longa L. (figure22) est une source riche de polyphénols faisant parti de la famille des curcuminoïdes et regroupant : la curcumine, la desméthoxycurcumine et la bisdéméthoxycurcumine. Le polyphénol le plus représenté et ayant le plus montré son intérêt ici est la curcumine.

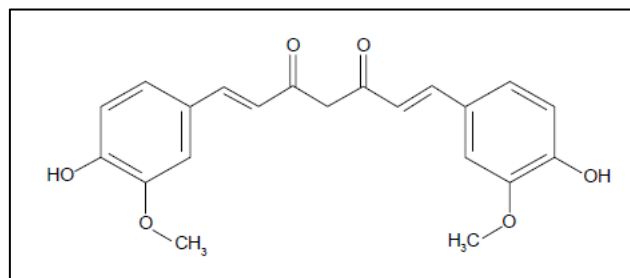


Figure 22: la curcumine (166)

4.3.3 Propriétés pharmacologiques des substances actives

Le curcuma est utilisé depuis des millénaires en Asie pour ses propriétés anti-inflammatoires, des études se sont donc penchées sur les raisons de cet engouement et de son applications possible dans le cadre de la PR (167).

D'un point de vue macroscopique, il a été montré une diminution du gonflement articulaire (168) chez le rat CIA, une diminution de l'œdème, de la destruction osseuse ainsi que du pannus et de l'hyperplasie synoviale (169).

La curcumine semble aussi jouer sur la voie du NFκB, responsable de l'expression d'un grand nombre d'enzymes pro-inflammatoires, de protéase, et aussi de l'induction de COX2. Ce facteur de transcription est régulé de manière négative par l'IκBα, une protéine nucléaire qui inhibe la translocation du NFκB et régule donc de manière négative toutes ces voies inflammatoires. Cependant, phosphorylée, elle sera dégradée et le NFκB pourra alors jouer son rôle. Sur des cellules RAW264.7 stimulées par lipopolysaccharide LPS, il a été montré une diminution de la phosphorylation de l'IκBα, suite à la mise en présence de curcumine, sa dégradation est alors empêchée et la voie du NfκB inhibée (169).

Il entre aussi en jeu dans la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines à effet pro-inflammatoires. Une réduction de la synthèse de PGE2(170) dans des FLS issus de patients a été mise en évidence s'expliquant par une diminution de l'expression de la COX 2 (169).

Chez des rats CIA il a été observé une diminution des concentrations des cytokines pro inflammatoires TNF-α, IL-17, IL-1 (169) ainsi que de l'IL-6 et de l'IL-1 sur des FLS de patients(171).

La curcumine semble avoir un effet pro-apoptotique sur des macrophages(169), qui pourrait être due à l'inhibition de la voie NfκB. Ce même effet semble se produire avec les FLS issus de patients (171). Le traitement de fibroblastes synoviaux issus de patients atteint de PR a montré une augmentation de leur apoptose et ceci par modification du ratio des facteurs pro-apoptotique/anti-apoptotique. Suite au traitement, il a été observé dans ces cellules résistantes à l'apoptose, une diminution de l'expression des facteurs anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 et une augmentation de l'expression de Bax pro-apoptotique. Les protéines de la famille Bcl-2 bloquent Bax, l'empêchant d'activer la cascade des caspases menant à la mort cellulaire. Les ratios de ces deux facteurs étant inversés, l'apoptose peut alors suivre son cours (170).

Effet intéressant et rejoignant un des facteurs de risque majeur de la pathologie, le curcuma possède un pouvoir anti bactérien contre *P. gingivalis* et contre la croissance de son

biofilm (172). Sachant que *P. gingivalis* est une bactérie majeure dans la formation de la parodontite et dans la formation des ACPA, le fait d'agir de manière préventive pourrait empêcher la formation de ces mêmes anticorps et donc empêcherait le développement de cette auto réactivité (173).

Deux études in vitro sur des rats AA ont cherché à comparer l'effet de la curcumine et de médicaments existants. La première a montré que l'effet antiarthritique de la curcumine se révèle être plus important que l'effet de l'indométacine (et que *Zingiber officinale*) par évaluation de la diminution du gonflement articulaire, la diminution de la richesse cellulaire des organes lymphoïdes, la diminution des leucocytes et granulocytes dans le sang ; la diminution de certaines cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α , IL-6, vers IL4, IL-10 les autres ne contrôlant pas tout) (174). La deuxième a montré une efficacité comparable de la curcumine au méthotrexate suite à un traitement parentéral durant 14 jours. Il a été observé une réduction similaire du gonflement articulaire, la réduction des organes lymphoïdes était cependant plus importante pour les rats traités par curcumine. L'hyperplasie synoviale était diminuée. Au niveau moléculaire, l'expression du NF κ B et des cytokines pro-inflammatoire ont été diminuée de la même manière dans le sérum et dans le fluide synovial. Cependant la voie orale a été testé mais seuls les résultats, qui sont positifs, du TNF- α et de l'IL-1B étaient exposés (166) .

4.3.4 Études cliniques sur *Curcuma longa L.*

Un essai clinique randomisé a comparé les effets de la curcumine au diclofénac, un anti inflammatoire (175). Cet essai clinique randomisé a séparé 45 patients de manière aléatoire en trois groupes. Durant huit semaines, chaque groupe recevait respectivement 500 mg de curcumine (CM) par voie orale ou 50 mg de diclofénac associé à 500 mg de curcumine ou alors seulement du diclofénac à 50 mg. L'activité de la maladie est évaluée par le DAS 28 et les critères ACR 20,50 et 70. Au bout de 8 semaines, la CRP du groupe traité seulement par la curcumine avait significativement diminué et les résultats du DAS 28 de chaque groupe étaient significativement diminués et comparables. (*Tableau 14*)

	CM seule (500 mg)	CM (500 mg) + diclofénac (50 mg)	Diclofénac seul (50 mg)
Réduction du DAS 28 en %	44,6	44,2	42,1
Réduction de la CRP en %	52	26,9	-1,5

Tableau 14: Résultats comparatifs sur le DAS 28 et la CRP

Concernant les critères ACR, les résultats donnés semblent en faveur de la curcumine sans différence significative entre les trois groupes. Seul le groupe traité par curcumine seule a vu sa CRP significativement diminuer.

Ces résultats, à défaut de montrer la supériorité de la curcumine face à l'anti inflammatoire Diclofénac, montre une efficacité comparable de ces deux molécules.

La seconde étude clinique est une étude randomisée en double aveugle contre placebo qui a comparé la prise biquotidienne de 250 à 500 mg PO de curcumine contre un placebo (amidon) durant 90 jours sur 3 groupes de 12 personnes (176)(tableau 15). Au bout des 90 jours, une diminution significative de la VS, CRP et du RF a été trouvée avec une amélioration des VAS et DAS 28 et des critères ACR 20 significativement supérieure au placebo. Ceci qui suggère un effet anti inflammatoire et antalgique de la curcumine.

Résultats en % d'amélioration au bout de 90J	250 mg CM	500 mg CM	Placebo
VS	88,1	88,6	29,6
CRP	29,9	51,2	11,3
VAS	62,48	72,34	3,48
ACR20	70,3	75,5	pas de changement
DAS 28	52,5	65,97	pas de changement
FR	80,2	84,2	13,1

Tableau 15: Résultats sur mg l'évaluation des différents paramètres après administration de 250mg et 500 de curcumine (CM) ou de placebo.

4.3.5 Toxicité et interactions médicamenteuses possibles de *Curcuma longa* L.

Les études cliniques ont surtout montré une toxicité digestive avec des dyspepsie, météorismes, reflux gastro-intestinaux des nausées et de la constipation (167,175)

Les curcuminoïdes ont la capacité d'inhiber les cytochromes CYP 3A4 et 2C9 ainsi que les glucuronides transférases UDP et les glycoprotéines P-gp (177). Il est donc à noter dans ce sujet, une interaction possible avec le léflunomide (CYP2C9) et le baricitinib (CYP2A4).

4.4 *Zingiber officinale* Roscoe

4.4.1 Description botanique

Zingiber officinale Roscoe (figure 23), plus connu sous son nom vernaculaire le gingembre appartient à la famille des Zingiberaceae, comme le curcuma. Cette plante herbacée vivace est retrouvée dans les zones tropicales et plus particulièrement dans certaines régions d'Asie, d'Inde et du Bénin. La partie utilisée à des fins thérapeutiques est le rhizome qui sera réduit en poudre.



Figure 23 : *Zingiber officinale* sous forme fraîche entière et en poudre

4.4.2 Composition chimique : molécules d'intérêt

Zingiber officinale présente une grande variété de composant pouvant présenter un intérêt d'un point de vue anti-inflammatoire, tels que les polyphénols du gingembre avec notamment les gingérols et les shoagols (figure 24).

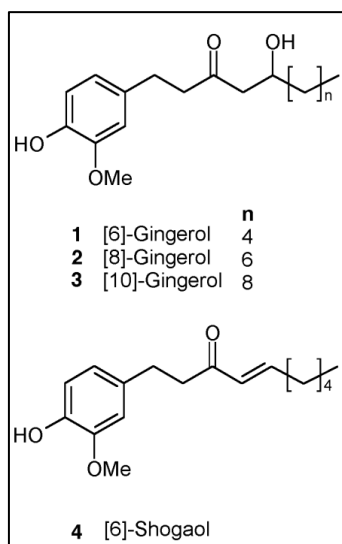


Figure 24 : Formules chimiques des polyphénols du gingembre (178)

4.4.3 Propriétés pharmacologiques des substances actives

D'un point de vue macroscopique, il est responsable de la diminution de l'œdème et de la douleur (179,180)

Par inhibition de la lipoxigénase 5 (5-LOX), il inhibe la synthèse de prostaglandine notamment PGE2, et de leucotriènes dans des cellules de neutrophiles humains (181–183). Cette faculté a aussi été montrée chez le rat en présence d'une haute dose de gingembre (184). Il inhiberait aussi les deux types de cyclooxygénase entrant dans la synthèse des prostaglandines à savoir COX1 et COX2 (185–187) .

L'expression du gène et donc la production de l'iNOS est elle aussi inhibée dans les macrophage de souris stimulé par LPS résultant en une diminution du NO (187–189). Le

gingérol semble bloquer les voies du NFκB en inhibant la translocation de la PKCα (protéine kinase C), en supprimant la phosphorylation de IκB (et donc sa dégradation) ce qui entraîne notamment la diminution de l'expression de la iNOS et du TNF-α (190)

Une étude sur des macrophages a montré la diminution du TNF-α, de l'IL-12 et de l'IL-1β. La diminution des protéines chimio attractantes des monocytes-macrophages (MCP) entraîne la réduction de leur recrutement sur le lieu de l'inflammation. Enfin l'activité présentatrice des macrophages était réduite par diminution de l'expression des marqueurs B7 et du CMHII de surface (191).

Enfin, nous pouvons citer les résultats d'une étude comparant l'effet d'extrait de gingembre à l'ibuprofène et à la bétaméthasone sur des modèles de synoviocytes stimulés aux TNF-α. L'effet sur la réduction des concentrations de l'IL-1β et de l'IL-6 était significativement comparable entre l'extrait de gingembre et la bétaméthasone, l'ibuprofène n'ayant aucun effet (192).

4.4.4 Étude clinique sur Zingiber officinale

Une étude clinique randomisée en double aveugle a étudié l'efficacité d'une supplémentation en gingembre contre placebo (193). L'essai clinique s'est tenu durant 12 semaines, 70 patients atteints de PR active et traités par un csDMARD ont été répartis aléatoirement en deux groupes, le premier prenant une supplémentation de 1500 mg de gingembre par jour et le deuxième un placebo. Au bout des douze semaines, peu de changements ont été observés pour la voie du NFκB. Il a été trouvé une augmentation de l'expression des gènes FOX P3 de manière significative entre les deux groupes (facteur de transcription (FDT) des Treg essentiel à leur fonctionnement), une diminution significative de l'expression de T-bet (FDT des Th-1 induisant leur prolifération et la production d'IFN-γ et inhibant la réponse Th-2) et RORγt (FDT des Th-17) entre les deux groupes. Cependant, la diminution du PPAR-γ n'a pas été suffisante pour être significative entre les deux groupes (marqueur inhibant la production de MMP, de cytokines pro-inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène). Enfin une diminution significative du DAS 28 a été observée en faveur du groupe traité par le gingembre (4,73 à 3,44 vs 4,51 à 4,30 pour le placebo).

Le gingembre semble donc avoir un effet sur la régulation des fonctions des lymphocytes T en favorisant une réponse des Treg et en diminuant la réponse Th1 et Th17 essentielle au développement de la pathologie.

4.4.5 Toxicité et interactions médicamenteuses possibles

Le gingembre ne présente pas de toxicité majeure sur les organes. Seule une étude a reporté un cas d'effets gastrointestinaux(diarrhées) (194).

Il a été montré une inhibition des P-gp et des CYP3A4 et CYP2C9 pouvant intervenir dans les interactions médicamenteuses (195). Il est donc à noter une nouvelle fois une interaction possible avec le léflunomide (CYP2C9) et le baricitinib (CYP3A4).

4.5 *Nigella sativa* L.

4.5.1 Description botanique

Nigella sativa (figure 25), ou nigelle ou encore cumin noir sous son nom vernaculaire appartient à la famille des Renonculaceae. Cette plante herbacée vivace est retrouvée en Europe du sud sur le pourtour méditerranéen et en Afrique du Nord. La partie utilisée à des fins thérapeutiques est la graine de la plante.

4.5.2 Composition chimique : molécules d'intérêt

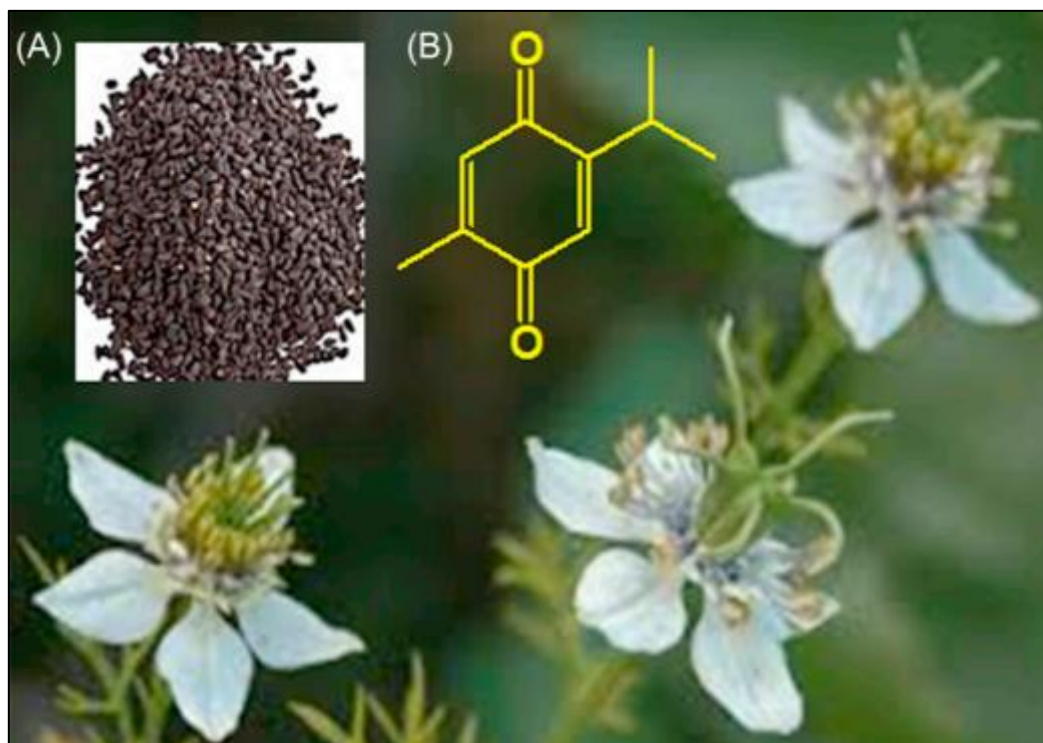


Figure 25 : *Nigella sativa*, la fleur, la graine (A) et la thymoquinone (B)(196)

Nigella sativa est composée de polyphénols, d'alcaloïdes de terpénoïde, mais la molécule qui nous intéresse ici est un monoterpène, la thymoquinone.

4.5.3 Propriétés pharmacologiques des substances actives

La thymoquinone est une molécule redoutable sur bien des aspects.

D'un point de vue macroscopique, elle diminue l'œdème de manière significative chez le rat et ce, de manière comparable à l'indométacine (de 3 à 9 mg/Kg) (197) et à l'aspirine (100 mg/KG) (198)

Elle diminue l'inflammation par action sur le métabolisme de l'acide arachidonique par une inhibition des COX et LOX (la 5-LO toujours) et la LTC₄ synthase entraînant alors une diminution globale des prostaglandines et leucotriènes (199–201). Il a aussi été montré une

inhibition de l'expression de mARN de la iNOS et donc une diminution conséquente de la production de NO par les macrophages sans atteinte cellulaire cependant (202) .

Sur des FLS issus de patients, la thymoquinone est capable de bloquer l'activation des protéines p38, ERK 1 et 2 et NF- κ B induite normalement par LPS, conduisant alors à la suppression de l'expression de médiateurs pro inflammatoires : IL-1 β , TNF- α , MMP13, COX2, PGE2 (203) .

Elle agit directement sur l'immunité avec une action majeure sur les cellules dendritiques (204). En effet il a été montré sur une culture de cellules dendritiques de souris stimulé par LPS pour induire l'inflammation, une surexpression du CMH II, des cofacteurs CD40 et CD86 et donc de la capacité de présentation des antigènes. La production de cytokine en contexte inflammatoire est aussi augmentée et la survie nettement améliorée. La mise en présence de thymoquinone a montré une inhibition de cette stimulation induite par le LPS et un retour à la normal de tous ces éléments. De plus l'IL-10, l'IL-12 et le TNF- α étaient diminués ainsi que la phosphorylation des facteurs de survie qui permettent une résistance à l'apoptose à savoir les protéines kinases AKT et ERK. Sur des FLS stimulés par TNF- α (205), pour reproduire le profil des FLS des patients PR ; il a été montré une diminution des cytokines IL-6 et IL-8 et surtout des molécules d'adhésion ICAM-1, VCAM-1 et de la cadherine-11, impactant alors leur capacité de migration et d'invasion.

Il y a un autre effet possible sur les cellules immunitaires, cette fois ci directement sur les lymphocytes. La thymoquinone a montré une capacité d'inhibition de la prolifération des lymphocytes en culture (206), mais aussi la diminution de la production d'anticorps chez des rats mis en présence d'un antigène(207), avec une diminution des AC aigu IGA et IgM, mais pas des IgG, et enfin une inhibition de la voie du complément C3 (208). Il a aussi été montré une diminution du taux de splénocytes et de neutrophiles (207).

4.5.4 Etudes cliniques sur *Nigella sativa*

La première étude clinique a comparé l'effet de la prise de *Nigella sativa* (sous forme d'huile essentielle 500 mg deux fois par jour PO) à la prise d'un placebo (gélules d'amidon) chez un seul et même groupe de 40 femmes atteintes d'une PR active traitées sous MTX (209). Durant un mois les patientes ont pris les gélules d'amidon, puis le mois suivant elles ont pris les gélules de nigelle. A la fin de chaque période différents critères ont été étudiés et comparés. Il a été observé une diminution du DAS 28 (4,98 au départ puis 4,99 pour le placebo et 4,55 pour l'huile) et une amélioration du nombre d'articulations gonflées, ces résultats étant significatifs entre le groupe traité par l'huile de nigelle versus le groupe placebo.

La deuxième est un essai clinique randomisé en double aveugle avec contrôle par un placebo (210). 45 patients ont été répartis aléatoirement en deux groupes, chaque groupe prenant respectivement deux capsules de 500 mg d'huile de nigelle par jour ou deux capsules placebo dans l'autre groupe, durant 8 semaines. Il a été observé une augmentation significative des concentrations d'IL-10 et une diminution marquée du malondialdéhyde (MDA), marqueur de la peroxydation des lipides, ainsi que des niveaux diminués de NO dans le sérum. Aucun effet n'est apparu concernant les autres marqueurs étudiés à savoir la SOD, la

catalase et le TNF- α . Il en ressort un effet probable intéressant contre le stress oxydatif en association au traitement classique par csDMARD.

4.5.5 Toxicité et interactions médicamenteuses possibles de *Nigella sativa*

De haute dose de *N. sativa* ont montré une diminution du cholestérol, des triglycérides et du glucose ainsi que du taux de leucocytes et des plaquettes dans le sang et à l'inverse une augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine. Ces effets sanguins sont à prendre en considération. Il a aussi été montré une atteinte structurale au niveau rénal et, à un moindre niveau, au niveau hépatique, le tout à des doses très élevées (211).

En outre une autre étude a mis en évidence une inhibition des CYP450 de type CYP2C11 (212).

5 MOLECULES RETROUVEES DANS LE MONDE VEGETAL PRESENTANT UN INTERET DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

5.1 Le resvératrol

5.1.1 Présentation du resvératrol

Le resvératrol est retrouvé notamment dans le raisin et le cacao. Il lui a été accordé des effets cardioprotecteurs et des hypothèses l'associent à l'existence du « French Paradox » associant la bonne santé relative des français à la consommation régulière de vin. De plus comme il a été vu précédemment, la prise modérée d'alcool peut être un facteur protecteur dans la RA, cela viendrait-il de là ? Le resvératrol (*figure 26*) est un polyphénol et plus précisément un stilbène.

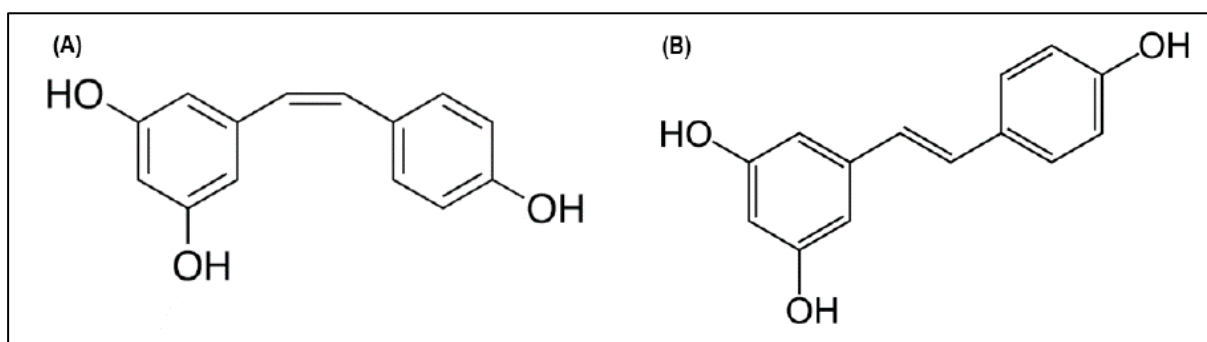


Figure 26 : Formule chimique du resvératrol forme CIS (A) et TRANS (B) (213)

5.1.2 Propriétés pharmacologiques de la substance active

Comme d'autres substances précitées, le resvératrol étant un polyphénol il a la capacité d'inhiber la iNOS dans les macrophages issus de souris stimulés au LPS, mais aussi la COX2 et donc la production de PGE2 dans les tissus synoviaux de rats traités par resvératrol (214). Cette inhibition de la COX2 serait dû à une diminution de l'activité NADPH oxydase(215).

L'inhibition des voies NF- κ B par déphosphorylation de l'I κ B α est également retrouvée. Cette déphosphorylation entraîne le maintien de cette protéine inhibitrice de la translocation du NF κ B. De plus, il inhibe la phosphorylation de STAT 1 et 3 jouant un rôle majeur dans la cascade de signalisation inflammatoire. Des cytokines majeures sont par ailleurs diminuées telles que l'IL-6 (216) ainsi qu'une diminution des cytokines IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-1, IL-4 et IL-17(217).

De manière intéressante, les propriétés de migration et d'invasion des FLS de patients atteints de PR semblent aussi touchées. En effet, les FLS-PR expriment moins la protéine SIRT1 (sirtuine 1) que des FLS normaux. La mise en présence de ces cellules avec du resvératrol a provoqué une augmentation de l'expression des mRNA de SIRT1 et donc de la production de la protéine. Les protéines MMP (notamment 1 et 13) de ces FLS étaient aussi bien moins produites. La capacité d'invasion des FLS issus de patients était réduite de manière significative une fois mise en présence de resvératrol (218)

Enfin les lymphocytes semblent aussi touchés avec une diminution du nombre totale de Th-1 et Th-17, ainsi qu'une diminution des titres d'anticorps dans le sérum, à savoir les Ig spécifiques du collagène préférentiellement (217) .

Le resvératrol semble aussi avoir un effet sur l'angiogenèse nécessaire au mécanisme inflammatoire avec une inhibition du signal transmis par la liaison de l'angiopoïétine Ang-1 à son récepteur Tie1. Aucun effet n'a cependant été remarqué sur le VEGF (*figure 27*).

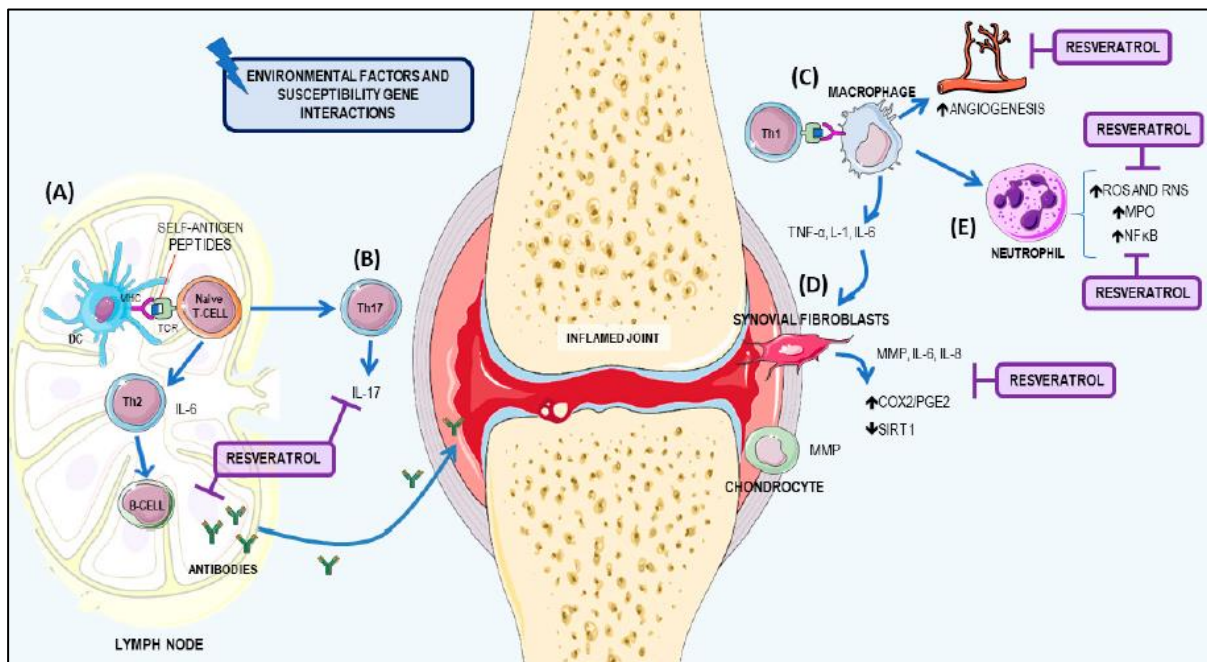


Figure 27: Mécanisme d'action du resvératrol dans la PR

5.1.3 Étude clinique sur le resvératrol

Cet essai randomisé visait à évaluer l'effet du RSV contre contrôle chez des patients prenant leur traitement habituel (219). Deux groupes de 50 sujets, l'un traité par du RSV à 1g par jour en plus de leur traitement habituel et l'autre ne prenant que le traitement habituel pendant 3 mois ont été suivis. Les traitements utilisés étaient le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, le méthotrexate, le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la prednisolone et autres AINS. Dans le groupe prenant la combinaison de traitement, les marqueurs cliniques classiques (DAS 28) et biologiques (TNF-, VS, MMP3, IL-6) étaient significativement diminués comparés au traitement habituel seul. Cependant, les résultats concernant la CRP et le FR n'étaient pas significatifs (tableau 16).

	DAS 28		VS (mm)		TNF- α (pg/ml)		MMP3 (ng/mL)		IL-6 (pg/mL)	
	T0	+90J	T0	+90J	T0	+90J	T0	+90J	T0	+90J
RSV 1g/jour + traitement habituel	4,62	3,12	39,4	23,5	32	18,3	188,6	127,4	50,5	23,5
Traitement habituel seul	4,91	4,18	43,8	41,7	31,5	29,7	198,6	195,2	54	51,2

Tableau 16: Comparaison des résultats entre le groupe traité par resvératrol 1g/j et le groupe prenant son traitement habituel seul

5.1.4 Toxicité et interactions médicamenteuses possibles du resvératrol

Une étude chez le rat a montré une néphrotoxicité (traduit par une augmentation de la créatinine) suite à l'administration d'une très haute dose de resvératrol à 3 g/kg (220) . Il apparaît d'après une étude plus récente, à un dosage bien inférieur de 700 mg/kg une bonne tolérance, et une absence de toxicité y compris sur les fonctions reproductives (221) .

Il semble avoir un effet inhibiteur sur les CYP3A4, 2D6, et 2C9 ce qui mène à craindre de nombreuses interactions médicamenteuses (222,223). Il y a donc ici une interaction possible une nouvelle fois entre le Léflunomide (CYP 2C9) et le Baricitinib (CYP3A4)

5.2 La quercétine

5.2.1 Classification de la quercétine

Cette substance est retrouvée dans les légumes, les fruits les graines et les noix. Des sources riches en quercétine seront *Allium cepa* (ail), *Camellia sinensis* (thé vert), *Hypericum perforatum* (millepertuis) et *Podophyllum peltatum* (podophylle d'Amérique)

La quercétine (*figure 28*) est un polyphénol, plus précisément appartenant à la classe des flavonoïdes et au groupe des flavonols.

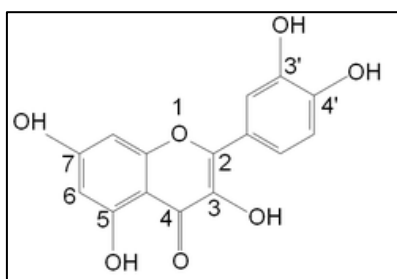


Figure 28 : Formule chimique de la quercétine (224)

5.2.2 Propriétés pharmacologiques de la substance active

Nous retrouvons comme pour les autres polyphénols précités une réduction de la production de NO par inhibition de la iNOS des macrophages (225,226), ainsi qu'une inhibition des lipoxygénases (227) et des COX 1 et 2 (226).

Il a été observé dans différents modèles murins (AA, CIA...) une réduction de la production de IL-1 β , TNF- α , IL-6 et IL-17 (225,227–230), identiques aux résultats observés sous méthotrexate (228). La voie inflammatoire du NF- κ B est aussi inhibée (227) .

La quercétine a un effet particulier sur les macrophages en inhibant différentes protéines nécessaires à leur attraction sur le site de l'inflammation telle que la MCP1 (ou CCL2) (225,227,228), ou à leur action pour remodeler la matrice extra-cellulaire les entourant comme les hyaluronidases et les MMP (3 et 9) (226,228).

Cette molécule a aussi une action sur les FLS de patients (231) en favorisant l'apoptose de ces cellules par une inhibition de la transcription du gène MALAT 1 (impliqué dans la migration et la prolifération) et de la voie PI3K/AKT qui a une action sur le cycle cellulaire et donc l'apoptose .

Elle diminue l'ostéoclastogénèse en réduisant la production de RANKL par les FLS, supprimant la prolifération et la différenciation des Th-17 et donc la production d'IL-17 (230).

Cette substance inhibe aussi l'angiogénèse et donc tout le processus de migration cellulaire et prolifération par inhibition de la voie de signalisation du VEGF (232) .

Enfin, la diminution de l'inflammation est mesurable par une baisse significative de la CRP dans le plasma de rats AA (227).

5.2.3 Études cliniques sur la quercétine

Trois études cliniques ont cherché à évaluer l'efficacité de la quercétine chez des patients atteints de PR.

La première étude consistait en un essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo (233). 50 femmes atteintes de PR repartis aléatoirement en deux groupes ont été suivies durant 8 semaines : l'un prenant de la quercétine à 500 mg PO par jour et l'autre (placebo) prenant du lactose, en plus de leur traitement habituel pour les deux. A la fin du traitement, il est apparu une réduction significative du taux de TNF- α plasmatique, du DAS 28 et du HAQ entre les deux groupes (*Tableau 17*). La perception des raideurs matinales a aussi été diminuée.

	TNF- α		DAS 28		HAQ	
	T0	+60J	T0	+60J	T0	+60J
Quercétine 500 mg + traitement habituel	3,22	2,65	0,59	0,35	2,52	2,4
Traitement habituel seul	3,13	3,11	0,67	0,68	2,28	2,46

Tableau 17 : Résultats comparant le traitement habituel seul à l'ajout de quercétine à 500 mg au traitement classique

Cette étude tend alors à montrer une efficacité supérieure de l'association de la quercétine aux traitements habituels.

La deuxième étude consistait également en un essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé par un placebo (234). Les chercheurs ont ici tenté d'évaluer l'efficacité d'une complémentation en quercétine sur les marqueurs d'inflammation chez des patients atteints de PR. Trois groupes ont alterné, en double aveugle toujours, la prise des trois traitements suivants : quercétine à 166 mg par jour PO associée à de la vitamine C à 133 mg par jour 3 fois par jour pendant 4 semaines, ou 4 semaines de supplémentation en acide α lipoïque 300 mg/j ou 4 semaines de placebo. Aucune différence significative n'a été notée sur les marqueurs de l'inflammation tels que le TNF- α , l'IL-1 β et la CRP. Seule une tendance mais

non significative à la réduction de la VAS a été noté lors de la prise du traitement constitué de quercétine et de vitamine C.

La dernière étude consiste ici aussi en un essai clinique randomisé en double aveugle contre placebo (235). 51 femmes réparties dans deux groupes, le premier prenant de la quercétine à 500 mg PO par jour et le deuxième prenant un placebo (lactose) le tout pendant 8 semaines ont participé à cet essai. Aucune différence significative n'a été observé entre les deux groupes concernant la réduction du stress oxydatif via la mesure plasmatique du malondialdéhyde et des LDL oxydés. La CRP n'avait elle non plus pas diminué et la pression artérielle avait-elle augmentée dans les deux groupes mais toujours de manière non significative.

5.2.4 Toxicité et interactions médicamenteuses possibles de la quercétine

La quercétine se lie de façon très forte avec la protéine sérum albumine (236) impliquée dans le transport de nombreuses molécules dans le corps humain, dont la Warfarine qu'elle est capable de déplacer efficacement (237,238) .

6 LES LIMITES DES ETUDES CLINIQUES EXISTANTES EN PHYTOTHERAPIE

D'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) un essai clinique est défini comme « une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectif, selon le cas, d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu » (239). Il s'agit donc d'apporter la preuve clinique de l'efficacité d'un médicament après avoir étudié ses effets potentiels in vitro et in vivo. Le passage de la simple hypothèse scientifique à l'efficacité avérée du médicament en clinique nécessite tout d'abord la comparaison des effets (à un placebo ou un médicament déjà existant), mais aussi que les résultats observés entre les groupes comparés soient significativement différents (selon que l'étude cherche à montrer la supériorité d'un traitement ou le caractère comparable de deux traitement) et enfin qu'il y ait bien une relation de causalité entre l'administration du traitement et le résultat observé. Cependant une rigueur irréprochable est nécessaire afin d'apporter des résultats valables et reproductibles.

L'étude clinique idéale est une étude randomisée, en double aveugle, et contrôlée sur des groupes comparables. Pour cela, des critères de sélection sont préalablement établi dans le protocole de l'étude avec des critères d'inclusion définissant le profil des sujets (par exemple ici, patients diagnostiqués d'une PR depuis plus de 10 ans) et des critères de non inclusion afin d'éviter des biais dans l'étude (par exemple patients prenant des AINS en parallèle de son traitement de fond). Les groupes comparés doivent être homogènes et la randomisation assure la comparabilité de ceux-ci en affectant à chaque patient, de manière aléatoire, une position

dans l'étude (groupe test ou groupe placebo par exemple). Cette comparabilité sera maintenue tout au long de l'étude par le fait que ni le médecin ni le patient n'ont connaissance du traitement attribué, c'est donc la double aveugle.

De nombreux biais peuvent apparaître selon la méthode d'étude, comme par exemple :

- La réalisation d'une étude en ouvert ou en simple aveugle peut entraîner un biais de suivi (un patient se sachant sous placebo sera peut-être moins observant) et un biais d'évaluation (la réalisation de la mesure du critère de jugement n'est pas réalisée de la même manière entre le patient traité et le patient placebo)

- Un événement totalement aléatoire peut survenir et influencer les résultats, c'est le biais de confusion qui s'annule avec l'utilisation et la comparaison à un groupe témoin.

- La décision d'exclure des patients durant l'étude pour quelques raisons que ce soit constitue un biais d'attribution, pour éviter cela les résultats donnés doivent être évalués pour tous les patients inclus. Ainsi, malgré des arrêts prématurés de traitement, l'exclusion d'un patient ou une mauvaise observance, la comparabilité des groupes est toujours valable. On parlera alors d'intention de traiter pour donner les résultats et non pas de « per protocole » qui traite uniquement les résultats obtenus à partir des patients restants.

- Lorsque les sujets choisis ne sont pas représentatifs de la population étudiée et qu'il y a une différence entre les patients constitutifs des groupes comparés, cela engendre un biais de sélection. Ce biais peut être réduit par l'utilisation stricte de la randomisation, de telle manière que chaque groupe soit constitué de manière totalement aléatoire au début de l'étude et que des critères de sélection stricts soient préalablement établis.

Ces différentes définitions étant données, l'analyse des études utilisées lors de ce travail a fait ressortir certains biais précités. Tout d'abord le biais de sélection qui revient régulièrement avec des groupes de patients trop peu nombreux pour être représentatifs de la population traitée et pour que les tests démontrent assez de puissance pour être significatifs. Ce qui caractérisait la plupart des études était aussi un taux d'abandon important des participants avec des résultats parfois donnés per protocole. Enfin la non réalisation de beaucoup d'études en double aveugle posent aussi un véritable problème quant à la validité de certains résultats. Il est à noter l'utilisation de certains médicaments en contrôle à des doses plutôt faibles, non conformes aux recommandations et posologies usuelles, ce qui oriente donc l'étude en faveur de la plante testée. D'un autre côté, la difficulté des études en phytothérapie réside aussi dans la comparabilité de l'échantillon de plante à tester. Chaque plante, selon son origine, le type de traitement qu'elle subit mais aussi selon la manière dont elle est conservée et traitée après avoir été récoltée aura ses propres spécificités et diffèrera d'une autre plante utilisée dans une autre étude. Sa composition chimique sera différente. Les différentes méthodes d'extraction pourront révéler des proportions des constituants d'intérêt totalement distinctes entre chaque lot de plantes. Ce qui pose aussi question quant à la quantité de plante ou de substance à utiliser et tester durant les études.

Certains résultats semblent très prometteurs mais ils sont toujours à mettre en parallèle des méthodes utilisées pour les obtenir ainsi que de la réalité du marché de la phytothérapie actuel.

Tout d'abord, les lois règlementant actuellement la phytothérapie sont-elles suffisantes pour assurer le suivi, la traçabilité, l'efficacité et l'innocuité du produit ? Le statut de complément alimentaire permet une mise sur le marché bien plus rapide et moins contraignante en termes de lieux de vente notamment, mais est-ce bien raisonnable d'autoriser la vente libre de plantes pouvant être par exemple diurétiques chez des personnes présentant des troubles rénaux ? De millepertuis dont tous les professionnels de santé connaissent bien les effets sur la contraception ? Ou encore de l'une des plantes étudiées précédemment alors que le risque d'interactions médicamenteuses est présent ? Certes ces plantes font pour la plupart parties de notre quotidien et de notre alimentation, mais le fait de prendre une supplémentation ne devrait-il pas être plus encadré dans un souci de prévention ?

Ensuite, les quantités utilisées sont parfois très importantes et ne correspondent pas en termes de dosage à ce qui est retrouvé dans le commerce des phytomédicaments et compléments alimentaires.

De plus, la phytothérapie reposant sur l'utilisation de la plante entière (sous toutes formes), l'isolement d'une molécule particulière risque donc d'entraîner une perte d'efficacité, ceci se reflétant dans les études qui tendent à prouver que telle ou telle substance a un intérêt. Isolée des molécules qui l'entourent, les résultats observés chez les animaux ou même les êtres humains peuvent parfois s'avérer décevants aux vues de ceux obtenus par l'utilisation traditionnelle depuis des siècles de la plante d'origine. Comme nous l'avons vu, les molécules issues des plantes peuvent varier selon leurs conditions de culture (ceci étant caractérisé par le chémotypage en aromathérapie), ainsi il est important de respecter ces conditions pour obtenir les substances et donc l'efficacité attendue.

Se pose alors la question de l'agriculture de masse, la phytothérapie étant aujourd'hui très plébiscitée par la population, il est important de se poser la question de la culture intensive de certaines espèces. Ne risque-t-on pas de perdre ce que nous cherchions alors à obtenir ? Ceci va de pair avec la conservation de l'environnement local. Nous avons les preuves écrites que des peuples, partout dans le monde et à travers les Ages, avaient (ou ont toujours) leur médecine traditionnelle en lien avec ce que pouvait leur fournir leurs terres, il faut donc se poser la question, et aujourd'hui plus que jamais, de l'utilisation de ce savoir, de sa transmission et pourquoi pas de sa transposition de territoire en territoire. Une plante qui est jugée et s'avère utile pour traiter la douleur dans un continent pourrait bien avoir sa semblable dans un autre. Ceci limiterait alors le risque de déforestation et de production intensive sur le territoire d'origine. Ce respect des traditions et la transmission des connaissances acquises par l'expérience de génération en génération au sein de certaines populations est étudié de nos jours par une discipline, l'ethnopharmacologie. Cette discipline s'attache à l'étude des médecines traditionnelles, à la préservation du savoir des populations et à la démonstration des effets décrits (240).

CONCLUSION

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire d'origine auto-immune se répartissant de manière inégale dans le monde avec une prédominance dans les pays dits occidentaux, touchant majoritairement les femmes et dont la prévalence augmente avec l'âge.

Cette maladie multifactorielle semble combiner l'influence de facteurs génétiques (gène de susceptibilité et polymorphismes), environnementaux (mode de vie et alimentation, tabagisme, alcool, bactéries comme *Porphyromonas gingivalis*), hormonaux (prédominance chez l'individu de sexe féminin) et socio-économiques. Sa physiopathologie n'a de cesse d'être étudiée, les facteurs précités se combinent aux acteurs de l'immunité et de l'inflammation menant à une réaction auto-immune non contrôlée et délétère. Chaque acteur a son importance avec entre autres les lymphocytes T et le rôle des Th17 mis en évidence récemment, les lymphocytes B producteurs d'anticorps suite à la mise en présence d'auto-antigènes mais aussi les fibroblastes présentant un phénotype invasif exceptionnel. Les mécanismes cellulaires et moléculaires multiples et l'origine de la maladie inconnue font qu'il n'existe à ce jour aucun traitement curatif pour cette pathologie. Cependant la recherche continue et de nouveaux médicaments sont par ailleurs apparus cette année avec une mise à jour des recommandations de Ligue Européenne contre le Rhumatisme. La prise en charge multidisciplinaire est indispensable pour contrôler la fréquence et l'intensité des poussées ainsi que l'évolution du handicap et donc le vécu de la maladie par le patient.

Les changements actuels des modes de vie et de consommation des populations occidentales ont une répercussion sur la prise en charge de nombreuses pathologies dont la polyarthrite. Comme la population générale, le patient est aujourd'hui soucieux de sa prise en charge et ne fait plus confiance aveuglément en la médecine traditionnelle. Cela pose alors la question de l'efficacité et de l'innocuité des thérapies vers lesquelles ceux-ci peuvent se tourner. Comme nous l'avons vu, de plus en plus d'études voient le jour concernant l'usage des plantes dans le traitement de cette pathologie. Certaines études prometteuses présentent cependant des limites évidentes notamment quant à l'exposition de leurs résultats en termes de nombre de participants et de comparaison aux traitements adéquates. Il est par ailleurs connu, et de nouveau prouvé dans ces études, que le naturel n'est pas synonyme d'absence de danger, notion qui est cependant souvent ignorée par la population générale. De nombreuses plantes nous sont totalement inconnues et pourtant utilisées depuis des millénaires dans certaines régions du globe. La médecine traditionnelle chinoise est la première source à laquelle il est fait référence en ce qui concerne la phytothérapie, mais il est intéressant de voir que les populations autochtones d'Iran et d'Australie ont aussi leurs remèdes pour la prise en charge de cette pathologie.

L'objectif est donc aujourd'hui de prouver cette efficacité du savoir ancestral pour avoir un usage raisonné et local du vivant, notions auxquelles s'attachent les spécialistes en ethnopharmacologie avec comme objectif de « créer un lien direct entre les connaissances thérapeutiques traditionnelles recueillies sur le terrain et l'évaluation pharmacologique en laboratoire où l'on vérifie l'effet chez l'animal ou sur culture cellulaire ».

ANNEXE 1 : *Caractéristiques des médicaments utilisés en première ligne dans la Polyarthrite rhumatoïde*

1ère ligne	Mécanisme d'action	Effets indésirables	Contre-indications	Interactions médicamenteuses
Méthotrexate	Agent antiprolifératif et anti inflammatoire Analogue de l'acide folique au rôle de faux substrat Inhibiteur de la Dihydrofolate Réductase DHFR	Toxicité digestive (dyspepsies, stomatites...) Toxicité hépatique cumulative : transaminases, fibroses hépatiques voire cirrhose Toxicité hématologique non cumulative réversible : leucopénies, thrombopénies voire pancytopénies Risque infectieux : pneumopathies interstitielles Tératogène homme et femme	Hypersensibilité, Insuffisance rénale et hépatique sévère, Grossesse et allaitement Infections sévères.	<u>Contre-indiquées</u> : vaccin anti-amaryl (vivant), Triméthoprime seul ou associé, phénytoïne et probénécide <u>Déconseillées</u> : Vaccin vivant atténué, salicylés.
Leflunomide	Agent immunodépresseur et anti prolifératif sur les lymphocytes T activés impliqués dans la PR. Le métabolite actif Tériflunomide inhibe la di Hydro orotate Déshydrogénase DHOD	Toxicité semblable digestive/hématologique/hépatique Toxicité dermatologique : dermatoses (sécheresse, prurit, rash cutané et eczémas) Risque infectieux : infections opportunistes possibles, LEMP et risque tuberculeux Tératogène	Immunodéficience et infection sévère, Insuffisance hépatique et rénale modérée à sévère, Atteinte médullaire, Grossesse et allaitements, Patient mineur.	<u>Déconseillées</u> Méthotrexate, cholestyramine et charbon, vaccins vivants, alcool <u>Précautions</u> : Inhibiteurs du CYP2C9 (phénytoïnes, warfarine) Médicaments hépato et hépatotoxiques.

<p>Sulfasalazine</p>	<p>Agent immunosuppresseur et anti-inflammatoire Association d'acide 5 amino salicylique (5-ASA) actif et de sulfapyridine (sulfamide) permettant son transport.</p>	<p>Dose dépendants : Dyspepsie, nausées, vomissement, carence en folate, méthémoglobinémie et coloration brune des urines, céphalée et malaise général. Réaction allergique, Toxicité hématologique pouvant atteindre la pancytopenie. Oligospermie lentement et partiellement réversible.</p>	<p>Hypersensibilités connues aux sulfamides et salicylés, Déficit en G6PD, Grossesse et allaitement</p>	<p><u>Précautions</u> : AVK et sulfamides hypoglycémiantes potentialisés Réduction de la digoxinémie de 50 %</p>
<p>Corticoïdes</p>	<p>Corticoïde de synthèse ayant un effet immunosuppresseur et anti-inflammatoire en se fixant au même récepteur que les glucocorticoïdes naturels</p>	<p>Troubles métaboliques : minéralocorticoïdes (œdème, hypertension artérielle) Hypokaliémie Effet diabétogène Ostéoporose cortisonique Retard de croissance Catabolisme protéique Troubles endocriniens : syndrome cushingoïde Dysménorrhées. Troubles digestifs Troubles psychiques Risque infectieux dès 20 mg/j d'équivalent prednisone</p>	<p>Aucune absolue si corticothérapie vitale Attention aux infections, aux vaccins vivants, état psychotique non contrôlé,</p>	<p><u>Déconseillées</u> : Médicaments favorisant la survenue de torsades de pointes.</p>

Tableau 18 : Caractéristiques des médicaments utilisés en première ligne dans la Polyarthrite rhumatoïde

ANNEXE 2 : Caractéristiques des ANTI-TNF α

Tableau 19: Caractéristiques des Anti-TNF

	Mécanisme d'action	Effets indésirables	Interactions médicamenteuses	Contre-indications
Infliximab REMICADE [®] INFLECTRA [®] REMSIMA [®]	Anticorps monoclonal chimérique anti TNF α soluble et membranaire	Réactions d'hypersensibilité pouvant être sévère Immunogène par réaction sérique Risque infectieux Toxicité hématologique Risque majoré de cancer	Autres biothérapies Vaccins vivants atténués	Infection aigue, chronique opportuniste, abcès Insuffisance cardiaque congestive Grossesse et allaitement, tuberculose
Etanercept ENBREL [®]	Récepteur soluble du TNF α soluble et membranaire, protéine de fusion fixant deux molécules de TNF α	Mauvaise tolérance locale : réaction au point d'injection (douleur, érythème, prurit) Risque infectieux augmenté Toxicité hématologique Risque majoré de cancer	Autres biothérapies Vaccins vivants atténués	Tuberculose Infection aigue, chronique opportuniste, abcès, Grossesse et allaitement
Adalimumab HUMIRA [®]	Anticorps monoclonal humain antiTNF α soluble et membranaire	Mauvaise tolérance locale : réaction au point d'injection (douleur, érythème, prurit) Moins d'échappement thérapeutique car moins immunogène	Autres biothérapies Vaccins vivants atténués Association à la Rifampicine et pyrazinamide car toxicité hépatique	Tuberculose, Infection aigue, chronique opportuniste, abcès Insuffisance cardiaque congestive Grossesse et allaitement
Certolizumab CIMZIA [®]	Fab' d'AC humanisé recombinant IgG1 + PEG neutralisant sélectivement l'effet du TNF α	<i>Idem adalimumab</i>	Autres biothérapies Vaccins vivants atténués	Tuberculose évolutive et Infections sévères, Insuffisance cardiaque modérée, Grossesse et allaitement
Golimumab SIMPONI [®]	Anticorps monoclonal humain anti TNF α soluble et membranaire.	<i>Idem</i>	Autres biothérapies Vaccins vivants atténués	<i>Idem</i>



Diminution de l'inflammation et diminution de la dégradation de l'articulation

ANNEXE 3 : *Caractéristiques des traitements utilisés en deuxième ligne (autres que les anti-TNF) dans la Polyarthrite Rhumatoïde*

2ème ligne	Mécanisme d'action	Effets indésirables	Contre-indications	Interactions médicamenteuses
Abatacept	Protéine de fusion (gène CTLA4 et Fc d'une IgG1 humaine) Inhibition sélective de la costimulation des lymphocytes T.	Céphalées, étourdissement Toxicité digestive : nausées, vomissements, douleurs abdominales. Risque infectieux augmenté.	Infections sévères et incontrôlées Femme enceinte (non recommandé)	Autres biothérapies Vaccins vivants
Tocilizumab	: Anticorps monoclonal IgG1 humanisé anti récepteur à l'IL-6	Céphalée, hypertension voire poussées hypertensives, Hypercholestérolémie et hypertriglycémie, Risque d'infections : pneumonies Toxicité hépatique : ALAT/ASAT	Infections sévères ou actives Déconseillé grossesse/allaitement	Autres biothérapies, Vaccins vivants/atténués

<p>Rituximab</p>	<p>Anticorps monoclonal chimérique anti CD20 se liant aux lymphocytes B</p>	<p>Première perfusion syndrome cytokinique (fièvre, urticaire, angio-oedème, dyspnée, hypotension), syndrome de lyse tumorale (hyperkaliémie, hyperuricémie, hypocalcémie, insuffisance rénale aiguë) Exacerbation d'une pathologie cardiaque préexistante Toxicité hématologique : thrombopénie, agranulocytose, anémie. Réaction cutanées sévères (Lyell ou Stevens Johnson) et LEMP</p>	<p>Infections sévères ou évolutive voire déficits immunitaires Insuffisance cardiaque</p>	<p>Médicaments antihypertenseurs</p>
<p>Tofacitinib</p>	<p>Immunosuppresseur, inhibiteur puissant et sélectif des Janus Kinases (JAK).</p>	<p>Risque infectieux Troubles hématologiques : thrombocytose Troubles du métabolisme : hypercholestérolémie Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements Atteintes hépatiques : élévations des transaminases (ALAT)</p>	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients Grossesse</p>	<p>Substrats du Transporteur d'anions organiques OAT 3</p>

<p>Baricitinib</p>	<p>Idem, sélectivité des JAK différentes</p>	<p>Risques d'infections graves et opportunistes Troubles hématologiques : anémies Céphalées, hypertension Toux Troubles digestifs : douleurs abdominales, diarrhées, vomissements Atteintes musculosquelettiques Troubles généraux : fièvre, œdème périphérique, fatigue. Tératogène</p>	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients Tuberculose active, infections graves, infections opportunistes Insuffisance hépatique sévère. Grossesse et allaitement</p>	<p>Interactions avec inhibiteurs/inducteurs des CYP3A4</p>
---------------------------	--	--	---	--

Tableau 20: Caractéristiques des traitements utilisés en deuxième ligne (autres que les anti-TNF) dans la Polyarthrite Rhumatoïde

BIBLIOGRAPHIE

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.
2. Loreto Carmona, Marita Cross, Ben Williams, Marissa Lassere, Lyn March Q. Rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2010;
3. Syed Ali Fazal, Mohammad Khan, Shamima E. Nishi, Fahmida Alam, Nowshin Zarin, Mohammad T. Bari and Ghulam Md. Ashraf. A Clinical Update and Global Economic Burden of Rheumatoid Arthritis [Internet]. *ResearchGate*. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/320688698_A_Clinical_Update_and_Global_Economic_Burden_of_Rheumatoid_Arthritis
4. Hameed K, Gibson T. A comparison of the prevalence of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases amongst Pakistanis living in England and Pakistan. *Br J Rheumatol*. juill 1997;36(7):781-5.
5. Svendsen AJ, Kyvik KO, Houen G, Junker P, Christensen K, Christiansen L, et al. On the Origin of Rheumatoid Arthritis: The Impact of Environment and Genes—A Population Based Twin Study. Ahuja SK, éditeur. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e57304.
6. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1992;117(10):801-6.
7. Lenz TL, Deutsch AJ, Han B, Hu X, Okada Y, Eyre S, et al. Widespread non-additive and interaction effects within HLA loci modulate the risk of autoimmune diseases. *Nat Genet*. 2015;47(9):1085-90.
8. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-96.
9. Begovich AB, Carlton VEH, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A Missense Single-Nucleotide Polymorphism in a Gene Encoding a Protein Tyrosine Phosphatase (PTPN22) Is Associated with Rheumatoid Arthritis. *Am J Hum Genet*. 2004;75(2):330-7.
10. Bottini N, Vang T, Cucca F, Mustelin T. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Seminars in Immunology*. 2006;18(4):207-13.
11. Foustieri G, Liossis S-N, Battaglia M. Roles of the protein tyrosine phosphatase PTPN22 in immunity and autoimmunity. 2013.
12. Stanford SM, Maestre MF, Campbell AM, Bartok B, Kiosses WB, Boyle DL, et al. Protein Tyrosine Phosphatase Expression Profile of Rheumatoid Arthritis Fibroblast-like Synoviocytes: A Novel Role of SH2 Domain-Containing Phosphatase 2 as a Modulator of Invasion and Survival. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(5):1171-80.
13. Maeshima K, Stanford SM, Hammaker D, Sacchetti C, Zeng L-F, Ai R, et al. Abnormal PTPN11 enhancer methylation promotes rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte aggressiveness and joint inflammation. *JCI Insight*. 2016;1(7).

14. Yu D-H, Qu C-K, Henegariu O, Lu X, Feng G-S. Protein-tyrosine Phosphatase Shp-2 Regulates Cell Spreading, Migration, and Focal Adhesion. *J Biol Chem.* 1998;273(33):21125-31.
15. Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Citrullination by peptidylarginine deiminase in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:323-39.
16. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhira S, Sawada T, Suzuki M, et al. Functional haplotypes of *PADI4*, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nature Genetics.* 2003;34(4):395-402.
17. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R133.
18. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):835-41.
19. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis & Rheumatism.* 2006;54(1):38-46.
20. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren A-K, Nicholas AP, Zendman AJW, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2008;67(10):1488-92.
21. Linn-Rasker SP, Mil AHM van der H, Gaalen FA van, Kloppenburg M, Vries RRP de, Cessie S le, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006;65(3):366-71.
22. Karlson EW, Chang S-C, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, De Vivo I, et al. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):54-60.
23. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular Mimicry as a Mechanism of Autoimmune Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(1):102-11.
24. Newkirk MM, Goldbach-Mansky R, Senior BW, Klippel J, Schumacher HR, El-Gabalawy HS. Elevated levels of IgM and IgA antibodies to *Proteus mirabilis* and IgM antibodies to *Escherichia coli* are associated with early rheumatoid factor (RF)-positive rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2005;44(11):1433-41.
25. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2010;62(9):2662-72.
26. (PDF) Citrullination of autoantigens: Upstream of TNF α in the pathogenesis of rheumatoid arthritis

- [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/51248672_Citrullination_of_automatogens_Upstream_of_TNFa_in_the_pathogenesis_of_rheumatoid_arthritis
27. Aquino SG de, Abdollahi-Roodsaz S, Koenders MI, Loo FAJ van de, Pruijn GJM, Marijnissen RJ, et al. Periodontal Pathogens Directly Promote Autoimmune Experimental Arthritis by Inducing a TLR2- and IL-1–Driven Th17 Response. *The Journal of Immunology*. 2014;192(9):4103-11.
 28. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans–induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Science Translational Medicine* [Internet]. 2016 [cité 15 avr 2019];8(369). Disponible sur: <https://stm.sciencemag.org/content/8/369/369ra176>
 29. Mandrekar P, Catalano D, White B, Szabo G. Moderate alcohol intake in humans attenuates monocyte inflammatory responses: inhibition of nuclear regulatory factor kappa B and induction of interleukin 10. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(1).
 30. Källberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, Pedersen M, Padyukov L, Garred P, et al. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2).
 31. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immunomodulator: Vitamin D3 as immunomodulator. *Immunology* [Internet]. 2011 [cité 28 avr 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x>
 32. Hiraki LT, Munger KL, Costenbader KH, Karlson EW. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of adult-onset systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;
 33. Alappat L, Valerio M, Awad AB. Effect of vitamin D and β -sitosterol on immune function of macrophages. *International Immunopharmacology*. nov 2010;10(11):1390-6.
 34. Adorini L, Penna G, Giarratana N, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1 mai 2004;89-90:437-41.
 35. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive Actions of 1,25-Dihydroxyvitamin D3: Preferential Inhibition of Th1 Functions. *J Nutr*. 1 juin 1995;125(suppl_6):1704S-1708S.
 36. Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Human B Cell Differentiation | *The Journal of Immunology* [Internet]. [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.jimmunol.org.docelec.u-bordeaux.fr/content/179/3/1634>
 37. Dong J-Y, Zhang W-G, Chen JJ, Zhang Z-L, Han S-F, Qin L-Q. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 12 sept 2013;5(9):3551-62.
 38. Lee YH, Bae S-C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity:

- a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2016;34(5):827-33.
39. Bragazzi NL, Watad A, Neumann SG, Simon M, Brown SB, Abu Much A, et al. Vitamin D and rheumatoid arthritis: an ongoing mystery. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(4):378-88.
 40. Philippou E, Nikiphorou E. Are we really what we eat? Nutrition and its role in the onset of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* nov 2018;17(11):1074-7.
 41. Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. *J Rheumatol.* févr 2004;31(2):207-13.
 42. Bhatia SS, Majka DS, Kittelson JM, Parrish LA, Ferucci ED, Deane KD, et al. Rheumatoid factor seropositivity is inversely associated with oral contraceptive use in women without rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* févr 2007;66(2):267-9.
 43. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* nov 2017;76(11):1845-52.
 44. Absence of protective effect of oral contraceptive use on the development of rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies - Chen - 2014 - *International Journal of Rheumatic Diseases* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/1756-185X.12413>
 45. Liu Y, Qi S, Xin R, Guo W. Meta-analysis of oral contraceptives and rheumatoid arthritis risk in women. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* nov 2014;9:15.
 46. Menopausal factors are associated with seronegative RA in large prospective cohorts: results from the Nurses' Health Studies [Internet]. [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5509515/>
 47. Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* févr 1992;35(2):152-5.
 48. Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does Rheumatoid Arthritis Really Improve During Pregnancy? A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* mars 2019;46(3):245-50.
 49. Peschken CA, Robinson DB, Hitchon CA, Smolik I, Hart D, Bernstein CN, et al. Pregnancy and the Risk of Rheumatoid Arthritis in a Highly Predisposed North American Native Population. *The Journal of Rheumatology.* 1 déc 2012;39(12):2253-60.
 50. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KÅ, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. Postpartum onset of rheumatoid arthritis and other chronic arthritides: results from a patient register linked to a medical birth registry. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 févr 2010;69(2):332-6.
 51. Pikwer M, Bergstrom U, Nilsson J-A, Jacobsson L, Berglund G, Turesson C. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 avr 2009;68(4):526-30.

52. Adab P, Jiang CQ, Rankin E, Tsang YW, Lam TH, Barlow J, et al. Breastfeeding practice, oral contraceptive use and risk of rheumatoid arthritis among Chinese women: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Rheumatology* (Oxford). mai 2014;53(5):860-6.
53. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* nov 2004;50(11):3458-67.
54. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Early+menopause+is+an+independent+predictor+of+rheumatoid+arthritis>
55. Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA, Mikuls TR, Saag KG. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2003;33(2):72-82.
56. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol.* juin 2006;33(6):1069-74.
57. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L, EIRA Study Group. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* nov 2005;64(11):1588-94.
58. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet.* 22 oct 2016;388(10055):2023-38.
59. Ea H-K, Bazille C, Lioté F. Histologie et physiologie de la membrane synoviale. *EMC - Appareil locomoteur.* janv 2008;3(3):1-6.
60. The complex riddles of rheumatoid arthritis [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.knowablemagazine.org/article/health-disease/2017/complex-riddles-rheumatoid-arthritis>
61. Roudier J. Événements initiaux dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme.* mai 2004;71:S10-3.
62. Boissier M-C, Semerano L, Challal S, Saldenbergh-Kermanac'h N, Falgarone G. Rheumatoid arthritis: From autoimmunity to synovitis and joint destruction. *Journal of Autoimmunity.* sept 2012;39(3):222-8.
63. de Carvalho M, Adotévi O, Frenkel V, Thibault G, Naour RL. Immunité adaptative : activation et polarisation des lymphocytes T. :9.
64. Activation des lymphocytes - Cours Pharmacie [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/activation-des-lymphocytes.html>
65. Gorochov G, Lelièvre JD, Thibault G, Toubert A. Origine, différenciation et répertoire lymphocytaire T. :12.
66. Th17 cells, but not Th1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory c... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20954258>
67. Overexpression of IL-17 in the knee joint of collagen type II immunized

- mice promotes collagen arthritis and aggravates joint destruction. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11930902>
68. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction | JEM [Internet]. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <http://jem.rupress.org/content/203/12/2673.long>
 69. Interleukin-17 acts independently of TNF-alpha under arthritic conditions. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=rg%2C+Interleukin-17+acts+independently+of+TNF-alpha+under+arthritic+conditions>
 70. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N, Scherer HU, Culemann S, Harre U, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23–TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nature Immunology*. janv 2017;18(1):104-13.
 71. Prostaglandin E2 restrains human Treg cell differentiation via E prostanoid receptor 2-protein kinase A signaling - ScienceDirect [Internet]. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S0165247817302523>
 72. Latent Cytomegalovirus Infection in Rheumatoid Arthritis and Increased Frequencies of Cytolytic LIR-1+CD8+ T Cells [Internet]. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5066744/>
 73. Batteux F, Garraud O, Prin L, Renaudineau Y, Vallat L. Lymphocytes B : diversité, ontogénèse, différenciation et activation. :22.
 74. Sabharwal UK, Vaughan JH, Fong S, Bennett PH, Carson DA, Curd JG. Activation of the classical pathway of complement by rheumatoid factors. *Arthritis & Rheumatism*. 1982;25(2):161-7.
 75. Zhao X, Okeke NL, Sharpe O, Batliwalla FM, Lee AT, Ho PP, et al. Circulating immune complexes contain citrullinated fibrinogen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R94.
 76. Rapetti L, Chavele K-M, Evans CM, Ehrenstein MR. B cell resistance to Fas-mediated apoptosis contributes to their ineffective control by regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 janv 2015;74(1):294-302.
 77. Marston B, Palanichamy A, Anolik J. B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 1 mai 2010;22(3):307-15.
 78. Yeo L, Toellner K-M, Salmon M, Filer A, Buckley CD, Raza K, et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 8 juill 2011;70(11):2022-8.
 79. B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24877127>
 80. Yoon BR, Yoo S-J, Choi Y ho, Chung Y-H, Kim J, Yoo IS, et al. Functional Phenotype of Synovial Monocytes Modulating Inflammatory T-Cell Responses in Rheumatoid Arthritis (RA). *PLOS ONE*. 17 oct 2014;9(10):e109775.

81. Rana AK, Li Y, Dang Q, Yang F. Monocytes in rheumatoid arthritis: Circulating precursors of macrophages and osteoclasts and, their heterogeneity and plasticity role in RA pathogenesis. *International Immunopharmacology*. 1 déc 2018;65:348-59.
82. Komano Y, Nanki T, Hayashida K, Taniguchi K, Miyasaka N. Identification of a human peripheral blood monocyte subset that differentiates into osteoclasts. *Arthritis Research & Therapy*. 21 sept 2006;8(5):R152.
83. van der Velden D, Lagraauw HM, Wezel A, Launay P, Kuiper J, Huizinga TWJ, et al. Mast cell depletion in the preclinical phase of collagen-induced arthritis reduces clinical outcome by lowering the inflammatory cytokine profile. *Arthritis Res Ther*. 13 2016;18(1):138.
84. Malaviya R, Ikeda T, Ross E, Abraham SN. Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF- α . *Nature*. mai 1996;381(6577):77.
85. Gruber BL, Schwartz LB, Ramamurthy NS, Irani AM, Marchese MJ. Activation of latent rheumatoid synovial collagenase by human mast cell tryptase. *The Journal of Immunology*. 1 juin 1988;140(11):3936-42.
86. Gougerot-Pocidallo M, Prin L, Chollet-Martin S. Polynucléaires, monocytes et macrophages. :13.
87. Wright HL, Moots RJ, Edwards SW. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. oct 2014;10(10):593-601.
88. Ahern DJ, Brennan FM. The role of Natural Killer cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: Major contributors or essential homeostatic modulators? *Immunology Letters*. 1 mai 2011;136(2):115-21.
89. Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, Kampmann A, Wunrau C, Dinser R, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med*. déc 2009;15(12):1414-20.
90. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*. 1 sept 2000;289(5484):1504-8.
91. Baron R. L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *médecine/sciences*. déc 2001;17(12):1260-9.
92. Alam J, Jantan I, Bukhari SNA. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. août 2017;92:615-33.
93. Gonzalo-Gil E, Galindo-Izquierdo M. Role of Transforming Growth Factor-Beta (TGF) Beta in the Physiopathology of Rheumatoid Arthritis. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 1 mai 2014;10(3):174-9.
94. Rannou F, François M, Corvol M-T, Berenbaum F. Cartilage breakdown in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. janv 2006;73(1):29-36.
95. Cofer CF des E en R. Item 121 : Polyarthrite rhumatoïde. :30.
96. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis - ScienceDirect [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X18303932?via%3Dihub>

97. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis | RMD Open [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://rmdopen.bmj.com/content/3/1/e000406>
98. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. juill 2014;81(4):303-12.
99. HAS polyarthrite.pdf.
100. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis - Prevoo - 1995 - *Arthritis & Rheumatism* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.1780380107>
101. Measurement of patient outcome in arthritis - Fries - 1980 - *Arthritis & Rheumatism* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.1780230202>
102. Les médicaments de la douleur : les paliers de l'OMS - Fédération Hospitalière de France (FHF) [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.fhf.fr/content/view/full/64922>
103. Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes destinés à la voie orale [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: http://umvf.omsk-osma.ru/rhumatologie/2eme_cycle/items/item_174_a.htm
104. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. juin 2017;76(6):948-59.
105. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/74/5/806>
106. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/73/3/492>
107. Disease Activity Score 28 [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <http://www.rhumatologie.asso.fr/03-Services/instruments-pratiques/DAS28.html>
108. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7779114?ordinalpos=13&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum
109. Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from

- Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA) | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/69/01/312>
110. Systematic review and meta-analysis: Anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis - Barnabe - 2011 - *Arthritis Care & Research* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.20371>
 111. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde - ScienceDirect [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1169833018301522>
 112. WHO | About us [Internet]. WHO. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/traditional-complementary-integrative-medicine/about/en/>
 113. Sadiq S, Kaur S, Khajuria V, Gupta S, Sharma A. Complementary and alternative medicine use in medical OPD patients of rheumatoid arthritis in a tertiary care hospital -. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2016;6(4):305-9.
 114. CAM Report.pdf.
 115. Rao JK, Kroenke K, Mihaliak KA, Grambow SC, Weinberger M. Rheumatology patients' use of complementary therapies: results from a one-year longitudinal study. *Arthritis Rheum*. 15 oct 2003;49(5):619-25.
 116. Chèze C. Cours de phytothérapie. Université de Bordeaux; 2015.
 117. Evaluation of phenotypic and functional stability of RAW 264.7 cell line through serial passages [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5995401/>
 118. Bendele A. Animal models of rheumatoid arthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. juin 2001;1(4):377-85.
 119. Williams RO. Collagen-induced arthritis as a model for rheumatoid arthritis. *Methods Mol Med*. 2004;98:207-16.
 120. Hayder M. Doctorat d'Université en Immunologie – EDBSB – Toulouse. :202.
 121. van Eden W, Wagenaar-Hilbers JP, Wauben MH. Adjuvant arthritis in the rat. *Curr Protoc Immunol*. mai 2001;Chapter 15:Unit 15.4.
 122. Adjuvant Induced Arthritis – Adjuvants [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.chondrex.com/animal-models/adjuvant-induced-arthritis-adjuvants>
 123. Szekanecz Z, Halloran MM, Volin MV, Woods JM, Strieter RM, Kenneth Haines G, et al. Temporal expression of inflammatory cytokines and chemokines in rat adjuvant-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. juin 2000;43(6):1266-77.
 124. Thunder God Vine [Internet]. NCCIH. 2011 [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://nccih.nih.gov/health/tgvine>
 125. A Mechanistic Overview of Triptolide and Celastrol, Natural Products from *Tripterygium wilfordii* Hook F. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubm>

- ed/?term=A+Mechanistic+Overview+of+Triptolide+and+Celastrol%2C+Natural+Products+from+Tripterygium+wilfordii+Hook+F.
126. Xiao C, Zhou J, He Y, Jia H, Zhao L, Zhao N, et al. Effects of triptolide from *Radix Tripterygium wilfordii* (Leigongteng) on cartilage cytokines and transcription factor NF-kappaB: a study on induced arthritis in rats. *Chin Med*. 2 juill 2009;4:13.
 127. Peng A-P, Wang X-Y, Zhuang J-H. [Triptolide inhibites Th17 cell differentiation via regulating cyclooxygenase-2/ prostaglandin E2 axis in synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. févr 2014;39(3):536-9.
 128. Guo W, Ma L, Tao X. [In vitro inhibitive effects of *Tripterygium wilfordii* on NO production, iNOS activity, and iNOS-mRNA expression in chondrocytes of patients with rheumatoid arthritis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 10 sept 2001;81(17):1035-7.
 129. *Tripterygium wilfordii* Hook F extract suppresses proinflammatory cytokine-induced expression of matrix metalloproteinase genes in articular chondro... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306704>
 130. Lin N, Sato T, Ito A. Triptolide, a novel diterpenoid triepoxide from *Tripterygium wilfordii* Hook. f., suppresses the production and gene expression of pro-matrix metalloproteinases 1 and 3 and augments those of tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 in human synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. sept 2001;44(9):2193-200.
 131. Yang Y, Ye Y, Qiu Q, Xiao Y, Huang M, Shi M, et al. Triptolide inhibits the migration and invasion of rheumatoid fibroblast-like synoviocytes by blocking the activation of the JNK MAPK pathway. *International Immunopharmacology*. 1 déc 2016;41:8-16.
 132. Immunosuppressant triptolide inhibits dendritic cell-mediated chemoattraction of neutrophils and T cells through inhibiting Stat3 phosphorylation a... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Immunosuppressant+triptolide+inhibits+dendritic+cell-mediated+chemoattraction+of+neutrophils+and+T+cells+through+inhibiting+Stat3+phosphorylation+and+NF-%14B+activation>
 133. Su Z, Sun H, Ao M, Zhao C. Atomic Force Microscopy Study of the Anti-inflammatory Effects of Triptolide on Rheumatoid Arthritis Fibroblast-like Synoviocytes. *Microsc Microanal*. 2017;23(5):1002-12.
 134. Yu Y, Koehn CD, Yue Y, Li S, Thiele GM, Heath-Holmes MP, et al. Celastrol inhibits inflammatory stimuli-induced neutrophil extracellular trap formation. *Curr Mol Med*. 2015;15(4):401-10.
 135. Triptolide inhibits osteoclast formation, bone resorption, RANKL-mediated NF-κB activation and titanium particle-induced osteolysis in a mouse model. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Triptolide+inhibits+osteoclast+formation%2C+bone+resorption+n%2C+RANKL-mediated+NF-%D2%9BB+activation+and+titanium+particle-induced+osteolysis+in+a+mouse+model>

136. Triptolide Prevents Bone Destruction in the Collagen-Induced Arthritis Model of Rheumatoid Arthritis by Targeting RANKL/RANK/OPG Signal Pathway. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23573139>
137. Kong X, Zhang Y, Liu C, Guo W, Li X, Su X, et al. Anti-Angiogenic Effect of Triptolide in Rheumatoid Arthritis by Targeting Angiogenic Cascade. Sampen H-JI, éditeur. PLoS ONE. 28 oct 2013;8(10):e77513.
138. Tripterygium wilfordii Inhibiting Angiogenesis for Rheumatoid Arthritis Treatment. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28599756>
139. Fan D, Guo Q, Shen J, Zheng K, Lu C, Zhang G, et al. The Effect of Triptolide in Rheumatoid Arthritis: From Basic Research towards Clinical Translation. Int J Mol Sci [Internet]. 26 janv 2018 [cité 5 juin 2019];19(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855598/>
140. Celastrus and its bioactive celastrol protect against bone damage in autoimmune arthritis by modulating osteoimmune cross-talk. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Celastrus+and+its+bioactive+celastrol+protect+against+bone+damage+in+autoimmune+arthritis+by+modulating+osteoimmune+cross-talk>
141. Celastrol, a Chinese herbal compound, controls autoimmune inflammation by altering the balance of pathogenic and regulatory T cells in the target o... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Celastrol%2C+a+Chinese+herbal+compound%2C+controls+autoimmune+inflammation+by+altering+the+balance+of+pathogenic+and+regulatory+T+cells+in+the+target+organ>
142. Control of autoimmune inflammation by celastrol, a natural triterpenoid. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27405485>
143. Jiao J, Tang X, Yuan J, Liu X, Liu H, Zhang C, et al. [Effect of External Applying Compound Tripterygium wilfordii Hook F. on Joint Pain of Rheumatoid Arthritis Patients]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. janv 2016;36(1):29-34.
144. Goldbach-Mansky R, Wilson M, Fleischmann R, Olsen N, Silverfield J, Kempf P, et al. Comparison of Tripterygium wilfordii Hook F versus sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 18 août 2009;151(4):229-40, W49-51.
145. Jiang M, Zha Q, Zhang C, Lu C, Yan X, Zhu W, et al. Predicting and verifying outcome of Tripterygium wilfordii Hook F. based therapy in rheumatoid arthritis: from open to double-blinded randomized trial. Scientific Reports [Internet]. sept 2015 [cité 21 mai 2019];5(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/srep09700>
146. Comparison of Tripterygium wilfordii Hook F with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis (TRIFRA): a randomised,

- controlled cl... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733191>
147. Zhou Y, Zhao L, Chen H, Zhang Y, Wang D, Huang L, et al. Comparison of the impact of Tripterygium wilfordii Hook F and Methotrexate treatment on radiological progression in active rheumatoid arthritis: 2-year follow up of a randomized, non-blinded, controlled study. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. déc 2018 [cité 21 mai 2019];20(1). Disponible sur: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-018-1563-6>
148. La fleur du théier ressemble à un camellia – Chercheur de Thé [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.chercheurdethe.com/2010/01/30/fleur-theier-camellia/>
149. Davinelli S, Sapere N, Zella D, Bracale R, Intrieri M, Scapagnini G. Pleiotropic Protective Effects of Phytochemicals in Alzheimer's Disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 28 mai 2012;2012:386527.
150. Epigallocatechin-3-gallate inhibits osteoclastogenesis by down-regulating c-Fos expression and suppressing the nuclear factor-kappaB signal. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19828731>
151. Tea polyphenols inhibit rat osteoclast formation and differentiation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22186621>
152. Ahmed S, Silverman MD, Marotte H, Kwan K, Matuszczak N, Koch AE. Down-regulation of myeloid cell leukemia 1 by epigallocatechin-3-gallate sensitizes rheumatoid arthritis synovial fibroblasts to tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. *Arthritis Rheum*. mai 2009;60(5):1282-93.
153. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates autoimmune arthritis by reciprocal regulation of T helper-17 regulatory T cells and inhibition of osteoclast... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957211>
154. Green Tea Epigallocatechin-3-Gallate Suppresses Autoimmune Arthritis Through Indoleamine-2,3-Dioxygenase Expressing Dendritic Cells and the Nuclear... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26379475>
155. Molecular insights into the differences in anti-inflammatory activities of green tea catechins on IL-1 β signaling in rheumatoid arthritis synovial ... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28532672>
156. Green tea EGCG, T cells, and T cell-mediated autoimmune diseases. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Green+tea+EGCG%2C+T+cells%2C+and+T+cell-mediated+autoimmune+diseases>
157. Green tea epigallocatechin-3-gallate modulates differentiation of naïve CD4⁺ T cells into specific lineage effector cells. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 mai 2019].

- Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23064699>
158. Green tea and exercise interventions as nondrug remedies in geriatric patients with rheumatoid arthritis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27821943>
 159. Schönthal AH. Adverse effects of concentrated green tea extracts. *Mol Nutr Food Res.* juin 2011;55(6):874-85.
 160. Pillukat MH, Bester C, Hensel A, Lechtenberg M, Petereit F, Beckebaum S, et al. Concentrated green tea extract induces severe acute hepatitis in a 63-year-old woman--a case report with pharmaceutical analysis. *J Ethnopharmacol.* 8 août 2014;155(1):165-70.
 161. Molinari M, Watt KDS, Kruszyna T, Nelson R, Walsh M, Huang W-Y, et al. Acute liver failure induced by green tea extracts: case report and review of the literature. *Liver Transpl.* déc 2006;12(12):1892-5.
 162. Patel SS, Beer S, Kearney DL, Phillips G, Carter BA. Green tea extract: a potential cause of acute liver failure. *World J Gastroenterol.* 21 août 2013;19(31):5174-7.
 163. Galati G, Lin A, Sultan AM, O'Brien PJ. Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins. *Free Radic Biol Med.* 15 févr 2006;40(4):570-80.
 164. Update of green tea interactions with cardiovascular drugs and putative mechanisms. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 juin 2019]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29703388>
 165. US \$26.04 |Pure Curcuma Curcumine Racine Poudre 250 gm, Curcuma longa poudre sans Frais de Port BATEAU Libre-in Massage Et Relaxation from Beauté & Santé on Aliexpress.com | Alibaba Group [Internet]. aliexpress.com. [cité 10 août 2019]. Disponible sur:
https://fr.aliexpress.com/item/32826963498.html?src=ibdm_d03p0558e02r02&sk=&aff_platform=&aff_trace_key=&af=&cv=&cn=&dp=
 166. The effect of curcumin and its nanoformulation on adjuvant-induced arthritis in rats. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+effect+of+curcumin+and+its+nanoformulation+on+adjuvant-induced+arthritis+in+rats.>
 167. Curcumin in Autoimmune and Rheumatic Diseases. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31052496>
 168. Anti-Arthritic Effects and Toxicity of the Essential Oils of Turmeric (*Curcuma longa* L.) [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2834817/?report=classic>
 169. Curcumin attenuates collagen-induced rat arthritis via anti-inflammatory and apoptotic effects. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31005039>
 170. Curcumin induces apoptosis and inhibits prostaglandin E(2) production in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671742>

171. Anti-inflammatory and apoptotic effects of the polyphenol curcumin on human fibroblast-like synoviocytes. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347846>
172. Antibacterial Activity of Curcumin Against Periodontopathic Bacteria. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447754>
173. Curcumin for the Management of Periodontitis and Early ACPA-Positive Rheumatoid Arthritis: Killing Two Birds with One Stone. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Curcumin+for+the+Management+of+Periodontitis+and+Early+ACPA-Positive+Rheumatoid+Arthritis%3A+Killing+Two+Birds+with+One+Stone>
174. Anti-inflammatory and anti-oxidant properties of Curcuma longa (turmeric) versus Zingiber officinale (ginger) rhizomes in rat adjuvant-induced arth... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21120596>
175. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+Randomized%2C+Pilot+Study+to+Assess+the+Efficacy+and+Safety+of+Curcumin+in+Patients+with+Active+Rheumatoid+Arthritis>
176. A Novel Highly Bioavailable Curcumin Formulation Improves Symptoms and Diagnostic Indicators in Rheumatoid Arthritis Patients: A Randomized, Double... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28850308>
177. Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother Res.* juin 2018;32(6):985-95.
178. Funk JL, Frye JB, Oyarzo JN, Timmermann BN. Comparative Effects of Two Gingerol-Containing *Zingiber officinale* Extracts on Experimental Rheumatoid Arthritis \pm . *Journal of Natural Products.* 27 mars 2009;72(3):403-7.
179. Analgesic and anti-inflammatory activities of [6]-gingerol. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15588672>
180. Analgesic, antiinflammatory and hypoglycaemic effects of ethanol extract of *Zingiber officinale* (Roscoe) rhizomes (*Zingiberaceae*) in mice and rats. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Analgesic%2C+antiinflammatory+and+hypoglycaemic+effects+of+ethanol+extract+of+Zingiber+officinale+\(Roscoe\)+rhizomes](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Analgesic%2C+antiinflammatory+and+hypoglycaemic+effects+of+ethanol+extract+of+Zingiber+officinale+(Roscoe)+rhizomes)
181. Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diarylheptanoids. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1606634>

182. Ginger--an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ginger%2%80%94+an+herbal+medicinal+product+with+broad+anti-inflammatory+actions>
183. Inhibition of human neutrophil 5-lipoxygenase activity by gingerdione, shogaol, capsaicin and related pungent compounds. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3467378>
184. The use of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468270>
185. Cyclooxygenase-2 inhibitors in ginger (*Zingiber officinale*). - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837112>
186. Effective anti-platelet and COX-1 enzyme inhibitors from pungent constituents of ginger. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%E2%80%9CEffective+anti-platelet+and+COX1+enzyme+inhibitors+from+pungent+constituents+of+ginger>
187. 6-Shogaol suppressed lipopolysaccharide-induced up-expression of iNOS and COX-2 in murine macrophages. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18683823>
188. Anti-inflammatory properties of red ginger (*Zingiber officinale* var. *Rubra*) extract and suppression of nitric oxide production by its constituents. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20136450>
189. Modulation of macrophage functions by compounds isolated from *Zingiber officinale*. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Modulation+of+macrophage+functions+by+compounds+isolated+from+Zingiber+officinale>
190. 6-Gingerol inhibits ROS and iNOS through the suppression of PKC-alpha and NF-kappaB pathways in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophages. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19268427>
191. Ginger extract inhibits LPS induced macrophage activation and function. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173849>
192. Ribel-Madsen S, Bartels EM, Stockmarr A, Borgwardt A, Cornett C, Danneskiold-Samsøe B, et al. A synoviocyte model for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: response to Ibuprofen, betamethasone, and ginger extract-a cross-sectional in vitro study. *Arthritis*. 2012;2012:505842.
193. The effect of ginger supplementation on some immunity and inflammation intermediate genes expression in patients with active Rheumatoid Arthritis - ScienceDirect [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur:

- [https://www.sciencedirect-com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S0378111919301313](https://www.sciencedirect.com/doi/abs/10.1016/j.scp.2019.05.003)
194. Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD. Zingiberis rhizoma: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine*. sept 2005;12(9):684-701.
 195. Zhang W, Lim L-Y. Effects of Spice Constituents on P-Gp-Mediated Transport and Cyp3a4-Mediated Metabolism in Vitro. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2 avr 2008 [cité 5 juin 2019]; Disponible sur: <http://dmd.aspetjournals.org/content/early/2008/04/02/dmd.107.019737>
 196. Gupta B, Ghosh KK, Gupta RC. Chapter 39 - Thymoquinone. In: Gupta RC, éditeur. *Nutraceuticals* [Internet]. Boston: Academic Press; 2016 [cité 10 août 2019]. p. 541-50. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128021477000395>
 197. A study of the anti-inflammatory activity of Nigella sativa L. and thymoquinone in rats [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/282199860_A_study_of_the_anti-inflammatory_activity_of_Nigella_sativa_L_and_thymoquinone_in_rats
 198. The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of Nigella sativa. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378280>
 199. Fixed oil of Nigella sativa and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7700988>
 200. Nigella sativa oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nigella+sativa+oil%2C+nigellone+and+derived+thymoquinone+inhibit+synthesis+of+5-lipoxygenase+products+in+polymorphonuclear+leukocytes+from+rats%2C>
 201. Inhibition of 5-lipoxygenase and leukotriene C4 synthase in human blood cells by thymoquinone. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Inhibition+of+5-lipoxygenase+and+leukotriene+C4+synthase+in+human+blood+cells+by+thymoquinone>
 202. El-Mahmoudy A, Matsuyama H, Borgan MA, Shimizu Y, El-Sayed MG, Minamoto N, et al. Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages. *Int Immunopharmacol*. oct 2002;2(11):1603-11.
 203. Elucidation of molecular mechanisms underlying the protective effects of thymoquinone against rheumatoid arthritis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20872780>
 204. Effect of thymoquinone on mouse dendritic cells. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110691>

205. Umar S, Hedaya O, Singh AK, Ahmed S. Thymoquinone inhibits TNF- α -induced inflammation and cell adhesion in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by ASK1 regulation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15 sept 2015;287(3):299-305.
206. Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *Nigella sativa* L. seeds. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720783>
207. Immunosuppressive and cytotoxic properties of *Nigella sativa*. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15174000>
208. Effects of formaldehyde inhalation on humoral immunity and protective effect of *Nigella sativa* oil: An experimental study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25653037>
209. Effectiveness of *Nigella sativa* oil in the management of rheumatoid arthritis patients: a placebo controlled study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162258>
210. Effects of *Nigella sativa* oil extract on inflammatory cytokine response and oxidative stress status in patients with rheumatoid arthritis: a random... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247920>
211. Kooti W, Hasanzadeh-Noohi Z, Sharafi-Ahvazi N, Asadi-Samani M, Ashtary-Larky D. Phytochemistry, pharmacology, and therapeutic uses of black seed (*Nigella sativa*). *Chin J Nat Med.* oct 2016;14(10):732-45.
212. Korashy HM, Al-Jenoobi FI, Raish M, Ahad A, Al-Mohizea AM, Alam MA, et al. Impact of Herbal Medicines like *Nigella sativa*, *Trigonella foenum-graecum*, and *Ferula asafoetida*, on Cytochrome P450 2C11 Gene Expression in Rat Liver. *Drug Res (Stuttg).* juill 2015;65(7):366-72.
213. Resveratrol Role in Autoimmune Disease-A Mini-Review. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29194364>
214. Chen X, Lu J, An M, Ma Z, Zong H, Yang J. Anti-inflammatory effect of resveratrol on adjuvant arthritis rats with abnormal immunological function via the reduction of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2. *Mol Med Rep.* juin 2014;9(6):2592-8.
215. Tsai M-H, Hsu L-F, Lee C-W, Chiang Y-C, Lee M-H, How J-M, et al. Resveratrol inhibits urban particulate matter-induced COX-2/PGE2 release in human fibroblast-like synoviocytes via the inhibition of activation of NADPH oxidase/ROS/NF- κ B. *Int J Biochem Cell Biol.* 2017;88:113-23.
216. Ma C, Wang Y, Dong L, Li M, Cai W. Anti-inflammatory effect of resveratrol through the suppression of NF- κ B and JAK/STAT signaling pathways. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* mars 2015;47(3):207-13.
217. Xuzhu G, Komai-Koma M, Leung BP, Howe HS, McSharry C, McInnes IB, et al. Resveratrol modulates murine collagen-induced arthritis by inhibiting Th17 and B-

- cell function. *Ann Rheum Dis.* janv 2012;71(1):129-35.
218. Hao L, Wan Y, Xiao J, Tang Q, Deng H, Chen L. A study of Sirt1 regulation and the effect of resveratrol on synoviocyte invasion and associated joint destruction in rheumatoid arthritis. *Molecular Medicine Reports.* oct 2017;16(4):5099-106.
 219. Resveratrol as an effective adjuvant therapy in the management of rheumatoid arthritis: a clinical study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29611086>
 220. Crowell JA, Korytko PJ, Morrissey RL, Booth TD, Levine BS. Resveratrol-associated renal toxicity. *Toxicol Sci.* déc 2004;82(2):614-9.
 221. Williams LD, Burdock GA, Edwards JA, Beck M, Bausch J. Safety studies conducted on high-purity trans-resveratrol in experimental animals. *Food Chem Toxicol.* sept 2009;47(9):2170-82.
 222. Novelle MG, Wahl D, Dieguez C, Bernier M, de Cabo R. Resveratrol supplementation, where are we now and where should we go? *Ageing Res Rev.* mai 2015;21:1-15.
 223. Chow H-HS, Garland L, Hsu C-H, Vining DR, Chew WM, Miller JA, et al. Resveratrol Modulates Drug and Carcinogen Metabolizing Enzymes in a Healthy Volunteer Study. *Cancer Prev Res (Phila).* sept 2010;3(9):1168-75.
 224. Bruneton, J., Bruneton J. *Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales*, « 4e éd., revue et augmentée ». Paris: Tec & Doc - Éditions médicales internationales; 2009. 1288 p.
 225. Therapeutic and preventive properties of quercetin in experimental arthritis correlate with decreased macrophage inflammatory mediators. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16959220>
 226. Evaluation of antioxidant and inhibitory activities for different subclasses flavonoids on enzymes for rheumatoid arthritis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Evaluation+of+Antioxidant+and+Inhibitory+Activities+for+Different+Subclasses+Flavonoids+on+Enzymes+for+Rheumatoid+Arthritis>
 227. Quercetin reduced inflammation and increased antioxidant defense in rat adjuvant arthritis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26297952>
 228. Flavonoid quercetin–methotrexate combination inhibits inflammatory mediators and matrix metalloproteinase expression, providing protection to joints in collagen-induced arthritis | SpringerLink [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-018-0464-2>
 229. Therapeutic effect of quercetin in collagen-induced arthritis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342364>
 230. Quercetin, a Plant Polyphenol, Has Potential for the Prevention of Bone Destruction in Rheumatoid Arthritis | Journal of Medicinal Food [Internet]. [cité 30 mai 2019].

- Disponible sur:
<https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jmf.2018.4259>
231. Quercetin promotes the apoptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by upregulating lncRNA MALAT1. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28026003>
232. Quercetin inhibits vascular endothelial growth factor-induced choroidal and retinal angiogenesis in vitro. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25676100>
233. The Effect of Quercetin on Inflammatory Factors and Clinical Symptoms in Women with Rheumatoid Arthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27710596>
234. Effects of antioxidant supplements intervention on the level of plasma inflammatory molecules and disease severity of rheumatoid arthritis patients. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571161>
235. The effect of quercetin on plasma oxidative status, C-reactive protein and blood pressure in women with rheumatoid arthritis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 mai 2019]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24829713>
236. Dangles O, Dufour C, Manach C, Morand C, Remesy C. Binding of flavonoids to plasma proteins. *Meth Enzymol.* 2001;335:319-33.
237. Poór M, Boda G, Needs PW, Kroon PA, Lemli B, Bencsik T. Interaction of quercetin and its metabolites with warfarin: Displacement of warfarin from serum albumin and inhibition of CYP2C9 enzyme. *Biomed Pharmacother. avr* 2017;88:574-81.
238. Poór M, Li Y, Kunsági-Máté S, Petrik J, Vladimir-Knežević S, Kőszegi T. Molecular displacement of warfarin from human serum albumin by flavonoid aglycones. *J Lumin.* 2013;142:122-7.
239. Qu'est ce qu'un essai clinique? - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 juin 2019]. Disponible sur:
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/2)
240. Présentation formation en ethnopharmacologie appliquée [Internet]. [cité 4 oct 2019]. Disponible sur:
<http://www.ethnopharmacologia.org/formation-ethnopharmacologie-appliquee-traditions-therapeutiques-medecines-demain/>

Titre :

La polyarthrite rhumatoïde et les thérapies non conventionnelles : la place de la phytothérapie

Résumé :

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique, auto-immun qui se caractérise par une activation et un dérèglement du système immunitaire contre soi, touchant les articulations et entraînant une déformation puis une destruction progressive du cartilage et de l'os. D'étiologie inconnue, des facteurs de risques d'ordre génétiques, environnementaux, hormonaux et psycho-sociaux semblent agir en synergie pour conduire au déclenchement de la pathologie. Les connaissances sur la physiopathologie de la maladie ne cessent de croître et de nouvelles hypothèses voient le jour chaque année. La prise en charge de la pathologie doit être globale, multidisciplinaire et les traitements utilisés montrent des contre-indications importantes et des effets indésirables majeurs en plus d'être extrêmement coûteux. L'utilisation des médecines complémentaires et alternatives (CAM) comme thérapies non conventionnelles connaît un essor important depuis de nombreuses années partout dans le monde. La phytothérapie s'avère être utilisée depuis la nuit des temps pour traiter notamment les douleurs et rhumatismes. Certaines plantes comme *Tripterygium wilfordii* Hook F. (TwHF), *Camellia sinensis* (L.), *Curcuma longa* (L.), *Zingiber officinale* et *Nigella sativa* mais aussi des substances telles que le resvératrol et la quercétine ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui permettent alors d'explorer l'intérêt effectif de certaines plantes, mais aussi les risques inhérents à leur utilisation, que ce soit de manière isolée ou en association avec des traitements conventionnels.

Mots clés :

Polyarthrite rhumatoïde
Médecines complémentaires et alternatives
Thérapies non conventionnelles
Phytothérapie
Tripterygium wilfordii Hook F.
TwHF
Camellia sinensis (L.),
Curcuma longa (L.),
Zingiber officinale
Nigella sativa
resvératrol
quercétine