



**HAL**  
open science

# Impact de la nutrition et de la micronutrition dans les maladies auto-immunes : exemple de la polyarthrite rhumatoïde

Salomé Fouquet

## ► To cite this version:

Salomé Fouquet. Impact de la nutrition et de la micronutrition dans les maladies auto-immunes : exemple de la polyarthrite rhumatoïde. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03788383

**HAL Id: dumas-03788383**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03788383v1>**

Submitted on 26 Sep 2022

**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 : 2022

Thèse n°107

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par FOUQUET Salomé

Née le 21 Mars 1997 à PESSAC

Le 9 Septembre 2022

**IMPACT DE LA NUTRITION ET DE LA MICRONUTRITION  
DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES : EXEMPLE DE LA  
POLYARTHRITE RHUMATOIDE**

Sous la direction de : Isabelle PASSAGNE (MCF)

Membres du jury :

M. MULLER Bernard

Président (PR)

Mme. LE BOURDONNEC Cécile

Rapporteur (pharmacienne d'officine)

# **REMERCIEMENTS**

A mon Président de jury de thèse.

**Monsieur Bernard MULLER**

Professeur des Universités,

C'est pour moi un honneur de vous voir présider cette thèse d'exercice. Je vous remercie également pour la qualité de tous les enseignements que vous avez pu me donner tout au long de mon cursus universitaire. Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de mon respect et de ma sincère reconnaissance.

A ma Directrice de thèse.

**Madame Isabelle PASSAGNE**

Maitre de Conférence des Universités,

Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer sur le sujet de mon choix et de m'avoir accompagné tout au long de sa réalisation. Un immense merci pour votre bienveillance et votre écoute que vous avez fait preuve tant lors de la direction de ma thèse, que lors de vos enseignements et vos encadrements de TP. C'est pour ces raisons que je tenais à ce que ce soit vous qui encadriez ma thèse. Veuillez trouver ici l'assurance de ma sincère reconnaissance.

A mon rapporteur de thèse.

**Madame Cécile LE BOURDONNEC**

Docteur en Pharmacie,

Je te remercie de me faire l'honneur de ta présence à ce jury de thèse. Merci de m'avoir ouvert les portes de ta pharmacie dès le début de mon cursus, pour la réalisation de mes stages de deuxième, troisième et quatrième année. C'est suite à mon passage à la Pharmacie des Sables, que j'ai su que je voulais m'orienter vers la filière de l'officine. Je te remercie de m'avoir fait confiance, et de m'avoir permis d'effectuer mes premières expériences à l'officine en toute confiance et dans une bonne ambiance. Participer à mon jury de thèse signe la fin de mes études, et je suis heureuse que tu en fasses partie.

**A ma maman**, qui a suivi scrupuleusement ma scolarité de la maternelle jusqu'à la relecture du moindre paragraphe de cette thèse, et qui est toujours là quand j'ai besoin. C'est grâce à ton soutien que j'ai pu réaliser mes études dans des conditions optimales et grâce à ton suivi durant toute ma scolarité que j'ai développé ce goût d'apprendre et l'envie de réussir dans ce que j'entreprends. Pour tout ça et dix mille autres raisons, je te remercie d'être toujours là pour ton Bibou.

**A mon frère Thibault**, sûrement le meilleur médecin du sport, et à nos innombrables appels téléphoniques. Tu as été un exemple dans le travail que tu as accompli durant tes études et que tu continues toujours de produire. Notre relation si proche m'est particulièrement chère et je te souhaite d'atteindre tous tes objectifs professionnels et personnels, tu le mérites. Ta petite sœur adorée.

**A mon père**, qui m'a probablement transmis le gène des sciences et de la chimie, merci pour les moments partagés et de m'avoir laissé à disposition ton bureau et ta machine à café durant toutes mes études.

**A Adrien**, mon chéri, mon binôme de tous les jours, qui m'a soutenue du début à la fin de cette rédaction. Je te remercie de partager ma vie au quotidien, toujours avec le sourire, avec attention, tendresse et beaucoup d'amour. Je te le dis assez souvent, mais une fois de plus n'est pas de trop, je t'aime.

**A Marlène**, et à tous les bons moments passés à la fac, avec qui je me suis lancée dans cette aventure Biarrote durant notre stage de 6<sup>ème</sup> année. Merci d'avoir partagée avec moi la fin de nos études, ce sont les meilleures, celles que je retiendrai.

**A Louise**, qui a adouci le passage obligé de la PACES. Merci pour ton amitié et pour les bons moments passés avec toi et Loïc. J'aurai au moins confiance en un dentiste sur cette terre...

**A la Pharmacie des Sables**, avec laquelle j'ai découvert le métier de pharmacien, je vous remercie pour l'accueil et la gentillesse de toute l'équipe !

**A la Pharmacie de la Milady**, où j'ai réalisé mon stage de fin d'études durant mon expérience biarrote. Je ne saurai comment remercier suffisamment toute l'équipe pour l'expérience que j'ai vécu pendant six mois et la confiance totale que vous m'avez accordé. Ces six mois se sont écoulés à une vitesse folle, je n'aurai pas pu rêver d'un meilleur stage. A mon maître de stage M.Cichostepski, à Valentine, Monique, Damien, Elodie et Laurène, un grand merci d'avoir rendu ce stage inoubliable.

# SOMMAIRE

TABLE DES ANNEXES .....	8
TABLE DES FIGURES.....	9
TABLE DES TABLEAUX .....	11
ABREVIATION / GLOSSAIRE.....	12
RESUME FRANÇAIS .....	14
RESUME ANGLAIS .....	15
INTRODUCTION.....	16
<b>PARTIE 1. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....</b>	<b>18</b>
<b>I / DEFINITIONS ET EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>18</b>
<b>II / UNE MALADIE MULTIFACTORIELLE .....</b>	<b>19</b>
A. FACTEURS GENETIQUES .....	19
1. Gènes HLA.....	20
2. Gènes non HLA .....	22
a. Rôle du TNFR2.....	22
b. Rôle de PADI4 .....	22
c. Rôle de PTPN22 .....	22
B. FACTEURS BACTERIOLOGIQUES.....	23
1. Flore buccale .....	23
2. Flore intestinale.....	25
3. Translocation bactérienne .....	26
C. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX .....	27
1. Tabac et polyarthrite rhumatoïde .....	27
2. Stress et polyarthrite rhumatoïde.....	28
D. FACTEURS HORMONAUX .....	28
E. FACTEURS AGGRAVANTS LIES A L'HYGIENE DE VIE .....	29
1. L'activité physique (AP).....	29
2. L'alimentation .....	31
3. L'obésité.....	31
<b>III. PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>	<b>32</b>

A. PHASE PRE-CLINIQUE OU PHASE D'INITIATION .....	35
1. <i>Un conflit immunitaire</i> .....	35
2. <i>Bascule vers la phase clinique</i> .....	36
B. PHASE CLINIQUE.....	37
1. <i>Phase de recrutement et d'inflammation</i> .....	37
a. Lymphocytes T .....	40
b. Lymphocytes B et auto-anticorps.....	41
c. Polynucléaires neutrophiles (PNN) .....	42
d. Monocytes et macrophages.....	43
2. <i>Phase de destruction articulaire</i> .....	43
a. Atteinte cartilagineuse.....	43
b. Atteinte osseuse.....	44
3. <i>Phase de réparation</i> .....	45
C. COMPLICATIONS EXTRA-ARTICULAIRES .....	45
<b>IV. OUTILS DIAGNOSTICS.....</b>	<b>47</b>
A. CRITERES ACR / EULAR.....	47
B. DIAGNOSTIQUE RADIOLOGIQUE.....	48
C. DIAGNOSTIQUE BIOLOGIQUE .....	50
1. <i>Dosages utilisés en routine</i> .....	50
2. <i>Nouveaux dosages biologiques à l'étude</i> .....	51
D. SUIVI DE LA MALADIE ET SCORES D'ACTIVITE .....	52
<b>V. PRISE EN CHARGE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SELON LES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE .....</b>	<b>53</b>
A. PRISE EN CHARGE PLURIDISCIPLINAIRE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE .....	53
B. PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE .....	55
a. Traitements d'action immédiate .....	57
b. Traitements de fond : DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) .....	57
<b>PARTIE 2. ROLE DE LA NUTRITION ET DE LA MICRONUTRITION DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE .....</b>	<b>62</b>
<b>I / GENERALITES.....</b>	<b>62</b>
A. DEFINITIONS .....	63
B. INTEGRATION DE LA NUTRITION DANS LA SANTE.....	64

C. LA MICRONUTRITION : UNE NOUVELLE DISCIPLINE .....	66
1. Définition et réglementation.....	66
2. Intérêt et place de la micronutrition dans la prise en charge des patients .....	68
<b>II. MICRONUTRITION ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE .....</b>	<b>70</b>
A. HYPERPERMEABILITE INTESTINALE.....	71
1. Barrière intestinale physiologique.....	71
2. Origine de l'hyperperméabilité intestinale.....	73
3. Conséquences de l'hyperperméabilité intestinale .....	74
4. Lien entre hyperperméabilité intestinale et polyarthrite rhumatoïde.....	76
5. Réparation de la barrière intestinale.....	77
a. La glutamine.....	77
b. Vitamines A et D.....	78
c. Le zinc .....	79
d. Les Acides gras à chaîne courte (AGCC) .....	80
e. Les probiotiques.....	81
f. Protocole de réparation et de cicatrisation de la barrière intestinale .....	82
B. STRESS OXYDANT ET INFLAMMATION CHRONIQUE .....	83
1. Régulation physiologique du stress oxydant.....	84
a. Médiateurs du stress oxydant.....	84
b. Systèmes anti-oxydants.....	85
2. Stress oxydant et polyarthrite rhumatoïde .....	86
3. Limiter l'oxydation grâce à l'alimentation et la micronutrition.....	87
a. Antioxydants .....	88
b. Supplémentation en antioxydants.....	90
4. Diminuer l'inflammation chronique grâce à l'alimentation et la micronutrition.....	93
a. Les oméga-3.....	93
b. Phytothérapie anti-inflammatoire : cas du curcuma et de l'harpagophyton.....	98
<b>III. EFFETS DE L'ALIMENTATION SUR L'EVOLUTION CLINIQUE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....</b>	<b>101</b>
A. EFFETS DES NUTRIMENTS SUR UNE PATHOLOGIE AUTO-IMMUNE INFLAMMATOIRE .....	101
B. INTERVENTIONS DIETETIQUES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : STRATEGIES D'EVICIONS OU D'ADDITIONS .....	103
1. Le sel.....	103

2. L'alcool.....	104
3. Café et thé.....	105
4. Crucifères .....	106
5. Poissons et oméga-3.....	106
C. INTERVENTIONS DIETETIQUES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : MISE EN PLACE DE REGIMES ALIMENTAIRES SPECIFIQUES .....	107
1. Le régime méditerranéen.....	107
2. Le régime végétalien / végétarien .....	108
3. Le régime d'exclusion ou régime « hypotoxique ».....	110
<b>IV. AVIS DES AUTORITES COMPETENTES SUR LA PLACE DE LA DIETETIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....</b>	<b>112</b>
A. AVIS DE LA HAS.....	112
B. RECOMMANDATIONS DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE .....	113
<b>PARTIE 3. APPLICATION A L'OFFICINE .....</b>	<b>116</b>
A. CONSEILLER LE REGIME MEDITERRANEEN .....	117
B. CONSEILS MICRONUTRITIONNELS .....	123
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>128</b>

## **TABLE DES ANNEXES**

<u>Annexe n°1</u> : Critères de l' <i>American College of Rheumatology</i> et de l' <i>European League Against Rheumatism</i> pour le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante .....	130
--	-----

## TABLE DES FIGURES

Figure 1. Cercle vicieux et auto-entretien du conflit immunologique au cours de la polyarthrite rhumatoïde (6).....	19
Figure 2. Hypothèse physiopathologique de l'association entre la parodontopathie et la polyarthrite rhumatoïde : importance de l'infection par Porphyromonas gingivalis dans la production d'ACPA (25).....	24
Figure 3. Hypothèses physiopathologiques sur le rôle potentiel d'agents infectieux dans la polyarthrite rhumatoïde. ACPA : anticorps anti-peptides citrullinés. PAD : peptidyl arginine déiminase (24) .....	26
Figure 4. Effets de l'activité physique en cas de polyarthrite rhumatoïde (50) .....	30
Figure 5. Organisation temporelle des différents évènements impliqués dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde (6).....	34
Figure 6. Schéma comparatif d'une articulation saine (A) et d'une articulation arthritique (B) (65).....	38
Figure 7. Boucle d'auto-entretien de l'angiogenèse (66).....	39
Figure 8. Différentes populations de LT et leur rôle respectif (67) .....	40
Figure 9. Formation du complexe immun à partir des anticorps sériques spécifiques de l'Ag (71).....	42
Figure 10. Facteurs inducteurs et inhibiteurs de l'interaction RANK / RANKL (78) ...	44
Figure 11. Radiologie des mains de patient atteint de polyarthrite rhumatoïde (81) .	48
Figure 12. Erosions osseuses à l'IRM (81) .....	49
Figure 13. Prise en charge globale des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (80) .....	55
Figure 14. Arbre décisionnel de prise en charge médicamenteuse de la polyarthrite rhumatoïde du Vidal (90).....	56
Figure 15. Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la polyarthrite rhumatoïde (80) .....	60
Figure 16. Recommandations sur l'alimentation et l'activité physique du PNNS 4 (96) .....	66

Figure 17. Structure de la bordure en brosse intestinale (103).....	71
Figure 18. Jonctions intercellulaires des entérocytes (105) .....	72
Figure 19. Jonction serrée entre deux entérocytes (105).....	73
Figure 20. Lipopolysaccharides et inflammation métabolique (113) .....	75
Figure 21. Structure chimique de la glutamine.....	77
Figure 22. Structures chimiques des différentes formes de vitamine A .....	78
Figure 23. Structure chimique du cholécalciférol ou vitamine D3.....	79
Figure 24. Structure chimique du butyrate .....	80
Figure 25. Anion superoxyde et ses dérivés (130).....	84
Figure 26. Origines des radicaux libres dérivés de l'oxygène (130).....	85
Figure 27. Systèmes d'éliminations des radicaux libres (130) .....	86
Figure 28. Rôle protecteur de la SOD dans le cartilage (134).....	87
Figure 29. Structure chimique de la vitamine C .....	88
Figure 30. Structure chimique de la vitamine E.....	89
Figure 31. Structures chimiques des oméga-3, oméga-6 et oméga-9 (148).....	93
Figure 32. Structures chimiques des différents acides gras (148) .....	94
Figure 33. Influence des oméga-3 sur l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde entre la phase pré-clinique et la maladie établie (152).....	96
Figure 34. Structure chimique de la curcumine (156) .....	99
Figure 35. Effet du NaCl sur le LT et la balance Treg/T effecteurs (Th1 et Th17) (164) .....	103
Figure 36. Page 1 du "Guide patient".....	117
Figure 37. Page 2 du "Guide patient".....	118
Figure 38. Page 5 du "Guide patient".....	119
Figure 39. Page 4 du "Guide patient" .....	121
Figure 40. Page 3 du "Guide patient".....	122
Figure 41. Page 6 du "Guide patient".....	127

## **TABLE DES TABLEAUX**

Tableau 1. Manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde .....	46
Tableau 2. Nouveaux marqueurs biologiques potentiels .....	52
Tableau 3. Score d'activité DAS.....	53
Tableau 4. Les différents anti-TNF $\alpha$ et leur mode d'administration.....	59
Tableau 5. Principales substances utilisées en micronutrition .....	67
Tableau 6. Causes principales de déficits micronutritionnels.....	70
Tableau 7. Supplémentation à mettre en place pour lutter contre l'hyperperméabilité intestinale.....	82
Tableau 8. Récapitulatif des anti-oxydants en supplémentation .....	92
Tableau 9. Recommandations sur les classes d'aliments étudiées .....	107
Tableau 10. Principes du régime hypotoxique du Dr Seignalet (185) .....	110
Tableau 11. Recommandations diététiques de la SFR (188).....	114
Tableau 12. Comparatif d'oméga-3 disponibles à la vente en officine .....	124
Tableau 13. Comparatif d'oméga-3 disponibles à la vente en ligne sur des sites de nutrition sportive.....	126

## **ABREVIATION / GLOSSAIRE**

**ACPA ou anti-CCP** : anti-corps dirigés contre les protéines citrullinées

**ACS** : American College of Rheumatology

**AGCC** : Acide gras à chaîne courte

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**ALD** : Affection de longue durée

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**ANSES** : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**AP** : Activité physique

**BCR** : B-cell receptor

**CMH** : Complexe majeur d'istocompatibilité

**CRP** : Protéine-C réactive

**DAS** : Disease activity score

**DHA** : Acide docosahexaénoïque

**DMARDs** : Disease modifying anti-rheumatics drugs

**EPA** : Acide eicosapentaénoïque

**ERO** : Espèces réactives de l'oxygène

**EULAR** : European League Against Rheumatism

**EVA** : Echelle visuelle analogique

**FOS** : Fructo-oligosaccharide

**GM-CSF** : Granulocyte-macrophage colony stimulating factor

**GPX** : Glutathion peroxydase

**HAS** : Haute autorité de santé

**HLA** : Human leucocyte antigen

**HO** : Ion hydroxyde

**IL** : Interleukine

**IMC** : Indice de masse corporelle

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**LPS** : Lipopolysaccharide

**LT / LB** : Lymphocyte T / Lymphocyte B

**M-CSF** : Macrophage colony stimulating factor

**MLCK** : Myosin light-chain kinase

**MMPs** : Métalloprotéases

**MTX** : Méthotrexate

**NFS** : Numération formule sanguine

**NO** : Monoxyde d'azote

**OGM** : Organisme génétiquement modifié

**OPG** : Ostéoprotégérine

**OR** : Odds ratio

**PAD** : Peptidyl arginine déiminases

**PNNS** : Programme national nutrition santé

**SE** : Shared epitope

**SFR** : Société française de rhumatologie

**SOD** : Superoxyde dismutase

**TIMPs** : Tissue inhibitors of MMPs

**TNF $\alpha$**  : Tumor necrosis factor alpha

**TCR** : T-cell receptor

**Treg** : Lymphocyte T régulateurs

**UFC** : Unité formant des colonies

**VNR** : Valeur nutritionnelle de référence

**VS** : Vitesse de sédimentation

## **RESUME FRANÇAIS**

Les modes alimentaires occidentaux ont largement évolué ces 50 dernières années, avec la montée de l'industrialisation agro-alimentaire. L'appauvrissement des sols en minéraux lié à l'agriculture intensive se solde par un appauvrissement en micro-nutriments contenus dans les aliments bruts. S'ensuit une transformation massive de ces produits entraînant une perte supplémentaire de micro-nutriments, ainsi qu'un ajout de nombreux additifs alimentaires, dont les conséquences sur la santé à long terme ne sont pas toujours connues. On obtient alors dans nos assiettes des aliments bien moins nutritifs qu'auparavant, avec une augmentation importante des « calories vides », véritable fléau de l'alimentation contemporaine.

En parallèle, on constate une augmentation nette du nombre de patients atteints de maladies chroniques, y compris chez des patients jeunes. Les maladies auto-immunes n'y font pas exception, et parmi celles-ci, la polyarthrite rhumatoïde tient une place importante. Nous savons que les maladies auto-immunes ont une origine génétique, mais que les facteurs environnementaux sont tout autant importants pour déclencher la phase clinique de la maladie. L'alimentation est un facteur environnemental majeur dont l'impact est sûrement sous-estimé, et qui devrait être pris en considération par tout patient porteur d'une maladie auto-immune. En effet dans la polyarthrite rhumatoïde, nous pouvons constater une inflammation basale persistante, un stress oxydant important, ainsi qu'une altération de la muqueuse intestinale. Ce sont des facteurs pouvant être améliorés par l'alimentation et/ou la prise de compléments alimentaires.

Le pharmacien d'officine, étant un professionnel de santé souvent en contact et largement disponible pour ses patients, tient une place de choix pour promouvoir une alimentation adaptée en fonction des pathologies. Les conseils pourront être prodigués au comptoir, mais également lors d'entretiens personnalisés sur rendez-vous. L'accompagnement des patients en dehors du cadre du médicament, constitue l'évolution du métier du pharmacien d'officine, d'autant plus dans un contexte de pénurie de professionnels de santé.

## **RESUME ANGLAIS**

The industrialization of the agri-food sector has made the western food patterns subsequently evolve for the last 50 years. Intensive agriculture has provoked a huge impoverishment of minerals in soils which has resulted in a micronutrient deficiency in raw food. These elements have massively been transformed imposing another diminution of micronutrients as well as the use of numerous food additives with no certain knowledge of the consequences this might have on people's health in the long term. Our plates are now consequently filled with a kind of food which is much less nutritive than it used to be with a considerable rise of empty calories which is a scourge for today's dietary practices.

In addition, the number of people suffering from chronic diseases has significantly increased, among whom young patients. Auto-immune diseases are no exceptions to this including rheumatoid arthritis. People now know that auto-immune diseases have a genetic origin, still, the environmental factors are as important to trigger the clinical phase of the disease. Eating habits have a major impact on our health and their consequences are very often underestimated and should be carefully reconsidered by patients suffering from an auto-immune disease. Indeed, when it comes to rheumatoid arthritis, a persistent basal inflammation can be noticed as well as an oxydative stress peak and an alteration of the intestinal mucosa. These problems could be avoided or at least diminished thanks to better eating habits or the taking of food supplements.

A dispensary pharmacist, being a medical practitioner as well, often deals with patients and has to be able to listen to their needs and therefore is one of the most indicated persons to give people advice for their eating habits according to the different pathologies they may be affected with. This advice can be given directly to the patients when they come to claim their treatment but also on the occasion of specific and private appointments the patients will have claimed. I believe that patients should be personally accompanied – that it should be part of a dispensary pharmacist's mission- not only by delivering them the medicine they need and this to me is all the more important today since there's a considerable lack of medical practitioners.

## **INTRODUCTION**

Depuis toujours, l'alimentation de l'espèce humaine évolue au fil du temps. Cependant, elle connaît parfois des grands changements, presque brutaux à l'échelle d'une espèce. Cela a été par exemple le cas lors de la domestication du feu, de la découverte de l'agriculture, et plus récemment de l'industrialisation alimentaire. C'est ce dernier changement qui va nous intéresser particulièrement, de par ses conséquences alarmantes sur l'état de santé des populations concernées, telles qu'en France. En effet, l'industrialisation de notre alimentation se somme dans nos assiettes, par une diminution de la qualité nutritionnelle et micronutritionnelle des aliments. A l'inverse, on retrouve une augmentation de la quantité en sel, en matières grasses et en sucres de mauvaise qualité, ce qui aboutit à une augmentation de la ration calorique journalière.

La France observe également une augmentation inquiétante du nombre de patient atteints de maladies chroniques, et pas seulement à un âge avancé (1). Au premier plan de ces pathologies, on retrouve le diabète, les maladies cardio-vasculaires et les cancers. En 2015, l'Assurance maladie estime que 35% de la population est concernée par une maladie chronique, et cette proportion ne que fait que croître. Même si l'espérance de vie continue de légèrement augmenter, l'espérance de vie en bonne santé, elle, ne fait que diminuer.

Parmi les maladies chroniques, une autre catégorie voit sa prévalence augmenter, il s'agit des maladies auto-immunes. Ces maladies ont une étiologie assez complexe, composée d'un terrain génétique certain, mais avec une multitude de facteurs de risques environnementaux entraînant une rupture de la tolérance immunitaire, et pouvant déclencher ou non les signes cliniques de la pathologie. Parmi les maladies auto-immunes les plus connues, nous pouvons citer le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la sclérose en plaque, le psoriasis, la thyroïdite d'Hashimoto, la maladie coeliaque...

Nous allons ici nous intéresser à la polyarthrite rhumatoïde, et voir le rôle que peut avoir l'alimentation dans les facteurs de risque ou de prévention de cette maladie. En effet, l'alimentation est un des facteurs environnementaux majeur sur lequel le patient a un contrôle quasi total. Il peut donc décider d'en faire un déterminant de santé

favorable à sa pathologie et non plus un facteur de risque. Pour cela, il est essentiel que le patient reçoive une éducation à l'alimentation de la part des professionnels de santé, ce qui n'est pas toujours le cas. De plus l'alimentation aura aussi un effet bénéfique sur les comorbidités notamment cardio-vasculaires, ce qui n'est pas négligeable.

Lorsque l'on parle d'alimentation aujourd'hui, on doit aborder la question de la micronutrition. Les aliments ne doivent plus être vu uniquement par leur composition en glucides, protéines, lipides, mais tout autant par leur richesse en micronutriments tels que les vitamines, les minéraux et les oligo-éléments. Les maladies auto-immunes se caractérisent souvent par une rupture de l'équilibre au niveau de l'inflammation, du stress oxydant et de la qualité de la barrière intestinale. Ce sont des aspects pouvant être pris en charge par la micronutrition. Il semble alors important lorsqu'au comptoir nous avons un patient atteint de maladie auto-immune, et dans notre cas de polyarthrite rhumatoïde, d'aborder la question de l'alimentation et de la supplémentation en micronutriments.

Nous verrons dans un premier temps les caractéristiques physiopathologiques de la polyarthrite rhumatoïde ainsi que les recommandations de la prise en charge médicamenteuse. Dans un second temps, nous aborderons la micronutrition autour de 3 axes principaux : l'interface digestive, la régulation du stress oxydant, ainsi que de l'inflammation. Ensuite, nous verrons les principaux régimes alimentaires qui ont été étudiés dans la polyarthrite rhumatoïde, et les résultats et recommandations qu'il en ressort. Enfin, nous ferons une synthèse des conseils à retenir et verrons comment le pharmacien peut se servir de cela au comptoir, et comment il peut accompagner le patient sur le plan alimentaire.

## **PARTIE 1. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

### **I / Définitions et épidémiologie**

La polyarthrite rhumatoïde est la maladie rhumatismale chronique et inflammatoire la plus fréquente chez l'adulte. Elle se caractérise par une inflammation de la synoviale entraînant des gonflements et douleurs articulaires. Elle peut aboutir chez certains patients à un amincissement du cartilage, entraînant ainsi à des handicaps moteurs importants (2). Elle trouve son origine dans un mécanisme auto-immun résultant d'un dysfonctionnement du système immunitaire d'origine multifactoriel le poussant à s'attaquer à des constituants du soi (3).

En moyenne, les premiers symptômes de la polyarthrite rhumatoïde apparaissent chez l'adulte entre 35 et 55 ans. Comme la majorité des maladies auto-immunes elle touche davantage les femmes, notamment en péri-ménopause, par rapport aux hommes avec un rapport de 4 pour 1. Un patient atteint de cette pathologie se voit perdre 5 à 10 ans d'espérance de vie du fait des nombreuses comorbidités et complications mettant en jeu le pronostic vital (4). L'incidence annuelle est de 8 nouveaux cas pour 100 000 habitants.

Cette maladie bénéficie d'une exonération du ticket modérateur pour l'assuré et d'une admission en affection de longue durée (ALD n°22). D'après les données récoltées par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), le nombre de personne bénéficiant d'une ALD pour polyarthrite rhumatoïde est de 217.600 en 2017 (5), alors qu'il était de 189.148 en 2011, ce qui correspond à une prévalence de l'ordre de 0.5% de la population. En comparaison à d'autres maladies chroniques telles que le diabète (4,4% de la population), ou encore la maladie d'Alzheimer chez les plus de 80 ans (20% de la population), la prévalence paraît assez faible. Mais ce chiffre sous-estime sûrement le nombre réel de patients atteints, et au vu de l'augmentation de la prévalence nous pouvons constater la nécessité de s'intéresser à cette pathologie.

## II / Une maladie multifactorielle

Nous allons voir dans cette partie comment différents facteurs de risques sont imbriqués les uns aux autres et comment chacun peut influencer sur l'apparition d'une polyarthrite rhumatoïde (*figure 1*) (6). En effet, Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de cette pathologie, en dérégulant le système immunitaire. Il s'agit de facteurs environnementaux, génétiques, infectieux ou même hormonaux. A l'heure actuelle, leur rôle dans la survenue de la polyarthrite rhumatoïde n'est pas complètement identifié.

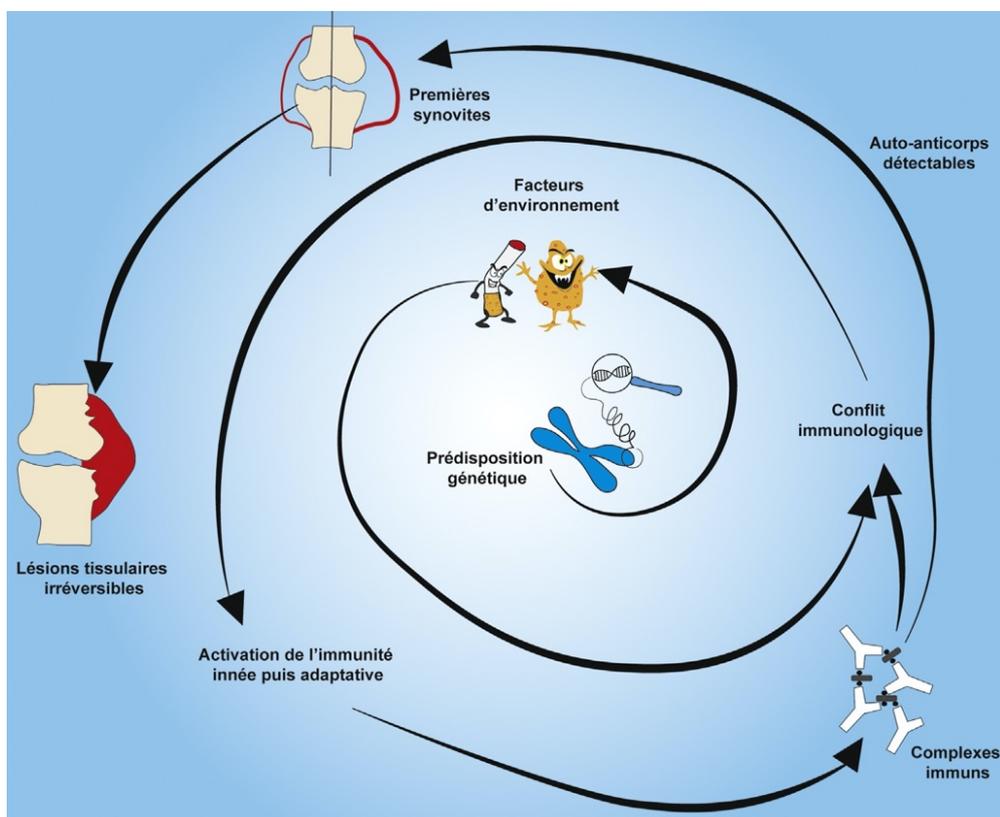


Figure 1. Cercle vicieux et auto-entretien du conflit immunologique au cours de la polyarthrite rhumatoïde (6)

### **A. Facteurs génétiques**

Aujourd'hui il est admis que 50 à 60% du risque de polyarthrite rhumatoïde est associé à des facteurs génétiques (7). Dès les années 1970, une prédisposition génétique a été suspectée suite à l'observation de familles ayant plusieurs de leurs membres touchés par la polyarthrite rhumatoïde. Une étude d'agrégation familiale de 1989

montre que la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde varie de 2 à 12% chez des apparentés du premier degré, alors qu'elle n'est que de 0,2 à 1% dans la population générale (8). De même, des études sur les jumeaux ont permis d'appuyer cette hypothèse, avec une prévalence de 12 à 30% chez les jumeaux monozygotes et de 5 à 10% chez les jumeaux dizygotes (9). En revanche, nous pouvons constater que malgré une prévalence supérieure chez les apparentés en comparaison de celle en population générale, nous sommes loin des 100% ce qui laisse entrevoir qu'une multitude d'autres facteurs entrent en jeu, notamment environnementaux. La prédisposition génétique n'expliquerait pas tout. En effet, les porteurs des gènes associés à la maladie, ne développent pas forcément la maladie. Ces gènes de prédisposition ne peuvent de ce fait, servir à un dépistage de la maladie.

### 1. Gènes HLA

Le complexe majeur d'histocompatibilité (ou CMH) est un groupe de molécules permettant la reconnaissance du soi par le système immunitaire. Ce sont des glycoprotéines situées à la surface de toutes les cellules de notre corps qui vont en permanence présenter aux lymphocytes T des peptides contenus dans la cellule en question. Le but étant que le lymphocyte T puisse distinguer une cellule « saine » ne présentant que des antigènes du soi, d'une cellule pathogène présentant un antigène étranger et ainsi l'éliminer par divers moyens. Il existe différents types de CMH (10) :

- les molécules du CMH de classe I qui sont présents à la surface de toutes les cellules nucléées de notre corps ainsi que sur les plaquettes sanguines ;
- les molécules du CMH de classe II qui sont présentes uniquement sur les cellules présentatrices d'antigènes, à savoir les cellules dendritiques, les lymphocytes B activés et les macrophages.

Il faut savoir qu'il existe un polymorphisme très important entre les individus concernant les gènes du CMH. Seuls des jumeaux homozygotes peuvent avoir des molécules du CMH similaires.

Ce qui va nous intéresser dans la polyarthrite rhumatoïde, ce sont les molécules du CMH de classe II. Elles sont codées par des gènes situés sur le locus HLA se trouvant sur le bras court du chromosome 6. Une quarantaine de gènes codes pour les

molécules du CMH. Pour le CMH de classe II nous allons nous intéresser aux gènes suivants : HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR (11,12).

Le rôle des gènes localisés dans la région HLA dans la polyarthrite rhumatoïde a été mis en évidence dès les années 80 avec la publication d'une étude montrant une association entre susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde et gènes de la région HLA-DR plus particulièrement ceux codant pour les antigènes DRB1 et DR4 (13) qui représenteraient à eux seuls 40% du facteur génétique (14). L'évolution des techniques de biologie moléculaire a permis le séquençage du locus HLA et suite à cela, Gregersen a proposé l'hypothèse de l'épitope partagé ou shared epitope (SE) (9). Cette hypothèse repose sur le rôle de certains allèles de susceptibilité, qui auraient la particularité de coder pour une séquence homologue d'acides aminés en position 70 à 74 dans une des régions hypervariables de la chaîne DR $\beta$ . Cette séquence est codée par les allèles DR4 et DR1. Selon Stastny *et al.* un de ces variants HLA-DR serait exprimé par plus de 80% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (15). En outre, cet épitope partagé est également associé à une sévérité augmentée de la pathologie associant une érosion osseuse accrue ainsi que des manifestations extra-articulaires (14).

D'un point de vue physiopathologique, cet épitope partagé pourrait se comporter comme un auto-antigène ou encore intervenir dans le maintien de LT auto-réactifs (16). En effet le CMH de classe II participe à la mise en place du répertoire des LT dans le thymus et à la sélection thymique ayant pour but de ne garder que des LT ne réagissant pas face à des antigènes du soi. S'il existe un défaut au stade de la maturation thymique des LT, il peut en découler une perte de tolérance en périphérie face à des antigènes du soi.

En revanche, les gènes HLA ne peuvent pas à eux seuls représenter toute l'influence des facteurs génétiques. Le criblage génomique a permis d'identifier de nombreux autres gènes non HLA associés au risque de développer une polyarthrite rhumatoïde.

## 2. Gènes non HLA

### **a. Rôle du TNFR2**

Le gène TNFR2 situé sur le chromosome 1 et sur le locus 1p36, code pour le récepteur II du TNF $\alpha$ . Nous verrons ultérieurement le rôle prépondérant du TNF $\alpha$  dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Morita *et al.* ont montré qu'une substitution nucléotidique en position 196 entraînant la substitution d'un acide aminé méthionine en arginine, entraîne une modification de la signalisation intracellulaire suite à la fixation du TNF $\alpha$  sur son récepteur TNFRII (17). De même, une étude japonaise a montré que la fréquence de cette allèle 196R du TNFR2 était augmentée dans la population des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (18).

### **b. Rôle de PADI4**

Le gène PADI4 se situe sur le même locus 1p36 que le gène TNFR2. Ce locus comporte tous les gènes codants pour les PADs (peptidyl arginine déiminases). Ces PADs sont des enzymes permettant la citrullination des résidus arginine en citrulline. Nous verrons par la suite que la polyarthrite rhumatoïde est caractérisée par l'apparition d'auto-anticorps dirigés contre les protéines citrullinées (anti-CCP). Cela sous-entend un rôle déterminant des résidus citrullinés et donc des enzymes PADs permettant leur apparition.

D'après une étude japonaise, certains haplotypes du gène PADI4 auraient une incidence sur la stabilité de l'ARNm transcrit en l'augmentant. Cet effet serait associé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde à une présence accrue d'anticorps antifillagrine citrullinée donc à une augmentation de la quantité de protéines citrullinées (19).

### **c. Rôle de PTPN22**

Le gène PTPN22 situé sur le locus 1p13 code pour une tyrosine phosphatase présente dans le cytosol des cellules immunitaires. Elle a pour rôle principal l'inhibition de la prolifération lymphocytaire en particulier pour les LT suite à l'inhibition de la voie de signalisation du TCR.

Une étude américaine a mis en évidence un allèle T substituant un résidu tryptophane en une arginine. Cette substitution entraîne une modification de la tyrosine phosphatase ayant pour conséquence une altération de l'inhibition des LT pouvant entraîner des mécanismes d'auto-immunité par la suite (20).

Il est également intéressant de noter que cet allèle T de PTPN22 a aussi été retrouvé associé à d'autres maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1, le lupus ainsi qu'aux dysthyroïdies auto-immunes. Cela concorde avec l'hypothèse de l'existence de déterminants communs aux maladies auto-immunes (21–23).

## ***B. Facteurs bactériologiques***

Comme nous le verrons ultérieurement, le rôle des protéines citrullinées est fondamental dans l'élaboration du conflit immunologique préalable à l'apparition d'une polyarthrite rhumatoïde cliniquement détectable. L'enzyme clé de ce processus est la PAD, ou peptidyl arginine déiminase, qui permet la transformation d'un résidu arginine en citrulline. Dans les années 2000s, il a été montré que diverses bactéries sont capables d'exprimer des PADs et pourraient ainsi participer à la mise en place d'une immunité anti-CCP jouant un rôle majeur dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (24).

### *1. Flore buccale*

Le premier site possible de colonisation bactérienne à avoir été mis en cause est la cavité buccale suite à la mise en évidence d'un lien épidémiologique entre polyarthrite rhumatoïde et parodontopathies. Ces dernières se définissent comme une destruction des différents tissus de soutien de la dent et se caractérisent par une infection à un germe en particulier : *Porphyromonas gingivalis*.

Une étude a montré que les parodontopathies étaient deux fois plus fréquentes chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde par rapport à la population générale et qu'elles engendraient deux fois plus d'édentation car plus sévères chez ces patients (25). Cela pourrait s'expliquer par la présence de *P.gingivalis* qui est une bactérie gram négatif anaérobie se trouvant dans la plaque dentaire. Il a été montré que cette bactérie possède une PAD capable d'entraîner la citrullination de diverses protéines du parodonte de son hôte (26).

De plus elle exprime des protéases (gingipain) pouvant libérer des arginines par dégradation de protéines. Ces arginines pourront par la suite être citrullinées par la PAD (27). Cette citrullination en excès, chez des patients génétiquement prédisposés porteurs de différents gènes que nous avons vus précédemment (et notamment du shared epitope), peut conduire à terme à une immunisation anti-citrulline dont nous verrons le rôle pathogénique ultérieurement (*figure 2*) (25).

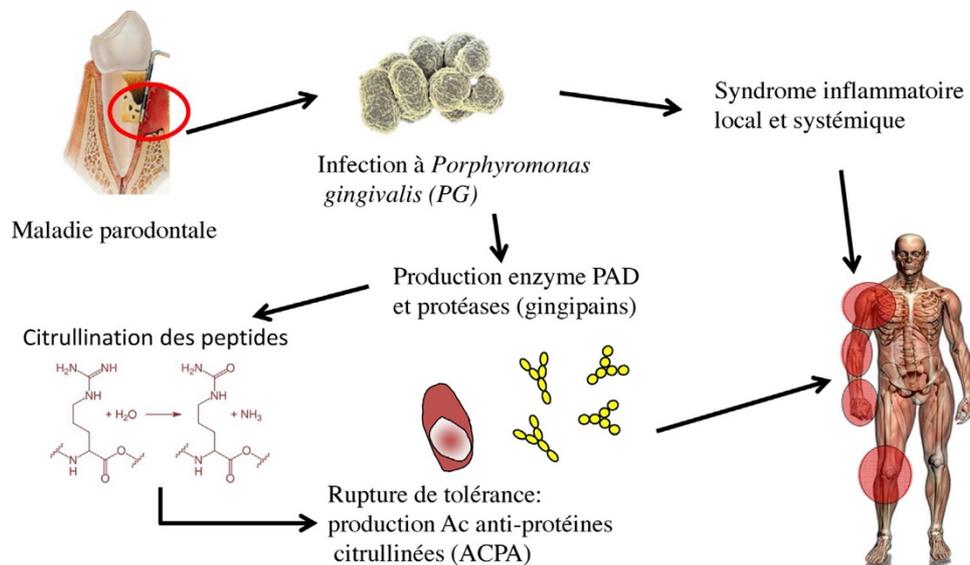


Figure 2. Hypothèse physiopathologique de l'association entre la parodontopathie et la polyarthrite rhumatoïde : importance de l'infection par *Porphyromonas gingivalis* dans la production d'ACPA (25)

En outre, le travail de Ortiz *et al.* a pu montrer qu'une prise en charge de la parodontopathie active chez des patients ayant conjointement une polyarthrite rhumatoïde active, réduisait l'activité de la polyarthrite rhumatoïde (28). Cela montre l'importance de considérer l'état buccal des patients et de leur proposer systématiquement un suivi dentaire si cela n'est pas déjà fait.

Il est également intéressant de voir qu'il existe un lien entre *P.gingivalis* et tabac. En effet, le biofilm dans lequel *P.gingivalis* se développe, est potentialisé par l'effet du tabac (29). Nous verrons par la suite le rôle du tabac dans les facteurs environnementaux.

## 2. Flore intestinale

Nous retrouvons dans la flore intestinale une autre bactérie nommée *Prevotella*. Cette dernière est surreprésentée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et elle est également productrice de PAD. On peut alors suspecter son implication dans la physiopathologie par le même mécanisme expliqué que celui expliqué pour *P.gingivalis* (24).

Le microbiote intestinal peut avoir bien d'autres répercussions beaucoup plus larges sur le système immunitaire en général. Il est connu aujourd'hui que les bactéries intestinales participent à l'éducation du système immunitaire ainsi qu'à la mise en place de la tolérance périphérique par l'éducation des lymphocytes T. Cela a été démontré par des études sur des souris axéniques (dépourvues de tout germe) ou à flore contrôlée. Pour exemple, une colonisation par *Bacteroides fragilis* entraîne une augmentation de la population des Treg et de leur fonction inhibitrice sur le système immunitaire. Ces Treg ont pour conséquence une résistance importante à l'arthrite expérimentale du fait d'une tolérance périphérique accrue, mais une moindre résistance face aux entérobactéries pathogènes. A l'inverse, une colonisation par des bactéries filamentaires inflammatoires, entraîne une augmentation de la population des LT CD4+ et Th17 ayant l'effet inverse, avec une résistance face aux entérobactéries pathogènes mais une moindre protection face à l'arthrite (30). Ces expériences montrent bien qu'une dysbiose intestinale peut influencer la réactivité du système immunitaire ce qui aura des répercussions directes en périphérie sur des pathologies notamment auto-immunes, où le système immunitaire est au cœur de la physiopathologie. Nous verrons plus en détail ultérieurement le rôle du microbiote intestinal et comment l'alimentation peut moduler sa population.

Un dernier axe en lien avec le microbiote reste à aborder, à savoir le rapport entre une inflammation chronique et une perméabilité intestinale augmentée dû à un microbiote altéré. Une étude récente de 2020 s'est intéressée à l'histologie du tube digestif et a mis en évidence une altération de la barrière intestinale chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère avec pour conséquence une augmentation des marqueurs biochimiques bactériens et inflammatoires (31). L'alimentation jouant un rôle important dans la perméabilité intestinale, cette notion sera approfondie dans la deuxième partie.

### 3. Translocation bactérienne

Il a été mis en évidence que l'ADN de micro-organismes dont *P.gingivalis* étaient retrouvés dans le tissu synovial et dans le sang de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Comme nous l'avons vu, les flores buccales et digestives peuvent être à l'origine de la phase pré-clinique de la maladie avec la production des anticorps anti-CCP ou ACPA (anti-corps dirigés contre les protéines citrullinées). La translocation hypothétique de ces germes, ou du moins de constituants bactériens (via le système immunitaire) à l'articulation pourrait quant à elle correspondre à la mise en place de l'inflammation de la synoviale déterminant le passage à la phase clinique (figure 3) (24).

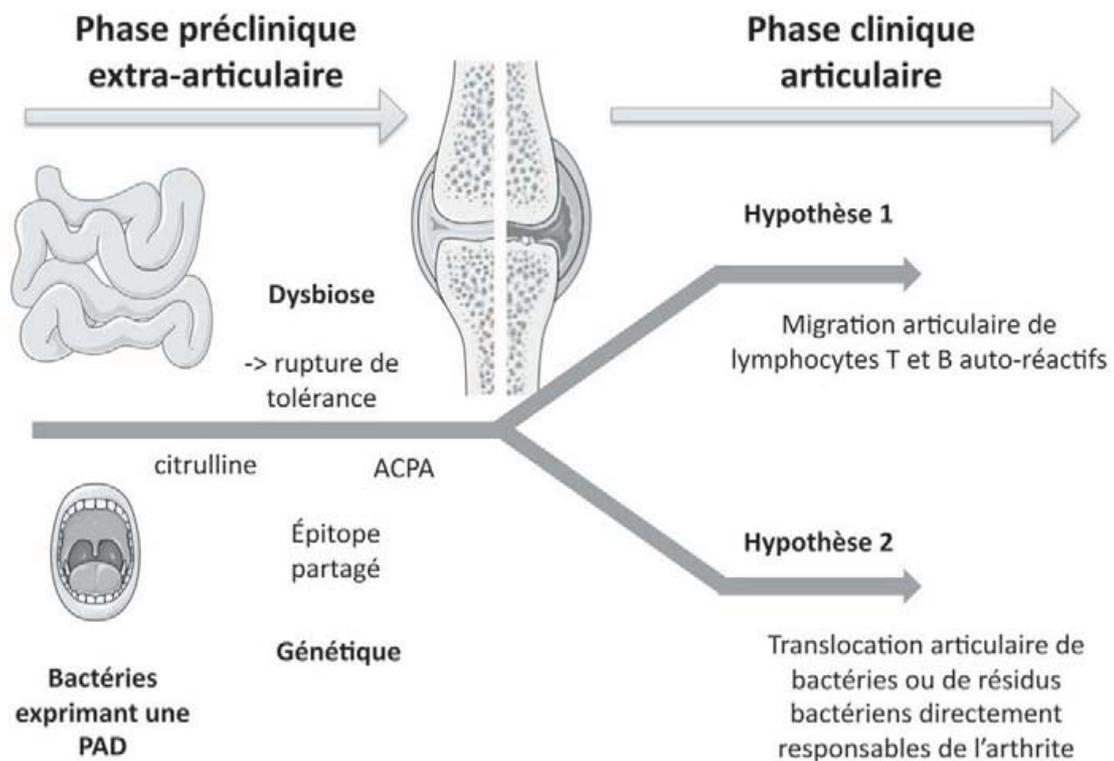


Figure 3. Hypothèses physiopathologiques sur le rôle potentiel d'agents infectieux dans la polyarthrite rhumatoïde. ACPA : anticorps anti-peptides citrullinés. PAD : peptidyl arginine déiminase (24)

## **C. Facteurs environnementaux**

### 1. Tabac et polyarthrite rhumatoïde

Le tabagisme est un facteur de risque bien connu dans de nombreuses maladies et c'est également le plus documenté concernant la polyarthrite rhumatoïde. Selon une étude, le risque relatif de développer une polyarthrite rhumatoïde est fonction de l'intensité du tabagisme et devient significatif pour une dose cumulée de 10 paquets-année. Le risque accru de développer une polyarthrite rhumatoïde chez des patients génétiquement prédisposés persiste 10 à 20 ans après sevrage du tabac (32–34). De plus, une étude française a mis en évidence une interaction gène-environnement entre le tabagisme et l'épitope partagé dont nous avons parlé dans la partie précédente chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde ACPA+ (avec présence d'auto-anticorps anti-CCP) (35).

Dans une étude datant de 2006, Klareskog *et al.* propose une hypothèse concernant l'implication du tabac dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (36) :

- le tabac est capable de moduler positivement l'expression des enzymes PADs au niveau des cellules bronchiques et alvéolaires, ce qui entraîne une augmentation de la quantité de protéine citrullinées ;
- face à ces protéines, une réponse immunitaire anti protéines citrullinées se met en place avec production d'ACPA, particulièrement chez les patients porteurs de l'épitope partagé ;
- un conflit immunitaire voit le jour et sera à l'origine des années plus tard d'une polyarthrite rhumatoïde cliniquement active.

L'épitope partagé joue ici encore un rôle important, car un patient fumeur mais non porteur du gène HLA-DR1 ou DR4, a un risque 1,5 fois plus important de développer une polyarthrite rhumatoïde ACPA+ par rapport à une population non fumeuse et non porteuse de l'épitope partagé. En revanche, un patient fumeur et homozygote pour l'allèle HLA-DR1 ou DR4 (possédant deux copies de cet allèle), aura 21 fois plus de risque de développer une polyarthrite rhumatoïde par rapport à notre population contrôle (36).

Il est à noter que d'autres substances toxiques inhalées sont connues pour augmenter le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde, via une interaction avec la muqueuse pulmonaire, à savoir la silice, la pollution automobile ou encore les poussières (37,38).

## 2. Stress et polyarthrite rhumatoïde

Parmi les facteurs environnementaux fréquents, le stress est de plus en plus étudié par la communauté scientifique. En effet, dans la société dans laquelle nous vivons aujourd'hui le stress chronique psychologique est de plus en plus fréquent. De plus, le stress est fréquent dans la polyarthrite rhumatoïde car les comorbidités psychiatriques telles que l'anxiété, la dépression et des états de stress post-traumatique sont fréquents (39). L'étude de l'impact de ce stress prend alors tout son sens.

Chez les personnes éprouvant un stress au travail, du fait d'une faible latitude de décision, il existe un risque accru de polyarthrites rhumatoïdes, comparativement à un individu ayant une latitude élevée de prise de décision (40).

Nous savons par ailleurs que lors d'un stress psychologique on retrouve une élévation des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF $\alpha$  (41,42). Une étude de 2019 a montré qu'une réaction à un stress psychologique vient activer l'inflammasome situé dans l'hippocampe, lequel va ensuite entraîner la sécrétion d'IL-1 et le recrutement de cellules de l'immunité innée. Si cela se produit en permanence chez un sujet prédisposé génétiquement à la polyarthrite rhumatoïde et associant d'autres facteurs de risque tels que le tabac, cette inflammation systémique peut entrer en jeu dans la physiopathologie de la maladie (43).

Il semble donc important, dès la pose d'un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde chez un patient, d'évaluer le statut psychologique et d'orienter le patient vers un professionnel compétent si le besoin s'en fait sentir afin de diminuer l'inflammation systémique.

## ***D. Facteurs hormonaux***

Au vu de l'épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde il semble pertinent de penser que les hormones féminines puissent jouer un rôle clé dans la physiopathologie. Comme nous l'avons vu, cette maladie se déclare plus fréquemment chez les femmes

à des moments clés de leur vie où des changements hormonaux ont lieu, à savoir en post-partum et après la ménopause d'autant plus que celle-ci est précoce (44).

Une étude de 2020 a cherché à savoir si l'exposition aux estrogènes avait un impact sur le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde. Les résultats ont montré que plus l'exposition aux estrogènes au cours de la vie d'une femme est importante, plus le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde était faible (45). Cela est concordant avec l'augmentation du risque de polyarthrite rhumatoïde en cas de ménopause précoce puisque celle-ci se caractérise par une chute de la production des estrogènes.

Dans des pathologies hormonales comme le syndrome des ovaires polykystiques, on retrouve également un risque augmenté de développer une polyarthrite rhumatoïde (46). Cela montre bien que le statut hormonal a un impact majeur sur le développement ou non de la pathologie même en présence de prédisposition génétique.

Nous avons vu que la déclaration d'une polyarthrite rhumatoïde est soumise à de nombreux facteurs plus ou moins imbriqués les uns aux autres. Nous allons maintenant expliquer comment en présence de ces facteurs une polyarthrite rhumatoïde peut se déclarer, et faire une synthèse de l'état actuel des connaissances quant à la physiopathologie de cette maladie.

### ***E. Facteurs aggravants liés à l'hygiène de vie***

Dans le concept d'hygiène de vie, nous pouvons regrouper deux axes principaux, que sont l'activité physique et l'alimentation.

#### ***1. L'activité physique (AP)***

La promotion de l'AP est majeure tant au niveau de la prévention de la maladie qu'au niveau de sa prise en charge.

Une étude de 2014 a montré que l'intensité de l'AP pratiquée avant la mise en place de la polyarthrite rhumatoïde était corrélée à la gravité de la maladie. Ainsi, une faible AP serait associée à une maladie plus active (47). Dans le même sens, l'AP pourrait,

comme dans la plupart des maladies chroniques, avoir un effet protecteur face à la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde chez des patients prédisposés (48).

La promotion de l'AP est un enjeu majeur chez ces patients car la polyarthrite rhumatoïde est accompagnée de complications cardiovasculaires dont on sait que le sport a un effet protecteur certain. La polyarthrite rhumatoïde est même considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire de la même manière que peut l'être le diabète (49).

La *figure 4* ci-dessous résume les différents bienfaits de l'AP dans la polyarthrite rhumatoïde (50).

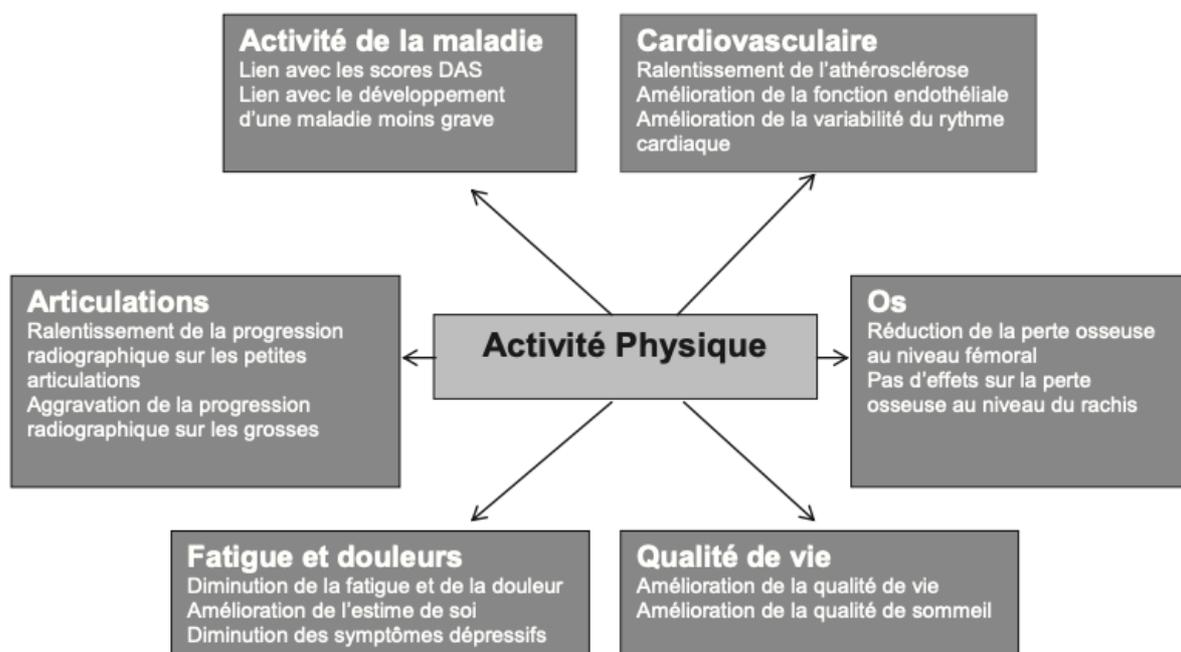


Figure 4. Effets de l'activité physique en cas de polyarthrite rhumatoïde (50)

D'après une étude réalisée sur plus de 5000 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 70% d'entre eux auraient une AP jugée insuffisante, à savoir, une AP d'intensité modérée moins de 2 fois par semaine. Cela peut s'expliquer de différentes manières : un manque de promotion de l'AP par le corps médical, l'absence de recommandations clairement établies, un manque de motivation de la part du patient pouvant être attribué à une méconnaissance des bienfaits potentiels, un intérêt limité porté à l'AP, ou encore à des douleurs dues à la maladie entravant la pratique sportive (50).

L'activité physique semble être un pilier important dans la prise en charge de cette maladie qui mériterait d'être davantage intégrée aux recommandations données aux patients.

## 2. L'alimentation

Une alimentation adaptée peut permettre de réduire la progression et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde. En effet, l'alimentation joue un rôle important dans l'inflammation systémique et ce, de différentes façons : par l'apport excessif de nutriments pro-inflammatoires au détriment d'aliments anti-inflammatoires, ou encore par l'altération du microbiote intestinal aboutissant à une hyper-perméabilité intestinale ayant un rôle pro-inflammatoire. Nous verrons tout cela de manière plus approfondie dans la deuxième partie qui sera consacrée au rôle que peut avoir l'alimentation.

## 3. L'obésité

Chez un patient obèse, il existe un état inflammatoire de bas grade chronique. Si on mesure les marqueurs biologiques de l'inflammation on constate que les concentrations sanguines d'IL-6 et du TNF $\alpha$  sont supérieures à la normale d'un facteur de 2 à 3. De même, les concentrations plasmatiques de la CRP (marqueur principal de l'inflammation) sont 5 fois supérieures en comparaison à une personne non obèse (51). Pour comprendre cet état inflammatoire sous-jacent, il faut savoir que le tissu adipeux est constitué de deux types de cellules : les adipocytes pour la grande majorité et des macrophages de type M1 pro-inflammatoires et de type M2 anti-inflammatoires. Selon le contexte cytokinique, les macrophages peuvent switcher de phénotype (52). La présence d'un tissu adipeux important pourrait donc induire des propriétés immunomodulatrices. On a vu que chez un patient obèse le taux de TNF $\alpha$  et d'IL-6 sont augmentés, en parti par le fait que le tissu adipeux est lui-même capable d'en synthétiser. Ces cytokines sont capables de provoquer le switch des macrophages M2 en M1 pro-inflammatoires qui vont à leur tour synthétiser du TNF $\alpha$ . On retrouve une boucle qui auto-entretient une inflammation de bas grade, car le TNF sécrété va, à son tour, permettre l'activation des macrophages M2 en macrophages M1 pro-inflammatoires.

La leptine est également une hormone pro-inflammatoire qui stimule la production de TNF $\alpha$  et d'IL-6 et qui se retrouve en quantité augmentée chez les patients obèses ainsi que chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (53,54).

Une étude de 2013 a montré que chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'obésité, les scores de sévérité de la maladie sont plus élevés (55).

Même si des études orientent vers le fait que l'obésité serait un facteur de risque de développer une polyarthrite rhumatoïde et notamment chez les femmes Anticitrullinated protein antibodies (ACPA) négatives, actuellement aucun lien entre obésité et polyarthrite rhumatoïde n'a été établi. En revanche, la présence d'une obésité est associée à un phénotype plus douloureux et participe selon le traitement à une moins bonne réponse thérapeutique (56). Ainsi, il a été montré que chez les patients avec une IMC élevé, on avait une augmentation linéaire du risque de ne pas atteindre la rémission. La réponse clinique à certaines molécules de biothérapie est diminuée, notamment avec l'Infliximab et l'Adalimumab, ainsi qu'une moins bonne réponse au Méthotrexate. Il ne faut pas oublier également que chez les patients obèses, le risque cardiovasculaire est augmenté alors que celui-ci fait également partie des possibles complications de la polyarthrite rhumatoïde.

### **III. Physiopathologie**

La physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde est très complexe et non totalement connue. De nouveaux mécanismes sont régulièrement découverts et nous n'avons pas fini de mettre en lumière tous les facteurs entrant en jeu dans cette maladie multifactorielle. Même si les facteurs de risque peuvent différer d'un patient à l'autre, il en ressort une trame globale similaire entre les différents patients, que nous pouvons résumer par le schéma ci-dessous (*figure 5*) qui reprend les différentes grandes étapes physiopathologique associées à une échelle temporelle (6). On peut voir que de nombreux mécanismes sont imbriqués et agissent en parallèle les uns des autres des dizaines d'années avant même l'apparition de la maladie.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, la cible inflammatoire est la membrane synoviale avec une production accrue de liquide synovial au siège de l'articulation. La multiplication anormale des cellules va conduire à un épaissement de la membrane synoviale et

cet état inflammatoire persistant va s'élargir à d'autres éléments de l'articulation comme le cartilage, les ligaments ou encore l'os.

Plusieurs phases vont alors caractériser l'évolution de la synovite rhumatoïde : une phase d'initiation, d'inflammation, de destruction articulaire et de réparation. Comme dit précédemment, si elles sont individualisées, elles sont dans les faits très imbriquées les unes aux autres.

- A. Une maladie multifactorielle

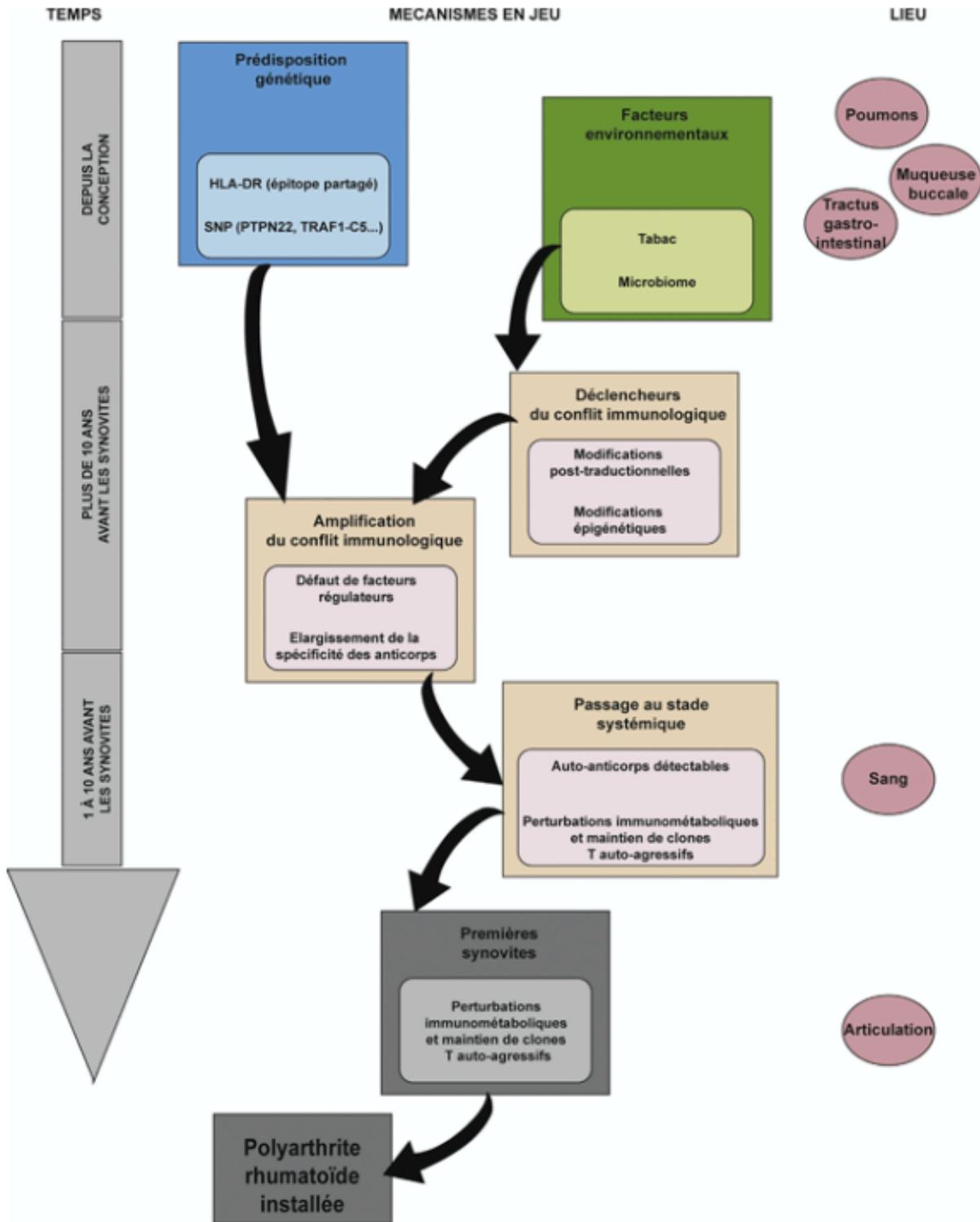


Figure 5. Organisation temporelle des différents événements impliqués dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde (6)

## **A. Phase pré-clinique ou phase d'initiation**

### 1. Un conflit immunitaire

A ce stade-là, aucune atteinte clinique au niveau articulaire n'est encore présente. En revanche, on peut déjà voir la mise en place d'un conflit immunitaire qui est détectable une dizaine d'année avant l'apparition d'une polyarthrite rhumatoïde clinique de par la présence de différents auto-anticorps. Ce conflit immunitaire correspond au déclenchement de la réponse inflammatoire conduisant à une accumulation de cytokines pro-inflammatoires, ainsi que d'anticorps.

Il y a déjà 25 ans, une étude finlandaise a mis en évidence que le facteur rhumatoïde (FR) était présent chez 1/3 des sujets ayant développés plus tard une polyarthrite rhumatoïde, alors qu'il n'est présent dans une population saine qu'à hauteur de 1,1% chez la femme et 0,5% chez l'homme (57). Ce FR est une immunoglobuline de type IgM ou IgA possédant une activité d'auto-anticorps dirigé contre les IgG.

Plus récemment c'est la mise en évidence des anticorps anti protéines citrullinés (anti-CCP ou ACPA) qui a apporté un argument supplémentaire dans l'hypothèse de la présence d'un conflit immunitaire. Le travail de Tantapää-Dahlqvist *et al.* a montré que 33,7% des patients étaient porteurs d'anticorps anti-CCP avant même le début clinique de la polyarthrite rhumatoïde alors que seulement 1,8% des patients sains le sont, contre 70% des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde récemment déclarée ; et que la mise en évidence des Ac anti-CCP précède d'environ 9 ans l'apparition des signes cliniques de la maladie avec une augmentation progressive de leur taux jusqu'à l'apparition des premières synovites (58).

Autre fait intéressant une étude hollandaise a montré les différentes valeurs prédictives de polyarthrite rhumatoïde à 5 ans selon la présence ou non de ces Ac. Il en ressort que pour la population standard sans présence d'Ac la valeur est de 1 pour 1000 ; en présence du FR-IgM le risque est de 1,5% ; en présence des anti-CCP il est de 5,3% ; en cas de positivité du FR-IgM conjointement à celui des anti-CCP le risque serait de 100% (59). De plus, la présence des Ac anti-CCP est associé à un âge de survenue de la maladie plus jeune que les patients anti-CCP séronégatifs (60).

Concernant l'origine de ces Ac et notamment des anti-CCP nous avons vu précédemment que les patients porteurs de l'EP sont davantage susceptibles de

produire des ACPA, et que l'impact des microbiotes (buccal et intestinal notamment) est très important sur la production des protéines citrullinées. Les sites d'initiation de ce conflit ne semble donc pas se situer dans l'articulation, ce que confirme une étude de Van de Sande *et al.* qui montre que chez des patients FR et/ou ACPA positifs sans signe clinique de polyarthrite rhumatoïde, seules des anomalies sériques sont mises en évidence, alors que les tissus articulaires ne présentent aucun signe d'inflammation (ni biologique, ni radiologique) (61). Cela montre bien que la phase pré-clinique a lieu à distance des articulations, possiblement dans les muqueuses intestinales, buccale ou pulmonaires (en cas de tabagisme comme nous l'avons vu dans la partie précédente).

## 2. Bascule vers la phase clinique

Cette phase est caractérisée par la conséquence d'un état inflammatoire important perdurant depuis environ une dizaine d'années. Le conflit immunitaire jusque-là extra-articulaire, va alors finir par gagner l'articulation. Plusieurs phénomènes ont été mis en évidence quelques temps avant le passage à la phase d'expression clinique de la maladie.

Premièrement, comme dit précédemment on peut constater une augmentation de la quantité des ACPA de façon vraiment significative environ 2 ans avant la phase clinique de la maladie. Ce phénomène s'accompagne fréquemment de l'apparition du FR-IgM (62).

Le deuxième phénomène notable est l'élargissement du répertoire des ACPA. Au moment de leur apparition, les ACPA ne sont capables de reconnaître qu'un ou deux antigènes. Plus on se rapproche de la phase clinique plus le nombre de cibles peptidiques devient important (environ 5) avec pour les plus fréquentes : la vimentine, l'énolase, le fibrinogène, la fibronectine et des histones (62).

Enfin, le phénomène le plus important et déterminant pour le passage en phase clinique, est l'apparition de l'inflammation objectivée par des marqueurs sériques. Cette étape a lieu dans l'année précédant les premières synovites. Les principaux marqueurs sériques sont la CRP, les cytokines inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF $\alpha$  (62). Ces différentes données ont conduit Sokolove *et al.* à la mise en place d'un score d'imminence de la polyarthrite rhumatoïde prenant en compte tous les

biomarqueurs cités ci-dessus (AC et marqueurs de l'inflammation). Ce score permet de prédire le risque à 2 ans avec une valeur prédictive positive de 70% et une valeur prédictive négative de 80% (62).

Toutes ces phases sont jusqu'alors extra-articulaires. Les raisons pour lesquelles ce conflit immunologique et cette inflammation gagnent l'articulation, sont pour l'instant méconnues. Des hypothèses sont émises, comme par exemple la translocation des bactéries ou de constituants bactériens retrouvés dans la flore buccale ou intestinale productrices de PADs, qui pourraient alors mettre en place une inflammation locale articulaire. Une autre hypothèse consiste en des dépôts de complexes immuns (entre protéines citrullinées et ACPA par exemple) qui en trop grande quantité peuvent venir se déposer sur la membrane synoviale. Ces complexes immuns sont ensuite capables d'activer les macrophages qui produiront du  $TNF\alpha$  permettant d'initier une réponse inflammatoire (63).

Des recherches sont encore nécessaires pour mettre en évidence le lien exact entre cette phase pré-clinique et le facteur déclenchant la bascule articulaire.

## ***B. Phase clinique***

### ***1. Phase de recrutement et d'inflammation***

C'est dans cette phase clinique que les premiers symptômes vont se faire ressentir par le patient. L'inflammation de la membrane synoviale va avoir pour conséquence son gonflement entraînant par la même occasion une douleur par compression des nerfs aux alentours. Cet épaissement de la synoviale est appelée le pannus synovial. Les premiers signes cliniques évoquant la polyarthrite rhumatoïde vont alors voir le jour :

- des réveils nocturnes par des douleurs polyarticulaires ;
- une raideur matinale de ces mêmes articulations avec un déverrouillage matinal supérieur à 30 minutes ;
- les articulations atteintes en début de maladie sont le plus souvent situées au niveau des poignets, mains et doigts ou encore au niveau des genoux ou des chevilles (les atteintes des hanches et des épaules sont plus rares) ;

- les articulations douloureuses sont symétriques ;
- la pression articulaire au niveau de l'avant du pied peut être douloureuse (64).

C'est lors de cette phase en général que le patient va aller consulter son médecin suite à des douleurs récurrentes.

Comme nous pouvons le voir sur le schéma ci-dessous (*figure 6*) la membrane synoviale est un tissu qui vient tapisser l'intérieur de la capsule articulaire et qui produit le liquide synovial permettant la lubrification et la nutrition de l'articulation. La membrane synoviale est composée de synoviocytes dont on va voir le rôle dans la phase de destruction articulaire (65).

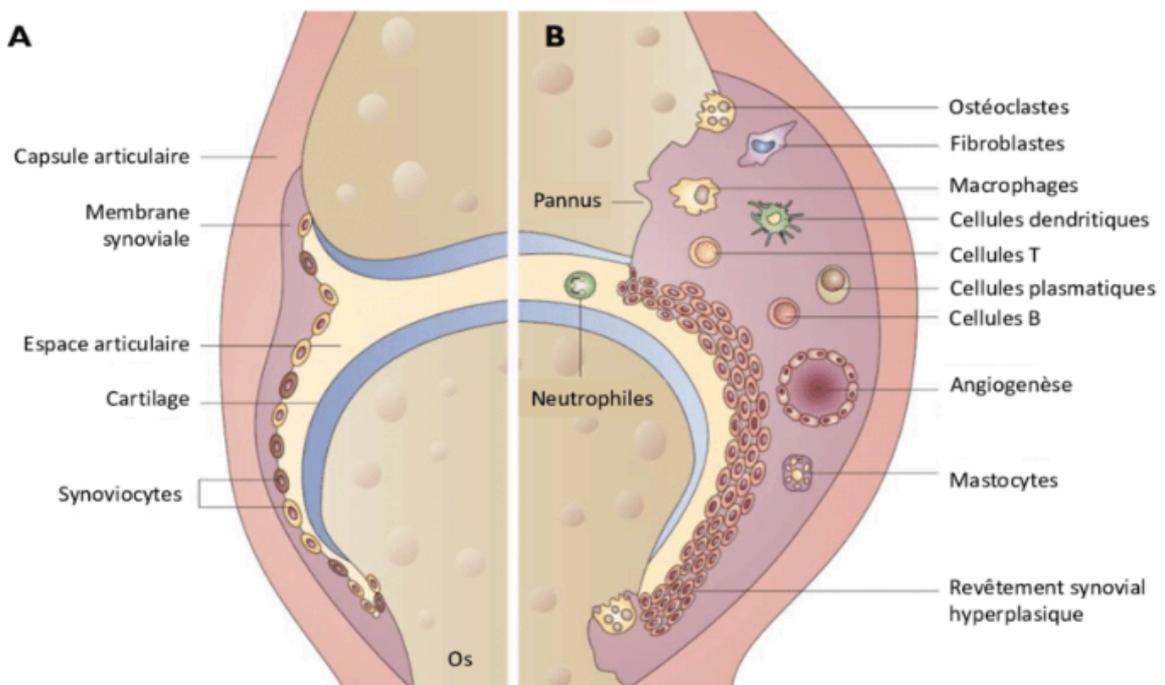


Figure 6. Schéma comparatif d'une articulation saine (A) et d'une articulation arthritique (B) (65)

Le début d'une inflammation locale articulaire va entrainer la synthèse de cytokines inflammatoires, qui à leur tour, vont stimuler les cellules immunitaires afin de produire un facteur de croissance, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) permettant la néo-angiogenèse, c'est-à-dire la production de nouveaux vaisseaux sanguins. L'augmentation de la vascularisation de la synoviale va permettre le recrutement facilité des cellules immunitaires et ainsi, augmenter l'inflammation locale.

Cette infiltration synoviale entraine une hyperplasie des cellules du revêtement synovial ce qui va aboutir à une situation d'hypoxie de part une distance augmentée entre les cellules et les vaisseaux sanguins et une demande en O<sub>2</sub> et en nutriments accrue. L'hypoxie favorise à son tour la néo-angiogenèse par libération de VEGF. On retrouve un cercle vicieux de l'inflammation qui s'auto-entretien (*figure 7*) (66).

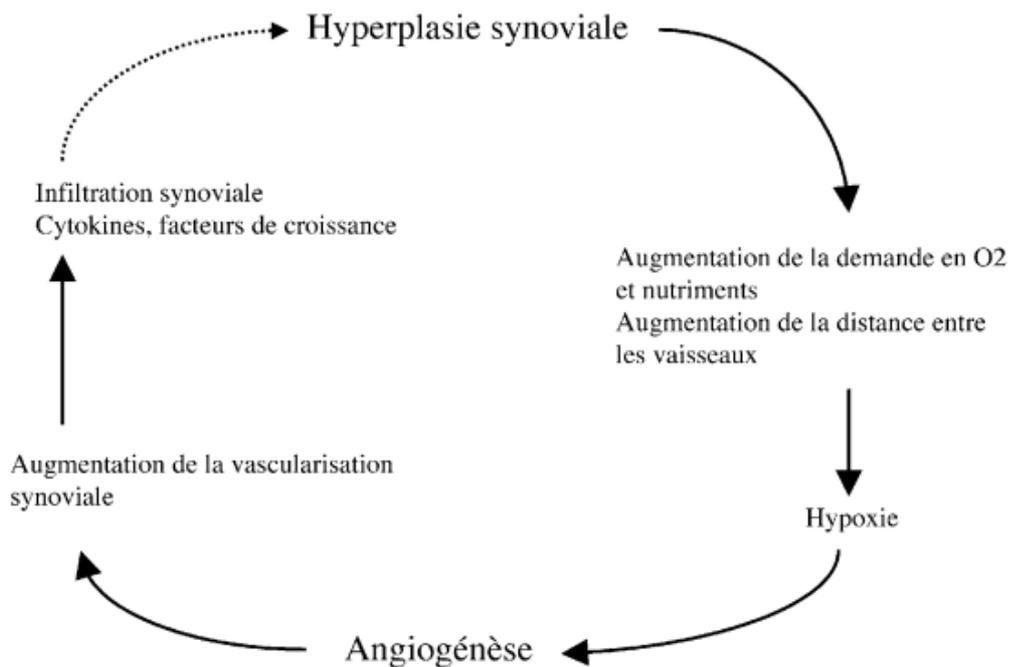


Figure 7. Boucle d'auto-entretien de l'angiogenèse (66)

L'inflammation locale prend de l'ampleur et de nombreux effecteurs de l'immunité innée et adaptative vont se retrouver dans la capsule articulaire.

## a. Lymphocytes T

Ceux qui vont nous intéresser dans la polyarthrite rhumatoïde sont les CD4+. Une fois activés ils vont donner différentes sous-populations de LT (*figure 8*) : les LT régulateurs (ou Treg) et les LT effecteurs auxiliaires ou LT Helper (LTh) (67). Parmi ces derniers on va retrouver :

- les lymphocytes Th1 : ils entraînent des lésions immunopathologiques et sont fréquemment impliqués dans les problèmes d'auto-immunité. Ils synthétisent principalement du  $TNF\alpha$ , de l'IL-2 et de l'IFN- $\gamma$  qui sont des cytokines fortement pro-inflammatoire ;
- les lymphocytes Th2 : leur rôle principal est d'entraîner la différenciation des LB via l'IL-4 afin de produire des Ac ;
- les lymphocytes Th17 : ces derniers jouent un rôle important dans le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles et leur rôle dans l'auto-immunité est de plus en plus étudié.

On retrouve ensuite les Treg qui ont une action immunosuppressive via un rétro-contrôle négatif sur l'activation du système immunitaire afin d'éviter une inflammation trop importante et des phénomènes d'auto-immunité. Ils sont activés sous l'influence de l'IL2 et du  $TGF\beta$  et vont synthétiser des cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10 et le  $TGF\beta$ .

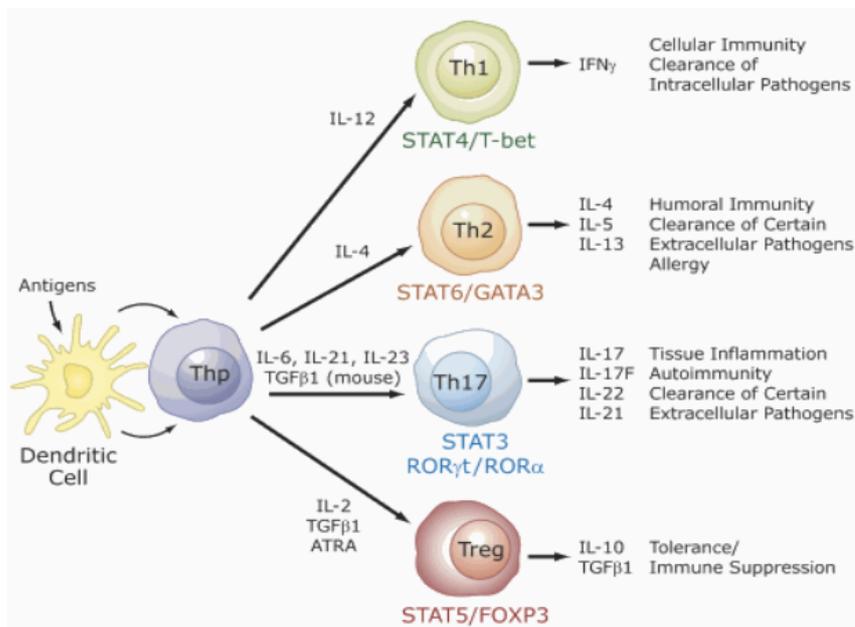


Figure 8. Différentes populations de LT et leur rôle respectif (67)

Le rôle pathogène des Treg est clairement identifié dans la polyarthrite rhumatoïde via une activité suppressive altérée (3). En effet, les Treg peuvent perdre l'expression de *Foxp3* entraînant la perte de leur phénotype immunosuppresseur. Des phénomènes de plasticité peuvent même conduire les Treg, en milieu inflammatoire chronique notamment, à changer de phénotype pour devenir Th1 ou Th17. Il a été mis en évidence la présence de cellule *Foxp3* « IL-17 » dans la synoviale de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active (68). De plus, la diminution de l'immunosuppression par les Treg entraîne un maintien de l'existence de clones LT auto-réactifs.

Les Th17 ont également une place importante dans l'entretien de l'auto-immunité. Ils synthétisent de l'IFN- $\gamma$ , de l'IL-22 ainsi qu'un facteur de croissance macrophagique le GM-CSF qui va entraîner l'activation des macrophages. Cela a pour conséquence d'amplifier la réponse inflammatoire car les macrophages vont synthétiser des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-1 et l'IL-23 potentialisant la différenciation des LTh17 à leur tour (69).

Les LTh17 ont un autre rôle important dans la physiopathologie via la production d'IL-17. D'après une étude, cette cytokine participerait à la production de RANKL à la surface des cellules ostéoblastiques qui correspond au ligand du récepteur RANK présent à la surface des cellules ostéoclastiques. Cette interaction entraîne une activation des ostéoclastes ayant pour effet la résorption osseuse (70). Un lien entre inflammation chronique et destruction articulaire est mis en évidence ici.

### **b. Lymphocytes B et auto-anticorps**

Dans la polyarthrite rhumatoïde ce sont les cellules responsables de la production du FR et des ACPA, tous deux étant des Ac. Comme vu précédemment, le FR est une IgM ou IgA dirigé contre une IgG. Son rôle pathologique va s'exprimer par des complications vasculaires suite au dépôt de complexes immuns, complexes représentés par un Ag entouré de plusieurs Ac (*figure 9*) entraînant des vascularites (71).

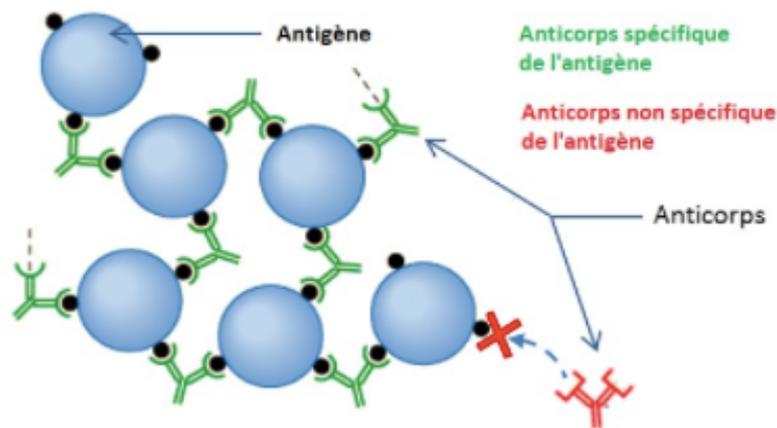


Figure 9. Formation du complexe immun à partir des anticorps sériques spécifiques de l'Ag (71)

Les ACPA sont quant à eux des Ac dirigés contre les protéines citrullinées. Ils vont également former des complexes immuns qui vont se déposer dans la synoviale ce qui est à l'origine de l'activation du complément et de la mise en place d'une inflammation locale articulaire.

D'après une étude de 2011, les LB seraient également en mesure de promouvoir la production de RANKL ayant un rôle clé dans l'ostéoclastogénèse (69).

### c. Polynucléaires neutrophiles (PNN)

Plusieurs travaux récents se sont intéressés à la place des PNN dans la polyarthrite rhumatoïde et plusieurs points sont à souligner.

Premièrement, les PNN sont capables d'activer les LTh17 dont on a vu précédemment le rôle pathogénique (72). Ensuite, il a été montré que dans la polyarthrite rhumatoïde les PNN possèdent une plasticité importante et expriment un phénotype différent : ils sont capables de se différencier en cellules dendritiques présentatrices d'Ag, ainsi que d'exprimer RANKL à leur surface ce qui leur donnerait un rôle dans les phénomènes de résorption osseuse (73). Enfin, une étude de 2015 a mis en évidence que les PNN sont producteurs de NET (Neutrophil Extracellular Traps). Ces NET ont un profil pro-inflammatoires et leur présence a été associée à une libération d'enzyme PAD chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (74). Cela pourrait participer à la formation

d'auto-antigènes citrullinés reconnus ensuite par les ACPA produits localement par les LB et entraînant la formation de complexes immuns pro-inflammatoires et pathogènes.

#### **d. Monocytes et macrophages**

Dans la synoviale, les monocytes se différencient en macrophages de type M1 dont on a déjà vu qu'ils avaient un phénotype pro-inflammatoires car producteurs d'IL-1, d'IL-6 et de  $TNF\alpha$ . Ce sont d'ailleurs les producteurs principaux du  $TNF\alpha$  (10). Ce  $TNF\alpha$  est une cytokine extrêmement inflammatoire responsable de deux fonctions pathogéniques dans la polyarthrite rhumatoïde : une fonction inhibitrice sur les cellules Treg et une fonction de dégradation tissulaire par induction de l'ostéoclastogénèse et par induction d'enzymes de dégradation (75).

Les macrophages quant à eux sont les précurseurs des ostéoclastes. Il a été mis en évidence que ce switch phénotypique est accru dans la polyarthrite rhumatoïde et que le récepteur RANK est surexprimé (76). Tout cela est en faveur de l'ostéoclastogénèse.

### 2. Phase de destruction articulaire

A ce stade, les lésions sont visibles à l'imagerie médicale et les douleurs sont déjà présentes. Les lésions sont d'abord présente au niveau du cartilage mais vont ensuite atteindre l'os, si l'inflammation n'est pas contrôlée par une prise en charge médicamenteuse adaptée.

#### **a. Atteinte cartilagineuse**

On a vu dans la phase inflammatoire qu'il y avait un infiltrat de cellules immunitaires grâce à la mise en place d'une angiogénèse. L'état inflammatoire locale est à l'origine de la formation du pannus qui résulte d'une hyperplasie de la membrane synoviale par prolifération des synoviocytes (4). Dans la polyarthrite rhumatoïde, sous l'effet de l'augmentation des facteurs de croissance, les synoviocytes deviennent prolifératifs, et induisent une expression de cytokines et de métalloprotéases (MMPs), enzymes responsables de la dégradation du cartilage. En parallèle, les synoviocytes diminuent

leur synthèse de liquide synovial. Le tout cumulé conduit à une action destructrice sur le tissu cartilagineux (77).

Les chondrocytes ont également un rôle important en basculant vers un phénotype catabolique sous l'action d'un environnement cytokinique riche en IL-1. Ils vont également produire de l'IL-1, IL-17 et  $TNF\alpha$  qui ont un effet positif sur le catabolisme osseux ainsi qu'un effet pro-apoptogène sur les chondrocytes. Tous ces mécanismes concourent à une destruction massive du cartilage (77).

### b. Atteinte osseuse

L'équilibre entre production et résorption osseuse repose sur l'expression du récepteur RANK, du ligand RANKL et d'ostéoprotégérine (OPG) dont le rôle est d'inhiber la liaison RANK / RANKL donc d'empêcher l'ostéoclastogénèse (figure 10) (78). Comme nous l'avons vu plus précédemment, de nombreux facteurs dans un environnement inflammatoire entraînent une résorption osseuse accrue.

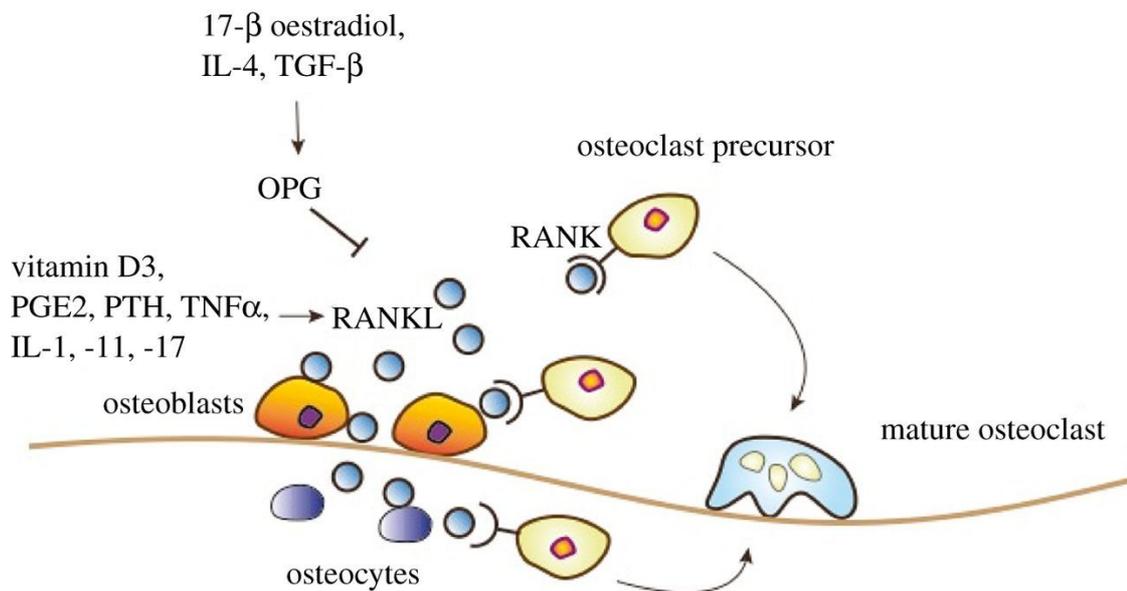


Figure 10. Facteurs inducteurs et inhibiteurs de l'interaction RANK / RANKL (78)

L'environnement cytokinique entraîne une augmentation de l'expression de RANKL sur de nombreuses cellules comme les SFL, les ostéoblastes, et les LT. Cela est dû en grande partie au  $TNF\alpha$ . L'IL-1 a lui un effet stimulant sur la fabrication des ostéoclastes qui portent le récepteur RANK, par une synthèse de M-CSF (facteur de

croissance des macrophages, précurseurs des ostéoclastes). Il est intéressant de noter que cet effet de l'IL-1 est inhibé par les estrogènes, mais cette protection disparaît en post-ménopause où l'on a une chute des estrogènes, ce qui est cohérent avec la forte prévalence de déclenchement de polyarthrite rhumatoïde active à ce moment-là (77).

### 3. Phase de réparation

Il existe en parallèle de la phase de destruction, une phase de réparation articulaire faisant intervenir des facteurs de croissances, le TGF $\beta$ , l'IL-10 et des TIMPs (tissue inhibitors of MMPs). Ces derniers ont un effet inhibiteur sur les MMPs responsable de dégradation cartilagineuse (79). Malheureusement, ces mécanismes sont largement insuffisants face à l'ampleur de la destruction.

### **C. Complications extra-articulaires**

Nous avons vu dans la partie sur l'épidémiologie que la polyarthrite rhumatoïde est une maladie entraînant une diminution de l'espérance de vie d'environ 5 à 10 ans. Cela s'explique par des décès prématurés dus à des manifestations extra-articulaires notamment des complications infectieuses, cardiovasculaires ou encore pulmonaires, comme on peut le voir dans le tableau 1 ci-dessous (2).

Tableau 1. Manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde

Types d'atteintes	Fréquence	Caractéristiques
<b>État général</b>	Surtout au début	Asthénie Fièvre Perte de poids
<b>Nodules rhumatoïdes</b>	Rare au début de la maladie, observés chez 10 à 20 % de la population	Nodules sous-cutanés, fermes, mobiles, arrondis, indolores Localisation : crête cubitale, tendons extenseurs des doigts, tendon d'Achille Régressent spontanément, ou s'ulcèrent et s'infectent Nodulite rhumatoïde : forme particulière avec efflorescence de nodules surtout aux mains, parfois observée sous méthotrexate
<b>Adénopathies</b>	30 % des cas	Non malignes, superficielles, mobiles, infracentrimétriques
<b>Manifestations hématologiques</b>		Anémie fréquente et corrélée le plus souvent à l'intensité du syndrome inflammatoire Le syndrome de Felty associé à la PR une splénomégalie et une leuconéutropénie (PR ancienne) Augmentation de la fréquence des lymphomes malins non hodgkiniens
<b>Manifestations oculaires</b>	30 % des cas	Syndrome sec oculaire
	1 à 5 % des cas	Sclérite et épisclérite
<b>Manifestations vascularites</b>	Moins de 1 % des cas En complications des PR anciennes, nodulaires et destructrices	Purpura vasculaire Ulcérations profondes Nécroses des doigts et des orteils
<b>Manifestations pleuro-pulmonaires</b>	Fréquentes	Pleurésies avec épanchement pleural (dyspnée, toux) Fibrose pulmonaire interstitielle Bronchectasies Nodules rhumatoïdes pulmonaires à la radio
<b>Manifestations cardiaques</b>	Rares	Péricardites, myocardite Cardiopathies ischémiques
<b>Manifestations digestives</b>	Exceptionnelles	Ischémie mésentérique, perforation intestinale
<b>Manifestations rénales</b>	Rares	Amylose AA Atteinte iatrogène : glomérulonéphrite interstitielle ou extra-membraneuse

## **IV. Outils diagnostics**

Les outils diagnostics s'appuient sur des critères de classifications lesquels prennent en compte des critères cliniques, des critères radiologiques, ainsi que des critères biologiques.

### ***A. Critères ACR / EULAR***

En 2019, la Société française de rhumatologie a actualisé les recommandations pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Ces dernières reposent sur des critères et recommandations mis en place dès 2009 par l'European League Against Rheumatism (EULAR) et l'American College of Rheumatology (ACR). Ces recommandations sont régulièrement révisées (80).

L'un des premiers principes, et le plus important peut-être, est la précocité du diagnostic. En effet, plus le traitement est mis en place rapidement, plus l'efficacité est augmentée et la progression de la maladie retardée (81). L'objectif est un diagnostic et une prise en charge maximum 3 à 6 mois après le début des symptômes.

Il existe trois signes cliniques majeurs qui doivent faire évoquer au médecin généraliste un début de polyarthrite rhumatoïde à savoir :

- un gonflement articulaire
- une raideur et déverrouillage matinal supérieur à 30 min
- une douleur à la pression transverse des mains et/ou avant des pieds.

Il est nécessaire que le patient soit alors orienté vers un rhumatologue pour une prise en charge optimisée. Devant ce tableau clinique, deux autres critères sont nécessaires au diagnostic.

➤ Critère n°1 : les symptômes évoqués ne peuvent pas être expliqués par une autre pathologie ;

➤ Critère n°2 : obtenir un score d'au moins 6/10 aux critères mis en place par l'ACR/EULAR en 2009, au vu de l'absence de gold standard pour le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde (82). Ces différents critères sont présents en Annexe 1 et évaluent différentes variables : la durée d'évolution des symptômes, le

nombre et type d'articulations atteintes, la présence de marqueurs de l'inflammation (CRP et VS) et l'état sérologique des ACPA et du FR.

Cette classification est une aide au diagnostic mais n'est pas spécifique à 100% de la polyarthrite rhumatoïde. Ils ne remplacent pas le jugement du praticien et ne doivent pas retarder la mise en place d'un traitement en cas de score inférieur à 6 si les signes cliniques sont parlants. En effet, il a été montré que des patients peuvent ne pas remplir les critères ACR/EULAR 2010 notamment en début de maladie (83).

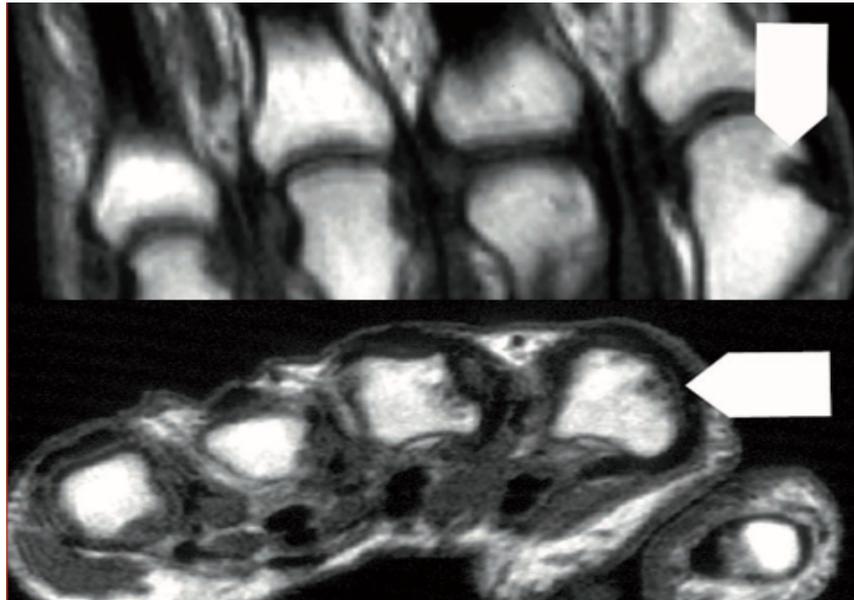
### ***B. Diagnostique radiologique***

L'atteinte articulaire doit être objectivée par des techniques d'imagerie médicale même si l'examen est souvent normal au moment du diagnostic. L'examen de première intention est la radiographie des mains de face et des pieds de face et de trois-quarts. Le but est de mettre en évidence la présence d'érosions osseuses (*figure 11*) (81).



*Figure 11. Radiologie des mains de patient atteint de polyarthrite rhumatoïde (81)*

L'échographie est aussi utilisée dans le diagnostic car peu coûteuse, non invasive et facile d'accès. Elle peut aider à quantifier le nombre d'articulations atteintes de synovites mais d'après les données de la littérature, elle ne serait pas assez spécifique ni assez sensible pour diagnostiquer une polyarthrite rhumatoïde. Quant à l'IRM, elle serait davantage sensible que la radiographie pour mettre en évidence des érosion osseuses (*figure 12*) (81).



*Figure 12. Erosions osseuses à l'IRM (81)*

Une étude a montré que l'IRM permet de mettre en évidence une érosion osseuse au niveau du poignet chez 45% des patients, contre 25% sur des radiographies classiques (84). L'IRM aurait également un intérêt pronostique car elle permet de mettre en évidence des œdèmes articulaires. Leur mise en évidence permettrait de prédire la destruction articulaire (81). En revanche, le coût et l'accès limité à cet examen font qu'il n'est pas utilisé en routine, d'autant qu'il n'existe aucun score d'évaluation utilisable (de même que pour l'échographie). C'est donc bien la radiographie qui reste l'imagerie de référence dans le diagnostic et dans le suivi de la maladie.

## **C. Diagnostique biologique**

### 1. Dosages utilisés en routine

Plusieurs dosages sont utilisés dès le diagnostic, comme nous l'avons vu dans les critères de l'ACR/EULAR, afin d'évaluer d'une part le syndrome inflammatoire et d'autre part le syndrome dysimmunitaire.

➤ Pour le syndrome inflammatoire les dosages effectués sont :

- *la protéine C-réactive ou CRP* : c'est le marqueur principal de l'inflammation ;
- *la vitesse de sédimentation ou VS* : c'est le deuxième marqueur le plus utilisé après la CRP.

Ces dosages ne sont absolument pas spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde mais sont le reflet de l'inflammation. D'autres analyses histologiques peuvent être effectuées pour mettre en évidence l'inflammation articulaire, mais elles ne sont pas faites en routine.

- *analyse du liquide synovial* : il est stérile et inflammatoire ce que l'on peut mettre en évidence par la concentration cellulaire ( $>20000/\text{mm}^3$ ) dont au moins la moitié se trouve être des PNN ;
- *biopsie du tissu synovial* : permet de mettre en évidence le pannus synovial avec pour caractéristique une hyperplasie des cellules synoviales et un infiltrat leucocytaire.

➤ Pour le syndrome dysimmunitaire on va retrouver :

- *sérologie du FR* : on a déjà vu que ces Ac ne sont pas spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde mais sont présents dans 50% des cas après 6 mois d'évolution de la maladie et jusqu'à 80% des cas après un an (2) ;
- *sérologie des ACPA* : leur présence précoce est associée à une sévérité plus importante de la maladie et leur présence cumulée à celle du FR a une très grande spécificité (60). Aujourd'hui ces Ac sont mis en évidence par technique ELISA avec des kits commercialisés ce qui permet d'avoir des résultats reproductibles d'un laboratoire à l'autre, ce qui n'était pas le cas avant avec l'utilisation de techniques d'immunofluorescence indirecte. Le dosage par

technique ELISA est un dosage qui est rentré dans la pratique courante et qui possède une spécificité pour le polyarthrite rhumatoïde de 95% et une sensibilité de 60% (81) ;

- *sérologie des Ac anti-nucléaires SSA et SSB* : ils sont fréquemment recherchés mais ne sont pas spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde. A l'inverse, ils sont spécifiques du lupus érythémateux et servent davantage au diagnostic différentiel car les arthrites font partis des complications du lupus.

➤ Autres dosages réalisés au moment du diagnostic (85) :

- hémogramme : NFS, hémoglobine, hématocrite, VGM, CCMH, TCMH ;

- dosage des transaminases ASAT et ALAT : évaluation de la fonction hépatique ;

- créatinémie et protéinurie : évaluation de la fonction rénale s'accompagnant d'une bandelette urinaire ;

- dépistage des hépatites B et C.

2. Nouveaux dosages biologiques à l'étude

Des recherches sont en cours afin de trouver de nouveaux marqueurs plus sensibles et plus spécifiques. Le but serait de combiner différents marqueurs biologiques afin de mettre en évidence des patients à risque de polyarthrite rhumatoïde sévère avec dégradation articulaire importante. La diminution de ces marqueurs pourrait quant à elle servir à suivre l'efficacité des traitements mis en place.

Parmi ces nouveaux marqueurs on retrouve des marqueurs du remodelage ostéo-articulaires (*tableau 2*) (86).

Tableau 2. Nouveaux marqueurs biologiques potentiels

	<b><u>SYNTHESE</u></b>	<b><u>DEGRADATION</u></b>
<b>Os</b>		
<i>Collagène de type I</i>	Propeptides N et C terminaux (PINP, PICP)	Télopeptides N et C terminaux (NTX-I, CTX-I, ICTP)
<i>Autres protéines</i>	Ostéocalcine, Phosphatases alcalines osseuses	Sialoprotéine osseuse (BSP)
<b>Cartilage</b>		
<i>Collagène de type II</i>	Propeptides N et C terminaux (PIIaNP, PIIbNP, PIICP)	
<i>Aggrécan</i>	Chondroïtine sulfate	COMP
<b>Membrane synoviale</b>		
<i>Collagène de type III</i>	Propeptide N terminal (PIIINP)	
<i>Autres marqueurs</i>	Acide hyaluronique	

Une étude a montré un lien entre la concentration de COMP élevée en début de maladie et la dégradation articulaire après 2 ans objectivée par un score radiographique (87). De même que des concentrations élevées de CTX-I seraient corrélées à un risque 8 fois supérieur de dégradation articulaire (88).

On peut voir qu'il existe de nombreux marqueurs potentiels mais de nombreuses recherches seront nécessaires avant de pouvoir intégrer l'un d'entre eux au diagnostic biologique de routine.

#### ***D. Suivi de la maladie et scores d'activité***

Une fois le diagnostic posé, le rhumatologue va mesurer le score d'activité de la maladie ou DAS (*Disease Activity Score*). Plus le score est haut plus l'activité de la maladie est importante. Il permet d'évaluer l'activité de la maladie mais aussi l'efficacité du traitement mis en place. Si le score diminue dans les 3 mois après le début du traitement c'est que celui-ci est efficace. Si au bout de 6 mois de traitement la rémission clinique n'est pas atteinte, c'est qu'il faut changer de stratégie thérapeutique. Les différents scores d'activité du DAS sont les suivants :

Tableau 3. Score d'activité DAS

Score	Activité de la maladie
> 5,1	Activité forte
3,2 - 5,1	Activité modérée
2,6 - 3,2	Activité faible
< 2,6	Rémission : c'est l'objectif à atteindre sous traitement

Le DAS est le score utilisé le plus fréquemment, mais il en existe d'autres, plus précis, qui sont retenus par l'ACS et l'EULAR :

- la rémission booléenne : elle prend en compte l'évaluation par le patient de l'activité de sa maladie (EVA), le nombre d'articulation douloureuses, le nombre d'articulations gonflées et la CRP ;
- le Simplified Disease Activity Index ou SDAI : rémission si < 3,3 ;
- le Clinical Disease Activity Index ou CDAI qui ne contient pas de critère biologique.

Ces trois scores comportent un indice articulaire ce qui n'est pas le cas pour le DAS d'où le fait qu'il arrive qu'un patient ait une synovite active mais ait un DAS en rémission. C'est pour cela que les score SDAI ou la rémission booléenne sont préférés au DAS par l'ACS et l'EULAR (80).

## **V. Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde selon les recommandations de la Société française de rhumatologie**

### ***A. Prise en charge pluridisciplinaire et éducation thérapeutique***

La prise en charge pluridisciplinaire est l'un des principes généraux mis en place en 2014 par la Société française de rhumatologie (80). Cela sous-entend que la prise en charge ne se limite pas à la visite chez un rhumatologue et la mise en place d'un traitement médicamenteux mais également à une prévention des comorbidités, une rééducation fonctionnelle, une prise en charge des douleurs chroniques, une

évaluation et soutien psychologique ainsi qu'un accompagnement socio-professionnel si besoin.

Il a été montré que la rééducation fonctionnelle effectuée par différents acteurs tels que les kinésithérapeutes, les ergothérapeutes et les podologues apportaient un réel bénéfice fonctionnel aux patients en comparaison de ceux n'ayant qu'une prescription médicamenteuse (89). Si toutes les maladies peuvent entraîner la nécessité d'un soutien psychologique, nous avons vu précédemment que le stress pouvait être un facteur environnemental d'aggravation de l'inflammation chronique et des crises de polyarthrite rhumatoïde, ce qui justifie d'autant plus cette considération psychologique. Pour des raisons évidentes en lien avec ce que nous avons vus précédemment sur les parodontopathies, l'état buccodentaire devra être suivi de près par un dentiste.

L'éducation thérapeutique a une place particulièrement intéressante dans cette maladie. Deux axes principaux seront importants à aborder : la gestion du traitement et la connaissance des différences entre les traitements de crise et de fond, et les conseils hygiéno-diététiques. Ces derniers sont primordiaux dans la prévention du risque cardio-vasculaire.

Les principaux conseils seront orientés sur différents axes :

- une éducation du patient à une alimentation santé dans un but de réduction de l'inflammation chronique et de prévention des complications cardio-vasculaires ;
- une promotion de l'activité physique sera à aborder puisque nous avons vu que celle-ci avait des répercussions positives sur le moral, la qualité de vie et sur les douleurs ressenties par le patient ;
- un accompagnement pour l'arrêt du tabac sera systématiquement proposé pour les patients concernés, ce dernier étant un acteur de risque majeur dans la polyarthrite rhumatoïde et dans les comorbidités cardio-vasculaires.

La prise en charge d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde est donc pluridisciplinaire et peut être résumée par le schéma ci-dessous (*figure 13*) (80).

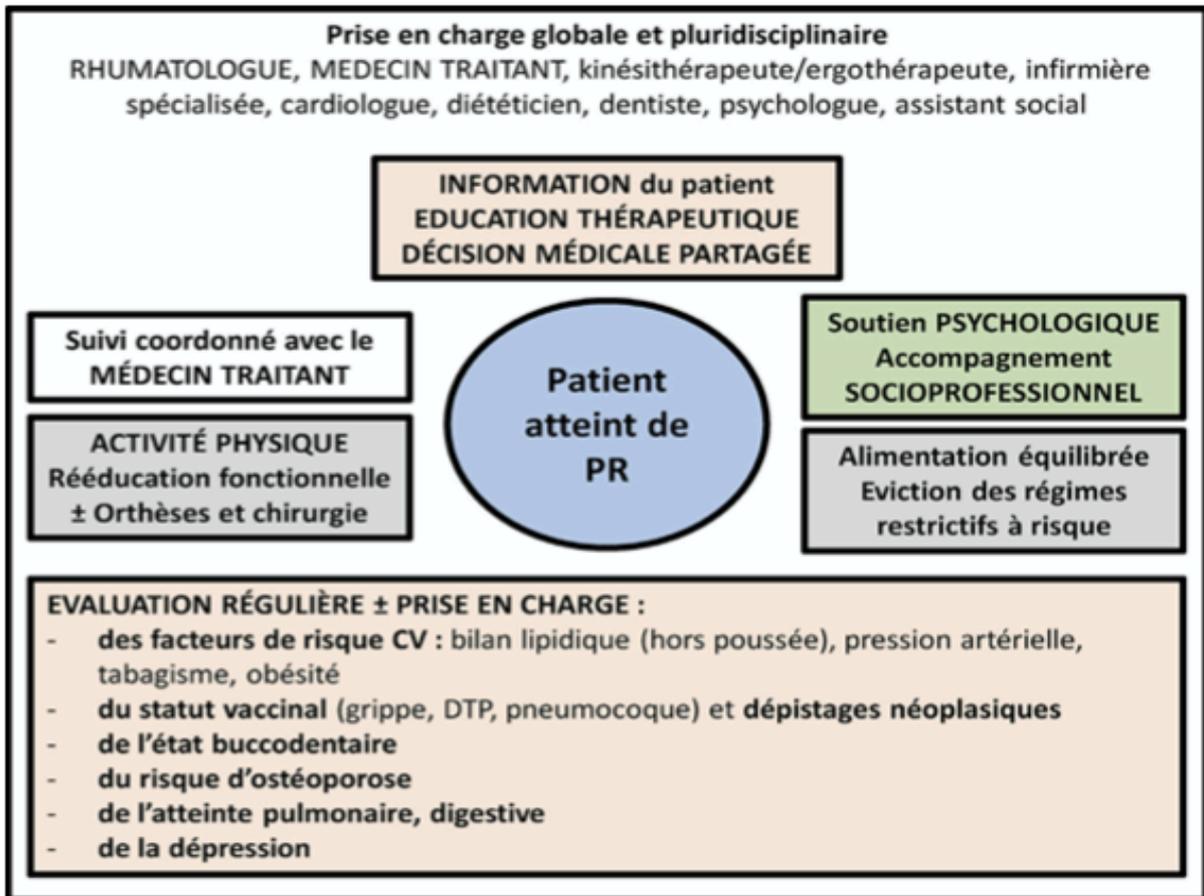


Figure 13. Prise en charge globale des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (80)

### **B. Prise en charge médicamenteuse**

Dès le diagnostic posé, la mise en place d'un traitement de fond doit être immédiate et adaptée à chaque patient au vu de l'hétérogénéité de la maladie (80). Le but étant de soulager les douleurs articulaires, entraîner une rémission clinique (DAS < 2,6) et prévenir au maximum les risques d'érosions osseuses.

On distingue différents types de traitements (90) : ceux à action immédiate ayant une visée antalgique et ceux de fond ayant une action sur le long terme avec pour but une correction du conflit immunitaire, une prévention des crises et une diminution du remodelage articulaire. La figure 14 ci-dessous représente l'arbre décisionnel de prise en charge médicamenteuse (90).

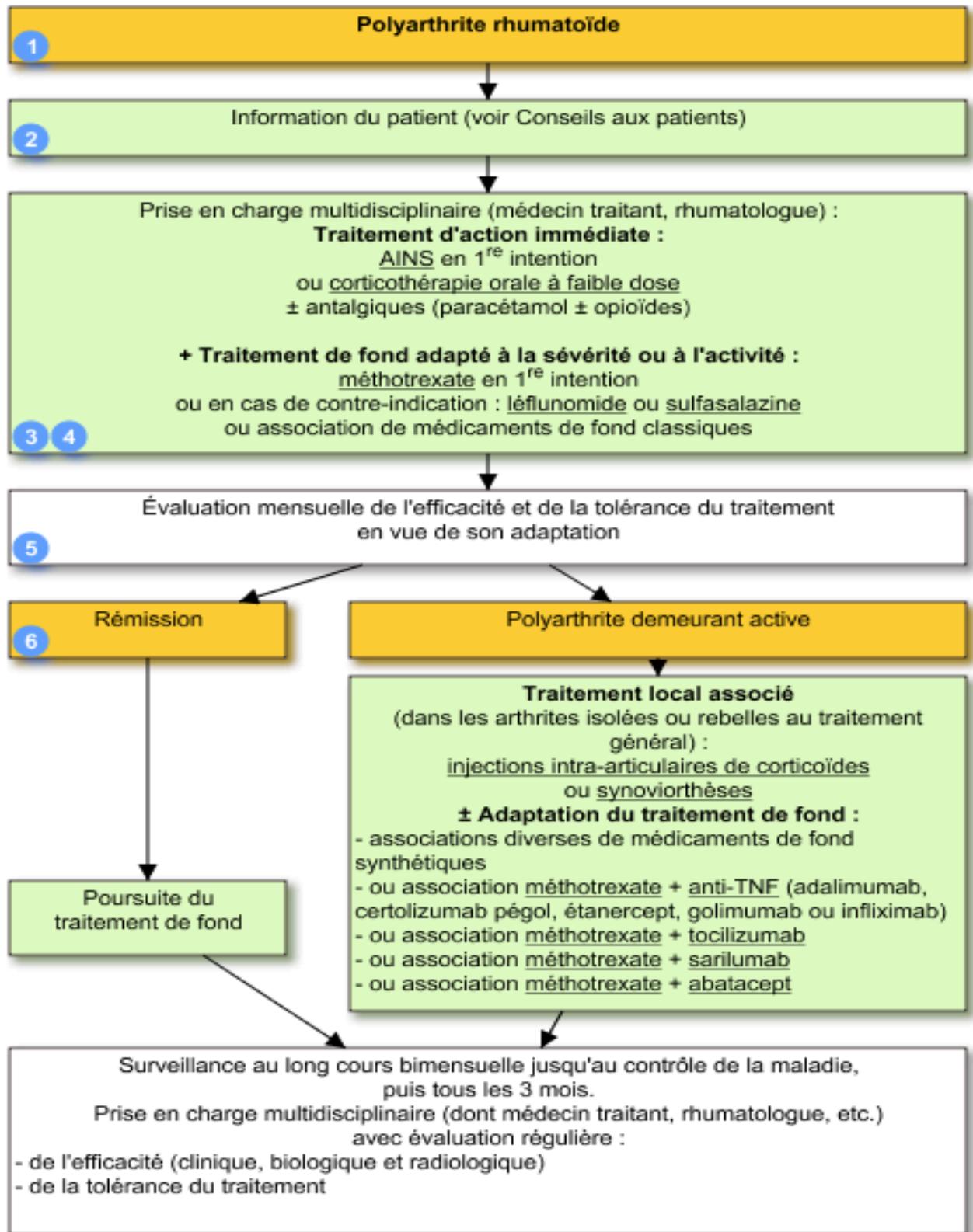


Figure 14. Arbre décisionnel de prise en charge médicamenteuse de la polyarthrite rhumatoïde du Vidal (90)

### **a. Traitements d'action immédiate**

- **AINS ± antalgiques** : on retrouve essentiellement les AINS en 1<sup>ère</sup> intention, associés ou non aux antalgiques (paracétamol ± opioïdes), car ils ont une action immédiate sur la douleur, la tuméfaction articulaire (effet anti-oedémateux), l'impotence fonctionnelle et la raideur. En revanche, ils n'ont pas d'impact sur l'évolution de la maladie. On choisit l'AINS en fonction du profil du patient (recherche d'antécédents d'ulcère gastrique, d'insuffisance rénale, de la prise d'un traitement anti-coagulant ?), sur une période et à une dose la plus faible possible. Ces AINS ne seront pas maintenus sur le long court.

- **Corticoïdes oraux à faible dose** : utilisés en 2<sup>ème</sup> intention avec la prednisolone ou prednisone le plus souvent. Les posologies initiales sont de l'ordre de 0,15 mg/kg/j sans dépasser 10mg/j, ce sont donc des faibles doses et on ne les maintient pas au-delà de trois mois en raison des nombreux effets indésirables. Si la corticothérapie excède dix jours, une décroissance progressive devra être mise en place. L'effet des corticoïdes est supérieur à ceux des AINS en regard de la réduction des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, mais ne sont pas plus une solution sur le long terme compte tenu des effets indésirables : effets métaboliques (syndrome de Cushing, prise de masse grasse avec redistribution des graisses, augmentation de la glycémie et diabète, sarcopénie), effets hydro-électrolytiques (hypokaliémie, hypernatrémie, œdème et HTA, hypocalcémie et ostéoporose), effets immunosuppresseurs et sensibilité aux infections, et autres effets (retard à la cicatrisation, acné, désordres neuro-psychiques, convulsions, glaucome, cataracte...).

### **b. Traitements de fond : DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)**

Les DMARDs permettent de maintenir la rémission du patient sur le long terme une fois que celui-ci est sevré des corticoïdes ou à la fin de l'utilisation des AINS. Il en existe deux catégories : les synthétiques utilisés en 1<sup>ère</sup> intention et les biologiques (biothérapies) utilisés en 2<sup>ème</sup> intention.

- **Méthotrexate** : en 1<sup>ère</sup> intention c'est le plus utilisé en une prise unique par semaine per os ou en SC. C'est un anti-métabolite inhibiteur de la DHFR (dihydro folate réductase) utilisé comme immunosuppresseur à faibles doses (à fortes doses

c'est un anti-cancéreux) et qui nécessite la prise concomitante d'acide folique (5 mg le lendemain de la prise du méthotrexate). Il possède beaucoup d'effets indésirables notamment hépatiques, hématologiques et infectieux. En cas de contre-indication au méthotrexate il existe d'autres alternatives.

- **Sulfasalazine** : sulfamide pouvant être aussi utilisé en association avec le méthotrexate.

- Immunosuppresseurs : **Léflunomide et Azathioprine** peuvent également être utilisés en association avec le méthotrexate en cas de réponse insuffisante sans toxicité apparente de ce dernier.

- **Hydroxychloroquine** : c'est un antipaludique de synthèse en général associé au Méthotrexate ou au Sulfasalazine pour renforcer leur effet. Il n'est pas utilisé en monothérapie car il n'agit pas sur la destruction articulaire.

Si les molécules synthétiques, en association ou non, ne permettent pas d'obtenir une rémission clinique, le patient va avoir recours en 2<sup>ème</sup> intention à une biothérapie. Ces dernières sont représentées essentiellement par les anti-TNF $\alpha$ .

- Anti-TNF alpha (**Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab et Etanercept**) : ce sont des anti-corps monoclonaux et protéines de fusion pour l'Etanercept. Ils vont induire une immunosuppression sélective en bloquant le TNF $\alpha$  soluble, et le TNF $\alpha$  trans-membranaire. Les cinq molécules ont l'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde en monothérapie ou en bithérapie avec le méthotrexate. Seul l'Infliximab doit obligatoirement être associé au méthotrexate pour éviter l'apparition d'une immunogénicité car il est le seul à être un anti-corps chimérique. De ce fait, il nécessite une surveillance étroite et n'est dispensé qu'à l'hôpital à l'inverse des autres qui sont disponibles en officine.

Tableau 4. Les différents anti-TNF $\alpha$  et leur mode d'administration

<b><u>Anti-TNF</u></b>	<b><u>Disponibilité</u></b>	<b><u>Schémas</u></b>	<b><u>Fréquence</u></b>	
<b>Infliximab</b> <i>REMICADE / FLIXABI</i> <i>/ INFLECTRA</i>	Hôpital	IV	J0, J15, J45 tous les 2 mois	+MTX
<b>Adalimumab</b> <i>HUMIRA / AMGEVITA</i> <i>/ HULIO / HYRIMOZ /</i> <i>IDACIO / IMRALDI /</i> <i>YUFLYMA</i>	Ville	SC	Toutes les deux semaines	+/-MTX
<b>Etanercept</b> <i>ENBREL /</i> <i>BENEPALI / ERELZI /</i> <i>NEPEXTO</i>	Ville	SC	2 fois par semaine, 1 fois par semaine	+/-MTX
<b>Certolizumab</b> <i>CIMZIA</i>	Ville	SC	S0, S2, S4 puis tous les mois	+/-MTX
<b>Golimumab</b> <i>SIMPONI</i>	Ville	SC	1 fois par mois	+/-MTX

○ Autres biothérapies utilisées après échec d'une association de deux anti-TNF $\alpha$  : **Rituximab** (anti-CD20) ; **Tocilizumab** et **Sarilumab** (anti-IL6) ; **Abatacept** (anti-CD80/86) ; **Baricitinib** / **Filgotinib** / **Tofacitinib** / **Upadacitinib** (anti-JAK). Toutes doivent être associées préférentiellement au Méthotrexate (80).

Ces DMARDs biologiques possèdent de nombreux effets indésirables (91) :

- infectieux : nécessité de mettre à jour les vaccins des patients avant une mise sous anti-TNF $\alpha$ , de vérifier la présence d'une tuberculose latente ainsi qu'une infection par le virus de l'hépatite B. Des réactivations de ces infections sont possibles après mise en place de la biothérapie et un traitement préventif est possible. Il est d'ailleurs nécessaire à chaque délivrance de demander si le patient présente des signes infectieux comme une fièvre et le cas échéant de contacter le médecin avant la dispensation et l'injection du produit ;
- cardiaques : insuffisance cardiaque, arythmie ;
- cutanés : psoriasis, lupus induits suite à l'apparition d'anticorps anti-médicaments ;

- neurologiques : atteintes démyélinisantes, neuropathies périphériques ;
- augmentation du risque de cancer : tumeurs solides, cutanées, et syndromes lymphoprolifératifs dont lymphomes. Un traitement par anti-TNF $\alpha$  ne sera pas instauré en cas de cancer non guéri ou depuis moins de 5 ans. Il est recommandé aux patients d'avoir recours à une consultation gynécologique et dermatologique une fois par an ;
- autres : atteintes hépatiques graves et pancytopénie.

Nous pouvons résumer la stratégie thérapeutique grâce à la *figure 15* ci-dessous réalisée par la Société française de rhumatologie lors de l'actualisation de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde de 2018 (80).

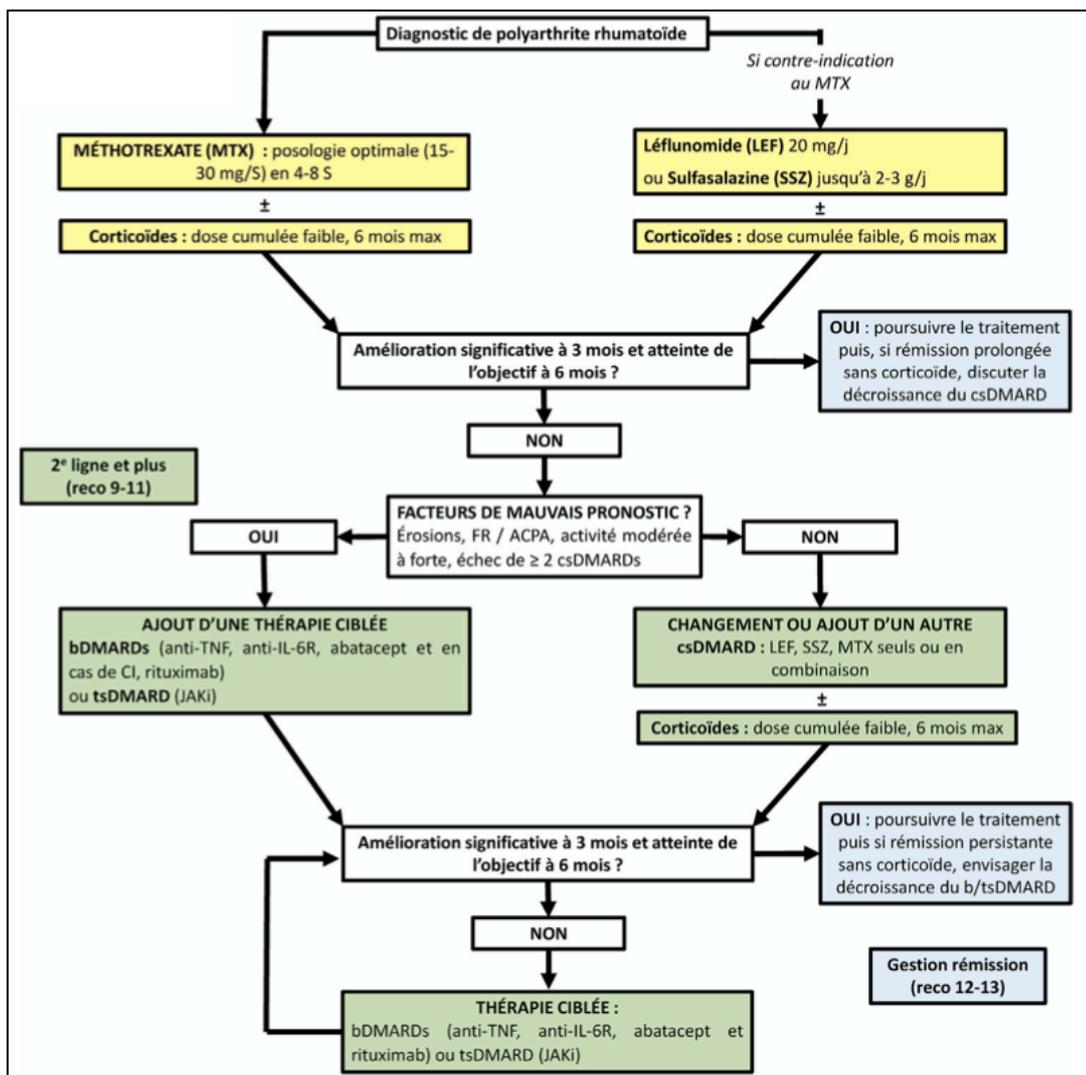


Figure 15. Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la polyarthrite rhumatoïde (80)

Nous avons vu dans cette première partie les caractéristiques, la physiopathologie, et les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. Nous allons maintenant nous intéresser à l'influence que peut avoir l'alimentation dans la mise en place de la maladie, ainsi que son rôle dans la prise en charge des patients.

## **PARTIE 2. ROLE DE LA NUTRITION ET DE LA MICRONUTRITION DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

### **I / Généralités**

De nombreuses pathologies voient leur prévalence considérablement augmenter ces dernières années, notamment chez des patients jeunes. Parmi celles-ci, nous pouvons citer les maladies cardio-vasculaires, les maladies métaboliques (syndrome métabolique, diabète, hypercholestérolémie...), ainsi que les maladies auto-immunes. Les facteurs environnementaux sont de plus en plus incriminés à commencer par l'alimentation qui est l'un des facteurs les plus importants, de même que le tabac, le manque d'activité physique, le stress et la pollution. Aujourd'hui, à presque toutes les pathologies qui existent, nous pouvons associer des conseils hygiéno-diététiques, qui concernent en parti notre alimentation.

Jusqu'à la fin de la 2<sup>nd</sup> Guerre mondiale dans les pays occidentaux, l'enjeu principal de la nutrition était de subvenir aux carences nutritionnelles (sous-nutrition et carences en vitamines, oligo-éléments et minéraux). Aujourd'hui, l'enjeu est de lutter contre la surnutrition, dont la conséquence directe est l'augmentation de l'obésité et des maladies cardio-vasculaires. Le deuxième enjeu est de réussir à maintenir un certain niveau de qualité nutritionnelle, dans une époque où l'industrie agro-alimentaire est en constante évolution avec des produits de plus en plus industrialisés et modifiés (utilisation d'OGM, aliments reconstitués, allégés, supplémentés, apparition de « substituts de repas »...) (92). Cette industrialisation des aliments se traduit par une augmentation de la densité calorique au détriment de la densité micronutritionnelle, ce que l'on appelle vulgairement des « calories vides ». Ces dernières sont un réel fléau pour la santé publique.

La nutrition est un déterminant majeur de santé pouvant se transformer en facteur de risque dans de nombreuses pathologies. L'avantage est qu'elle est facilement modulable. En effet, c'est l'un des rares facteurs sur lequel nous avons le contrôle, et dont nous pouvons le transformer en facteur protecteur dans certaines pathologies.

## **A. Définitions**

Le mot « diététique » provient du grec « Diatêtikê » dont le sens signifie « hygiène de vie ». La diététique voit le jour au Vème siècle avant J-C avec le père de la médecine Hippocrate, qui nous dit « ... que l'aliment soit ta première médecine... ». A cette époque déjà, la diététique n'est pas limitée à l'alimentation, mais s'intègre dans « l'hygiène de vie » qui comprend alors le sommeil, l'activité physique, les bains, etc. Aujourd'hui la diététique désigne « l'ensemble des règles à suivre pour une alimentation bien équilibrée » (93).

Concernant la « nutrition », elle provient cette fois du latin « nutrire » qui signifie « nourrir ». La différence avec la diététique, est que la nutrition est « centrée sur l'assimilation et la transformation par le corps des nutriments ». On ne voit plus l'aliment comme une seule entité, mais comme une somme de nutriments qui vont être métabolisés différemment par le corps humain (93). On va définir deux grandes catégories de nutriments :

- les macro-nutriments caloriques : glucides, protéines et lipides ;
- les micro-nutriments non caloriques : les vitamines, les minéraux et les oligo-éléments.

Ces nutriments ont tous une fonction propre et indispensable au bon fonctionnement du corps humain, et c'est l'équilibre entre ces derniers qui sera étudié par le médecin nutritionniste. Le diététicien quant à lui, va éduquer le patient à une alimentation équilibrée.

Quand on parle de nutrition et de macro-nutriments, nous allons également nous intéresser aux valeurs énergétiques des nutriments, ce qui correspond à la quantité d'énergie qui pourra être extraite des nutriments une fois assimilés par l'organisme (94). Cette énergie s'exprime en kilojoules (kJ) ou plus communément en kilocalories (kcal). A l'inverse, les micro-nutriments, ne sont pas caloriques car ils ne sont pas métabolisés sous forme d'énergie. Le total calorique journalier correspond alors à la somme des macro-nutriments ingérés au cours de la journée convertis en kcal.

## ***B. Intégration de la nutrition dans la santé***

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la santé peut se définir comme « un état de complet bien-être physique, mental et social, qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». Pour atteindre cet état de santé, la nutrition a bien évidemment un rôle primordial à jouer.

D'après Santé Public France, les vingt dernières années sont marquées par une évolution flagrante de nombreuses pathologies en France : maladies cardiovasculaires, obésité, diabète, cancers, hypercholestérolémie...(95). La majorité de ces pathologies pouvant être modulées par l'alimentation. L'obésité est particulièrement importante, car elle est un point d'entrée de nombreuses autres pathologies. De plus, pour la majorité des patients elle peut être globalement maîtrisée par une prise en charge nutritionnelle adaptée et une augmentation de l'activité physique. Nous avons vu dans la première partie, que l'obésité et le manque d'activité physique pouvaient être des facteurs de risque de développer une polyarthrite rhumatoïde. Concernant l'obésité, l'étude de Santé Public France nous dit que près de la moitié des français de plus de 18 ans est en surpoids (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>), et que sur cette moitié, 1 sur 6 est en état d'obésité avérée (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) (95).

Suite à ce constat alarmant, l'état français a créé en 2001 le Plan National Nutrition Santé (PNNS), réalisé par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), et poursuivi par Santé Publique France. L'objectif de ce PNNS est l'amélioration de l'état de santé de la population, en ciblant un des déterminants majeur,s à savoir la nutrition. Ces plans sont élaborés pour les 4 années à venir et nous en sommes aujourd'hui au 4<sup>ème</sup> PNNS qui couvre 2019 à 2023. Ce plan est construit autour de 5 axes (96) :

- Axe 1 « améliorer pour tous l'environnement alimentaire et physique pour les rendre plus favorable à la santé » : cet axe a pour objectif l'amélioration de la qualité nutritionnelle des aliments y compris hors foyer, la réduction de la pression marketing et l'encouragement à la mobilité active ;
- Axe 2 « encourager les comportements favorables à la santé » : on retrouve ici la promotion du Nutri-Score, la promotion de nouvelles

recommandations nutritionnelles du PNNS, la lutte contre la sédentarité, le développement à l'éducation alimentaire auprès des jeunes notamment, améliorer la formation des professionnels pour augmenter leur compétence en nutrition, l'amélioration de l'information relative à la qualité des aliments ;

- Axe 3 « mieux prendre en charge les personnes en surpoids, dénutries ou atteintes de maladies chroniques » : cet axe concerne le dépistage et la prise en charge de différentes pathologies notamment l'obésité et la dénutrition, mais aussi le recours à l'activité physique adaptée en thérapeutique ;
- Axe 4 « impulser une dynamique territoriale » : l'objectif est de promouvoir des actions locales et de les adapter aux spécificités des territoires d'outre-mer ;
- Axe 5 « développer la recherche, l'expertise et la surveillance en appui de la politique nutritionnelle » : dans cet axe on va retrouver une veille sanitaire de la situation nutritionnelle en France et la promotion de la recherche ayant pour but de développer des actions de santé publique.

Le PNNS est donc la base de toutes les actions menées en France touchant à la nutrition. On peut y trouver de nombreux schémas permettant de synthétiser les recommandations alimentaires de manière simplifiées et accessibles au plus grand nombre, comme on peut le voir dans la figure 16 ci-dessous (96).

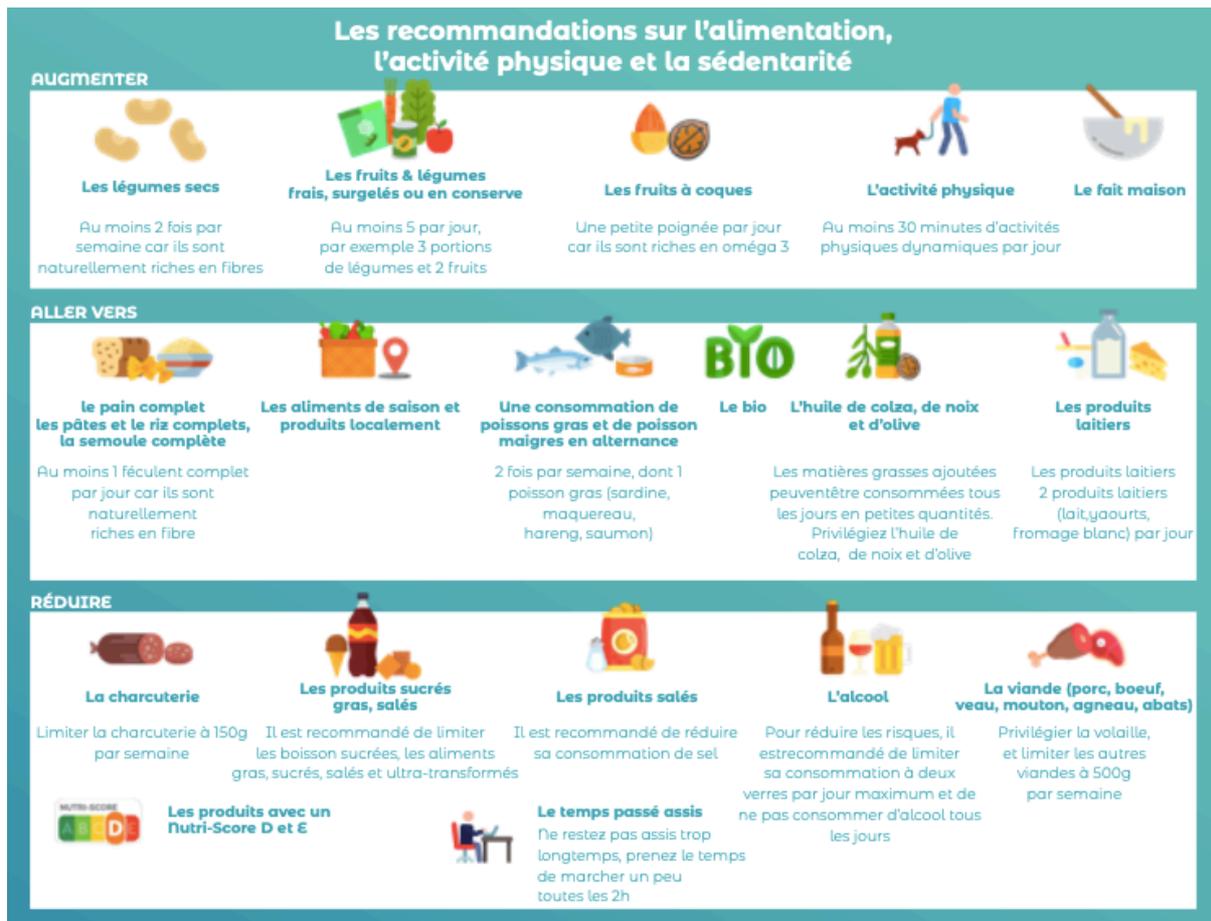


Figure 16. Recommandations sur l'alimentation et l'activité physique du PNNS 4 (96)

## C. La micronutrition : une nouvelle discipline

### 1. Définition et réglementation

La micronutrition est une discipline récente qui s'intéresse aux micronutriments indispensables au bon fonctionnement du corps humain et que l'on peut retrouver dans l'alimentation. C'est une science qui vient compléter la diététique et la nutrition conventionnelles. Elle possède différents objectifs :

- la prévention de certaines maladies et des troubles fonctionnels ;
- l'optimisation des performances et capacités fonctionnelles ;
- l'accompagnement de patients atteints de maladies chroniques ou de troubles fonctionnels en complément de leur traitement en cours.

Les substances utilisées en micronutrition sont de deux types : les micronutriments et les substances à but nutritionnel ou physiologique (voir tableau 5 ci-dessous) (97).

Tableau 5. Principales substances utilisées en micronutrition

<b><u>Substances utilisées</u></b>	<b><u>Sous-catégories</u></b>	<b><u>Exemples</u></b>
<b>Micro-nutriments :</b> sans valeur énergétique	<b>Vitamines hydrosolubles</b>	B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, C
	<b>Vitamines liposolubles</b>	A, D, E, K
	<b>Minéraux :</b> quantité supérieure à 5g dans l'organisme	Calcium, Chlore, Fluor, Iode, Magnésium, Phosphore, Potassium, Silicium, Sodium, Soufre
	<b>Oligo-éléments :</b> quantité inférieure à 5g dans l'organisme	Bore, Chrome, Cuivre, Fer, Manganèse, Sélénium, Zinc
<b>Substances à but nutritionnel ou physiologique :</b> avec valeur énergétique	<b>Acides aminés protéinogènes</b>	Arginine, cystéine, glutamine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, tryptophane, tyrosine, valine
	<b>Acides aminés non protéinogènes</b>	Carnosine, L-carnitine, collagène, créatine, glutathion, L-citrulline, lactoferrine, taurine
	<b>Acides gras</b>	Acide alpha-linolénique (ALA), Acide docosahexaénoïque (DHA), Acide eicosapentaénoïque (EPA), acide gamma-linolénique (GLA)
	<b>Coenzymes non vitaminiques</b>	Co-enzyme Q10, acide alpha lipoïque (AAL)
	<b>Autres composés</b>	<b>Composés prébiotiques :</b> amidons, inuline, fructo-oligo-saccharides, FOS... <b>Composés probiotiques et levures</b> <b>Composés à but physiologique :</b> mélatonine, choline, inositol, glucosamine, chondroïtine, enzymes digestives... <b>Phytonutriments :</b> curcumine, lycopène, acide ellagique, beta-carotène, caféine, berbérine...

Il est important de préciser que les produits utilisés en micronutrition relèvent de la définition et réglementation des compléments alimentaires, et non pas des médicaments. Le complément alimentaire est défini par la directive européenne 2002/46/CE : « *denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous*

*forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudres, les ampoules de liquides, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité » (98).*

La mise sur le marché des compléments alimentaires se fait via une déclaration auprès de la Directive Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). Il existe une reconnaissance mutuelle entre les états membres de l'Union Européenne. En France, la surveillance sanitaire des compléments alimentaires se nomme la nutrivigilance, et elle est réalisée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Les contrôles des produits sont réalisés après la mise sur le marché et non pas avant comme pour le médicament, ce qui nécessite d'être vigilant quant à l'origine des produits. Les allégations revendiquées sur les emballages de compléments alimentaires peuvent être d'ordre nutritionnelle ou de santé mais en aucun cas il ne peut y avoir d'allégation thérapeutique (97). Une allégation de santé peut par exemple, revendiquer la diminution d'un facteur de risque (ex : « les oméga3 réduisent les risques cardio-vasculaires »).

La micronutrition n'a pas pour vocation de se substituer au traitement médicamenteux mais bien de le compléter afin d'améliorer le fonctionnement de notre organisme et/ou de diminuer des effets indésirables potentiels. De ce fait, l'utilisation des compléments alimentaires doit s'accompagner d'un conseil médical et/ou pharmaceutique.

## *2. Intérêt et place de la micronutrition dans la prise en charge des patients*

Apporter les nutriments essentiels et en bonne quantité est la base d'une bonne santé. Savoir composer ses assiettes est un pré-requis indispensable à cet apport nécessaire en micro-nutriments.

Le problème actuel en nutrition est que l'industrie agro-alimentaire s'est considérablement transformée ces 50 dernières années et que nous mangeons bien plus de plats industriels qu'à l'époque, lesquels se caractérisent principalement par

des quantités accrues en sucres, gras et sel. S'ajoute à cela l'appauvrissement des sols en micronutriments et de ce fait, une diminution de la densité micronutritionnelle des aliments frais tels que les fruits et légumes. Ces deux constats montrent que notre assiette est globalement bien moins intéressante qu'elle ne pouvait l'être il y a quelques années : l'assiette est plus riche en calorie mais plus pauvre en micronutriments. C'est ce que l'on appelle des calories vides qui sont inintéressantes pour le corps humain, mais qui peuvent aussi devenir dangereuses sur le long terme.

C'est pour ces principales raisons qu'il est intéressant d'associer la micronutrition à l'alimentation santé, afin de combler ces déficits micronutritionnels ne pouvant pas l'être par une alimentation équilibrée (99).

De nombreuses études menées par le Pr J. Seignalet, ou encore les docteurs M. de Lorgeril ou O. Coudron montrent que notre métabolisme actuel est le même que celui des chasseurs-cueilleurs au temps du paléolithique. Dans le livre « Tous gros demain » écrit par Pierre Weill on peut y lire « *en dix mille ans, une physiologie de survie née dans un monde de pénurie est devenue particulièrement inadaptée à un univers d'abondance et de trop-plein* » (100). Notre métabolisme est régulé par une génétique ancestrale, et le changement brutal d'alimentation que nous avons connu ces dernières années n'a pas laissé le temps à notre organisme de s'adapter. Le problème étant que l'expression génétique est en parti régulée par tous les nutriments que nous ingérons via des phénomènes épigénétiques, comme le démontre de nombreuses études sur des civilisations ayant connus un changement radical d'alimentation comme celle des Pimas (101). Ces Indiens d'Amérique vivant encore il y a 50 ans tels des chasseurs-cueilleurs, ont vu leur alimentation chamboulée par l'arrivée des colons américains qui ont distribué une alimentation industrielle. En 50 ans, sur une population composée de 15.000 individus, nous pouvons compter 50% de diabétiques et 75% d'obèses. On peut voir ici l'impact d'un changement radical d'alimentation sur la santé d'une population.

Outre les changements de modes d'agriculture et l'évolution de l'industrie agro-alimentaire, de nombreux autres facteurs, individuels cette fois, peuvent entraîner des déficits nutritionnels qui peuvent être pris en charge par la micronutrition. Le but est de prévenir l'apparition de carences nutritionnelles, lesquelles vont s'exprimer par des signes cliniques et/ou biologiques. Dans le tableau ci-dessous, nous pouvons résumer les principales causes de déficits nutritionnels pouvant justifier d'avoir recours à la

micronutrition (102). Nous pouvons constater qu'une majorité de la population peut alors être concernée par une prise en charge micronutritionnelle.

Tableau 6. Causes principales de déficits micronutritionnels

<b>Industrie alimentaire</b>	<b>Facteurs individuels</b>
Agriculture intensive	Microbiote intestinal : dysbiose, hyper-perméabilité intestinale, défaut d'assimilation de nutriments
Hyper-affinage	Augmentation des besoins : femme enceinte, enfants, sportifs, personnes âgées, certaines pathologies...
Pollution aux métaux lourds	Stress
Mode de conservation et de préparation des aliments	Prise de traitements médicamenteux
Produits ultra-transformés	Consommation d'alcool, tabac...

## **II. Micronutrition et polyarthrite rhumatoïde**

L'intérêt de la micronutrition dans cette pathologie, serait de pouvoir renforcer l'apport alimentaire avec des compléments riches en nutriments, permettant de réduire l'évolution de la maladie et/ou prévenir les crises. Il est souvent proposé d'apporter des micronutriments à visée anti-inflammatoire, des micronutriments permettent de renforcer le système immunitaire ou le microbiote intestinal. Une des approches peut être également de restaurer la barrière intestinale, puisque nous allons voir dans la partie qui suit, le bénéfice d'une muqueuse intestinale saine.

## A. Hyperperméabilité intestinale

### 1. Barrière intestinale physiologique

La barrière intestinale est le revêtement du tissu digestif, qui a pour rôle principal l'absorption de nutriments. Celui-ci est naturellement perméable, et doit pouvoir laisser passer dans la circulation sanguine tout ce dont l'organisme a besoin pour fonctionner à partir de la digestion des aliments par les enzymes digestives. Si l'on s'intéresse spécifiquement à la barrière intestinale, on retrouve au pôle apical la bordure en brosse formée par les entérocytes. Elle est constituée de différentes cellules qui se succèdent les unes aux autres, avec principalement des entérocytes qui ont un rôle d'absorption, des cellules caliciformes qui produisent le mucus, des cellules endocrines qui vont sécréter toutes les hormones régulant la digestion et la sécrétion d'enzymes, et des cellules de Paneth qui produisent des enzymes digestives. Ces cellules se succèdent en formant des villosités, puis au pôle apical des entérocytes on observe des microvillosités formant la bordure en brosse. Cela permet d'augmenter considérablement la surface d'échange de la muqueuse intestinale (voir schéma ci-dessous) (103,104).

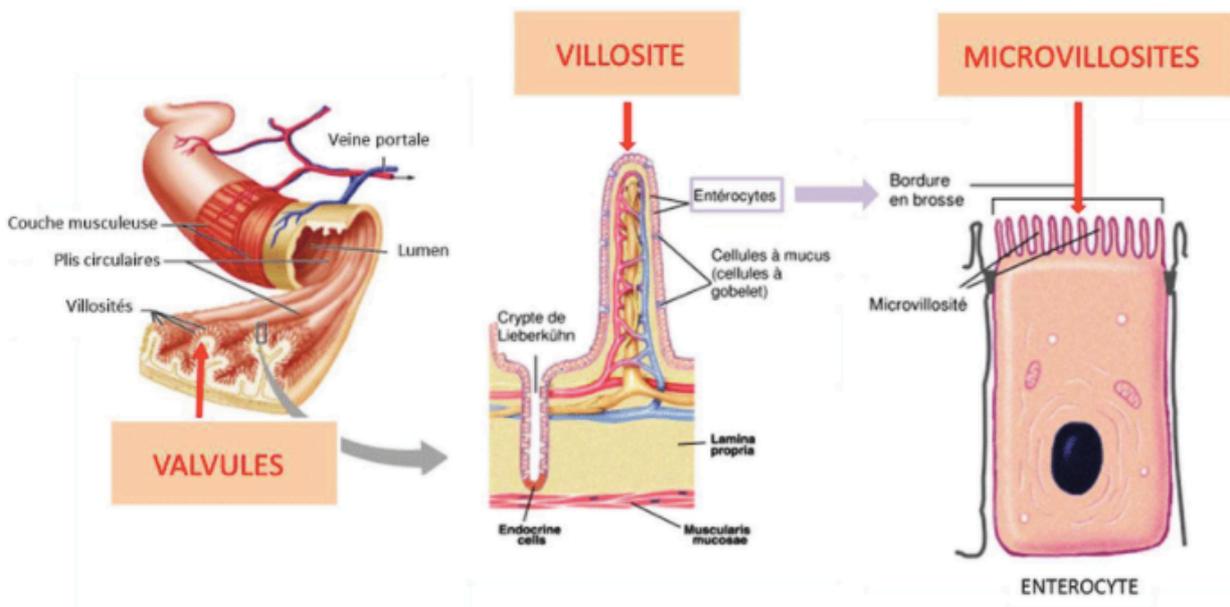


Figure 17. Structure de la bordure en brosse intestinale (103)

Les entérocytes nécessitent une cohésion cellule-cellule importante, afin de maintenir une étanchéité du tissu intestinal. Cela est assuré par différentes fonctions que sont les jonctions serrées, les jonctions d'ancrages et les jonctions communicantes, comme on peut le voir sur la figure ci-dessous (105).

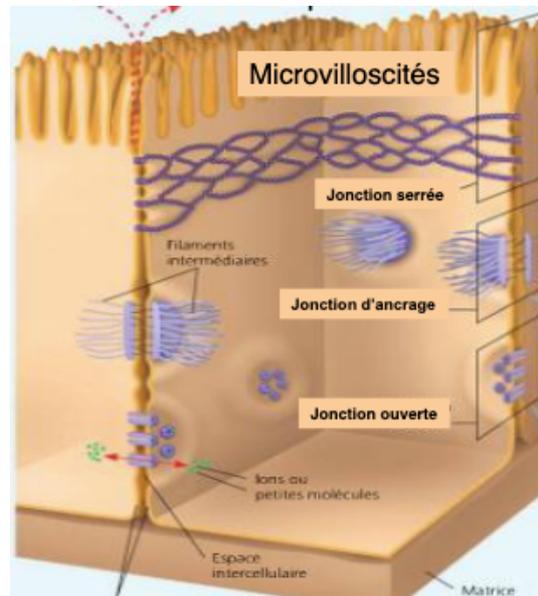


Figure 18. Jonctions intercellulaires des entérocytes (105)

Au pôle basal, on retrouve tout d'abord les jonctions ouvertes ou communicantes ou encore *gap junctions*. Elles ont un rôle de communication directe entre deux cytoplasmes d'entérocytes adjacents, en permettant le passage de messagers chimiques (en particulier le calcium) ou électriques.

Au milieu de la cellule se trouve les jonctions d'ancrages, qui ont pour rôle de maintenir une certaine rigidité dans le tissu par attachement mécanique des cellules entre elles. Pour se faire, elles lient le cytosquelette de deux cellules adjacentes entre elles, via l'actine.

Enfin au pôle apical, on retrouve les jonctions qui vont particulièrement nous intéresser, à savoir les jonctions serrées ou jonctions étanches ou encore *tight junctions*. Ce sont elles qui sont responsables de l'étanchéité relative de la barrière intestinale. Seule des molécules inférieures à 10 nm ou à 1 kD peuvent la traverser. Elles sont composées de différentes molécules d'adhérences, telles que les JAMs (molécules d'adhésion jonctionnelle), l'occludine et la claudine. Ces deux dernières,

en intracellulaires, vont se lier au cytosquelette d'actine via des zonula occludens ou ZO pour permettre leur ancrage (voir figure ci-dessous) (105).

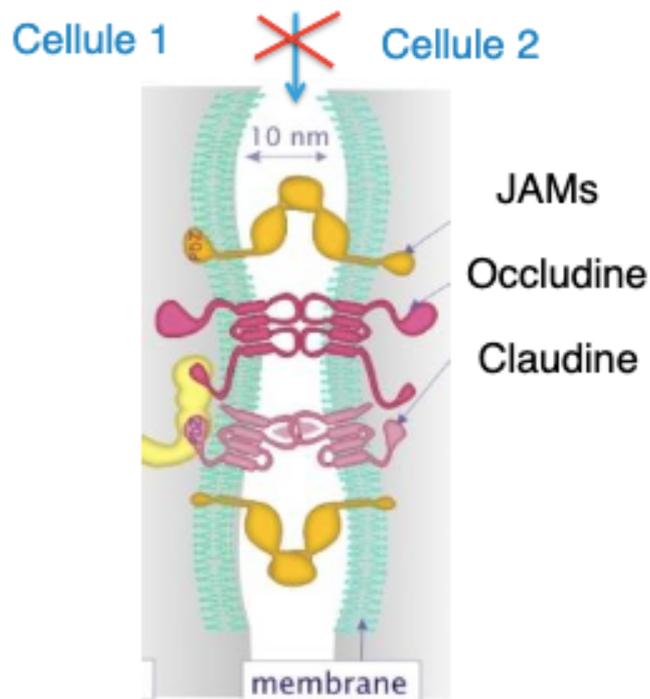


Figure 19. Jonction serrée entre deux entérocytes (105)

Autre fait important à savoir, il existe dans la sous-muqueuse de l'intestin un tissu lymphoïde important, représenté par les plaques de Peyer, qui a un rôle primordial dans la mise en place de la mémoire immunitaire. En effet dès la naissance, le tube digestif va être colonisé par un microbiote qui va produire de nombreux Ag, lesquels vont sans cesse interagir avec les ganglions lymphatiques sous-muqueux, afin de mettre en place une tolérance et une mémoire immunitaire.

## 2. Origine de l'hyperperméabilité intestinale

Sous l'effet de la contraction de cytosquelette d'actine via les MLCK (*myosin light-chain kinase*), les jonctions serrées vont alors pouvoir s'ouvrir davantage. Cette ouverture va entraîner le passage de molécules de poids moléculaire supérieur (jusqu'à 40 kD) telles que des allergènes, des toxines bactériennes, des fragments membranaires ou encore des bactéries. Différents facteurs peuvent entraîner cette ouverture des jonctions serrées. Nous pouvons retrouver (106) :

- des facteurs endogènes : infections (virale, choc septique...), tryptase, malabsorption, activation des LT, hypermastocytose ;
- des facteurs exogènes : stress aigu ou chronique, exercice physique intense (associé à un stress pour l'organisme) ;
- des facteurs intra-luminaux : prise d'antibiotiques, prise d'AINS, altération du microbiote, toxines et bactéries pathogènes, alcool, xénobiotiques (phtalates...).

Tous ces facteurs vont léser les jonctions serrées par deux mécanismes distincts : soit par modification du microbiote intestinal au profit de bactéries pathogènes plus agressives qui vont pouvoir, via des toxines bactériennes, endommager l'intégrité de la barrière intestinale ; soit par la mise en place d'une inflammation locale qui, lorsqu'elle n'est pas maîtrisée, endommage le mucus présent à la surface des entérocytes engendrant ainsi des lésions tissulaires, et aboutissant à une altération de la barrière intestinale (107).

Il a été montré que l'alcool entraîne via une action directe l'ouverture des jonctions serrées (108). Certains contaminants alimentaires tels que les mycotoxines peuvent aussi ouvrir les jonctions serrées, via une modulation de l'expression des claudines (109). De nombreuses bactéries pathogènes augmentent aussi la perméabilité en entraînant l'activation des MLCK des entérocytes, dont on a vu qu'elles contrôlaient l'ouverture des jonctions serrées en entraînant la contraction des filaments d'actine (110). De ce fait, la moindre perturbation du microbiote intestinal avec apparition de bactéries pathogènes, peut être à l'origine d'une hyperperméabilité intestinale. Le système immunitaire sous-muqueux a aussi un rôle dans l'ouverture des jonctions serrées via la sécrétion de différentes molécules. Par exemple, le stress engendre une dégranulation des mastocytes, qui vont libérer la tryptase, laquelle augmente la perméabilité intestinale par activation des MLCK (106).

### 3. Conséquences de l'hyperperméabilité intestinale

La conséquence directe d'une hyperperméabilité intestinale est le passage à travers les jonctions serrées, puis dans le sang, d'éléments intraluminaux tels que des allergènes, des toxines, des bactéries ou fragments bactériens (notamment le lipopolysaccharide ou LPS), qui n'auraient jamais dus se retrouver dans la circulation générale (106). Le problème est que certaines de ces molécules, inconnues du

système immunitaire, peuvent engendrer une réaction immunitaire et ainsi mettre en place une inflammation locale qui peut se chroniciser.

Une des molécules les plus importantes sur laquelle nous allons nous attarder est le LPS bactérien. C'est une grosse molécule composée d'un lipide et d'un polysaccharide, qui se retrouve au niveau de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, et que l'on qualifie d'endotoxine. C'est l'Ag bactérien le plus inflammatoire qui soit. Il est capable de se lier aux cellules du système immunitaire inné, en particulier aux macrophages, monocytes et cellules dendritiques, via la fixation au TLR4. Cela entraîne la production et sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, d'éicosanoïdes et d'oxyde nitrique. Une fois arrivé dans le sang, le LPS peut être pris en charge par les chylomicrons, qui pourront alors le transporter vers d'autres organes tels que les articulations par exemple. Il est à noter qu'un régime alimentaire riche en lipides modifie la composition du microbiote intestinal avec une augmentation des bactéries à Gram négatif contre une diminution des Gram positif. Cela peut expliquer le fait que l'on observe des taux d'endotoxémie liée au LPS plus important chez les patients ayant un régime alimentaire à forte concentration lipidique (111). Ces molécules sont donc capables, lorsqu'elles passent la barrière intestinale, de mettre en place une inflammation métabolique chronique (voir figure 10 ci-dessous) (112). Une étude de 2020 a montré que l'hyperperméabilité intestinale était associée à une translocation de LPS dans le sang et vers les sites articulaires, et que celle-ci contribuait directement au développement de l'arthrite inflammatoire (113).

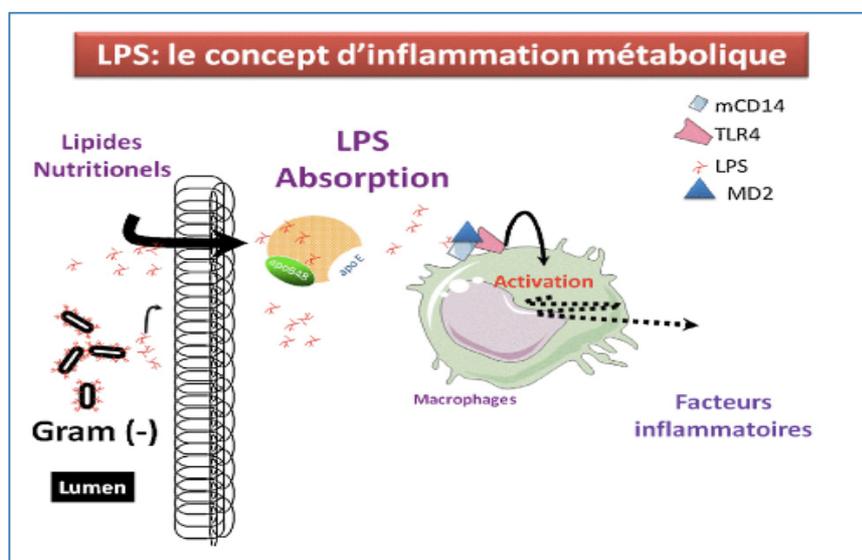


Figure 20. Lipopolysaccharides et inflammation métabolique (113)

#### 4. Lien entre hyperperméabilité intestinale et polyarthrite rhumatoïde

D'après le Dr Seignalet, l'origine du conflit dysimmunitaire observé dans la polyarthrite rhumatoïde, pourrait avoir lieu au niveau intestinal avec pour origine une hyperperméabilité intestinale. Sa thèse est que la polyarthrite rhumatoïde a pour commencement une réaction immunitaire à l'égard d'antigènes alimentaires. Cette réaction engendrant une inflammation locale, entrainerait un relâchement des jonctions serrées et le passage d'éléments pro-inflammatoires, tel que le LPS, ayant pour conséquence la mise en place d'une inflammation systémique. Il serait alors possible d'avoir une translocation bactérienne vers les articulations. Cette étape pourrait être l'élément déclencheur de la phase clinique sur un patient prédisposé génétiquement. Cet enchaînement d'étape pourrait être commun à toutes les maladies auto-immunes, et ce serait la prédisposition génétique qui définirait quelle maladie émergera.

De plus, une étude menée par Adams *et al.* a montré un mimétisme moléculaire entre un Ag protéique appartenant à la bactérie *Proteus mirabilis* et le collagène des articulations. Ainsi, la réaction immunitaire à la base dirigée contre un Ag de bactérie pourrait s'attaquer directement au collagène de type II. Une infection à *Proteus mirabilis* pourrait alors être un facteur déclenchant chez un patient porteur de l'épitope partagé (114).

Deux études récentes se sont intéressées à l'état de la barrière intestinale chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans la première étude menée par Curcrocq *et al.* l'équipe de recherche a observé l'évolution de l'arthrite après administration d'additif alimentaire connus pour augmenter la perméabilité intestinale. Les résultats obtenus sont qu'après distension des jonctions serrées, on observe bien une aggravation clinique de l'arthrite (115). La deuxième étude de 2020 a montré que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde étaient porteurs d'une dysbiose et avaient une perméabilité intestinale augmentée. Ils concluent leur recherche en disant que l'amélioration du microbiote intestinale par des compléments alimentaires et par l'alimentation, permettrait de rétablir la barrière intestinale, et pourrait renforcer l'effet des traitements médicamenteux en limitant la boucle d'amplification de l'inflammation systémique (116).

On peut donc remarquer que chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le microbiote intestinal est différent de celui des sujets sains. Celui-ci peut altérer l'état de la barrière intestinale, entraînant le passage d'Ag et de molécules inflammatoires favorisant la mise en place d'une inflammation systémique et permettant la translocation bactérienne ou de molécules inflammatoires vers les sites articulaires. De plus, il a été mis en évidence que le microbiote intestinal se normalise lorsqu'un contrôle de la maladie est obtenu. On peut alors voir l'importance de s'intéresser à l'état de la muqueuse intestinale de nos patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

### 5. Réparation de la barrière intestinale

Au vu des arguments énoncés ci-dessus, il semble pertinent de chercher à réparer cette barrière intestinale en consolidant les jonctions serrées. Pour cela, il existe de nombreux acteurs ayant un rôle dans l'étanchéité des jonctions serrées.

#### **a. La glutamine**

La glutamine est l'acide aminé le plus abondant du corps humain. Il agit comme un ciment de la barrière intestinale et en prévient la porosité (117).

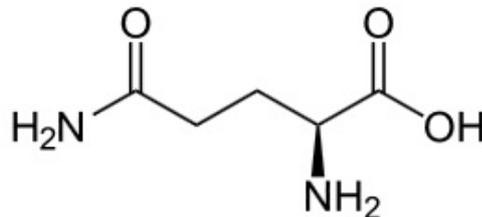


Figure 21. Structure chimique de la glutamine

De nombreuses études se sont intéressées à son rôle et il a été montré qu'une diminution en glutamine activait les MLCK, entraînant une contraction du cytosquelette et ainsi, une distension des jonctions serrées (106). Une étude a également montré qu'in vitro, dans un milieu de culture de cellules épithéliales dénuées de glutamine, on constate une baisse de la résistance transépithéliale d'environ 39% en lien avec une hausse de la perméabilité intercellulaire (118). Une étude de 2017 menée sur des modèles murins a démontré qu'une supplémentation en glutamine diminue l'hyperperméabilité intestinale sur des modèles mimant le syndrome de l'intestin

irritable. Cela est rendu possible grâce à une augmentation de l'expression des protéines occludines qui, comme nous l'avons vu, sont des constituants majeurs des jonctions serrées (119).

Il est également intéressant de noter que la glutamine est un combustible majeur nécessaire au bon fonctionnement des tissus lymphoïdes. Dans le cadre d'une maladie auto-immune où l'on a affaire à un système immunitaire hyperactif, une carence en glutamine peut alors être présente, d'où l'intérêt d'une supplémentation.

### b. Vitamines A et D

Il semblerait également qu'une carence en différentes vitamines puisse être incriminée dans le phénomène d'hyperperméabilité intestinale. En effet, un déficit en vitamine A aurait un rôle pathogénique dans le maintien d'une barrière intestinale efficace (120). La vitamine A est une vitamine liposoluble. Elle est présente dans le corps sous forme de rétinol comprenant une fonction alcool primaire (forme la plus active), de rétinol portant une fonction aldéhyde ou encore d'acide rétinoïque avec une fonction acide carboxylique (121).

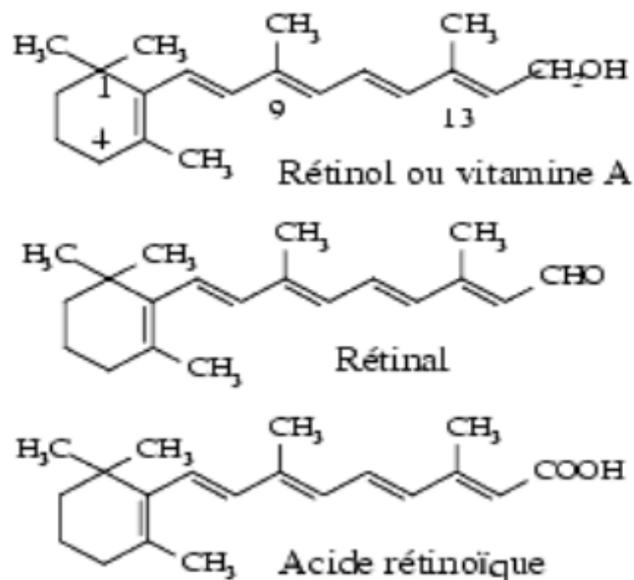


Figure 22. Structures chimiques des différentes formes de vitamine A

L'importance de la vitamine A dans l'hyperperméabilité intestinale est assez logique, au vu de son rôle dans le maintien de l'intégrité de nos cellules et muqueuses, via une régulation de l'expression de nos gènes.

La vitamine D est aussi une vitamine liposoluble produite à partir du cholestérol sous l'effet des UV afin d'obtenir la forme active, à savoir le cholécalciférol ou vitamine D<sub>3</sub> (122).

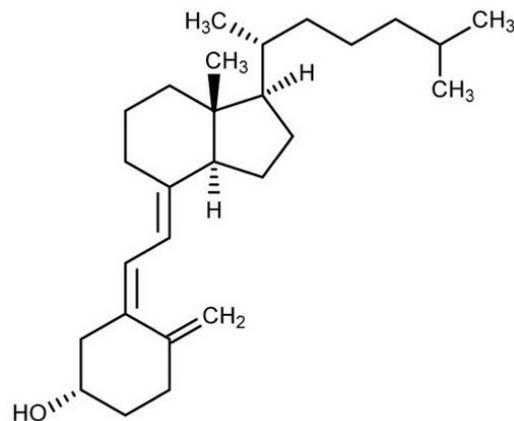


Figure 23. Structure chimique du cholécalciférol ou vitamine D<sub>3</sub>

Elle a un rôle de modulation de l'expression des gènes en se fixant sur des récepteurs nucléaires spécifiques de la vitamine D, qui vont ensuite se lier sur les régions promotrices de gènes cibles. Une carence en vitamine D modifie le microbiote intestinal ce qui, cumulé à une augmentation de la perméabilité intestinale, accroît le risque de translocation bactérienne entraînant une interaction avec le système immunitaire et pouvant aboutir à une réaction auto-immune (123). Une supplémentation en vitamine A et D semble alors utile à la réparation d'une barrière intestinale altérée.

### c. Le zinc

Le zinc fait partie de la famille des oligo-éléments. Il agit également sur la régulation de l'expression des gènes codant pour les jonctions serrées. De ce fait, il a une action favorable sur la perméabilité intestinale. Il possède également un effet anti-inflammatoire et anti-oxydant, ce qui permet en plus de lutter contre des agents inflammatoires pouvant altérer l'intégrité de la barrière intestinale. Il est montré qu'une supplémentation en zinc augmente la résistance transépithéliale (124). Enfin, le zinc

contribue à la métabolisation normale de la vitamine A, potentialisant ainsi ses effets anti-oxydants.

#### d. Les Acides gras à chaîne courte (AGCC)

Le butyrate, l'acétate et le propionate sont des acides gras à chaîne courte produits par le microbiote intestinal à partir des fibres consommées (125).

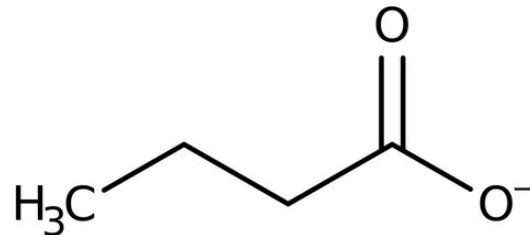


Figure 24. Structure chimique du butyrate

Les études montrent que ces AGCC et le butyrate en particulier augmentent la résistance transépithéliale. Cela est démontré par une baisse du flux du mannitol à travers la barrière intestinale. Il agit en augmentant l'assemblage des protéines composant les jonctions serrées et possède un effet anti-inflammatoire (126). En revanche les études menées sur le butyrate montrent un effet positif plus important du butyrate directement produit par le microbiote, en comparaison de celui apporté par l'alimentation. De ce fait, il semble plus intéressant de supplémenter en fibres alimentaires qui sont des précurseurs du butyrate, plutôt que de supplémenter en butyrate directement (127). En effet, les fibres sont des prébiotiques servant de nourriture au microbiote pour qu'il puisse produire des AGCC dont le butyrate. Cela est valable qu'en présence d'un microbiote sain et fonctionnel.

Les prébiotiques sont des fibres alimentaires solubles non digestibles par les enzymes de l'intestin, qui favorisent la croissance du microbiote intestinal en stimulant la multiplication ou l'activité des différentes populations bactériennes. Elles aident à maintenir une flore digestive fonctionnelle et variée, permettant en outre la production des AGCC et la lutte contre d'autres micro-organismes potentiellement pathogènes (102). Parmi les prébiotiques les plus courants, nous allons retrouver des fructo-oligosaccharides (FOS), l'inuline et des dextrines de blé ou de maïs.

### **e. Les probiotiques**

Selon la définition de l'OMS, « *les probiotiques sont des micro-organismes vivants, qui lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels* ». Chaque probiotique se définit par le genre, l'espèce et surtout par la souche. Deux souches différentes d'une même espèce de bactérie peuvent avoir des actions différentes. Les études sont alors réalisées sur des souches précises et pas uniquement sur une espèce.

Il est aujourd'hui admis que lors d'une cure de probiotique, il est préférable d'utiliser un complément constitué de différentes souches que d'une seule souche isolée (102). Pour choisir un bon complément, il est important de vérifier le dosage exprimé en Unité Formant des Colonies (ou UFC). Pour être efficace, les quantités doivent être de 1 à 10 milliards UFC/jour. Il est important de savoir que les probiotiques ne « réensemencent » par une flore, car ils ne pourront jamais s'implanter. Ils exercent leur action en communiquant avec notre flore de manière transitoire, dans le but de relancer l'activité de notre propre microbiote. Pour avoir un effet durable il est important de renouveler une cure, ou faire une cure assez longue (dans l'idéal deux à trois mois). Cette cure doit être impérativement associée à une prise de prébiotiques, pour permettent de stimuler le métabolisme des micro-organismes, afin d'entraîner la production des AGCC (97).

Selon une étude de Ulluwishewa, les probiotiques ont la capacité de moduler la perméabilité intestinale aux différentes protéines, antigènes et bactéries (128). Pour cela, ils vont agir sur l'expression des protéines du cytosquelette et induire une modification du mucus intestinal, ayant pour but d'empêcher l'adhésion des antigènes sur les cellules intestinales. Enfin, l'étude montre que les probiotiques ont également la capacité de moduler l'inflammation des entérocytes en augmentant la production de cytokines anti-inflammatoires. Sachant que l'hyperperméabilité intestinale s'accompagne d'une inflammation de bas grade, une supplémentation en probiotiques semble doublement intéressante.

## f. Protocole de réparation et de cicatrisation de la barrière intestinale

Tableau 7. Supplémentation à mettre en place pour lutter contre l'hyperperméabilité intestinale

Objectifs	Macro / micronutriment	Alimentation	Supplémentation
Apporter le substrat énergétique des entérocytes	<b>Glutamine</b>	Viande, poisson, produits laitiers, œufs, tofu, légumineuses, céréales, fruits à coque...	Glutamine en poudre ou sous forme de gélules à raison de <b>3g par jour</b> (jusqu'à 5g selon la tolérance et si apport insuffisant via l'alimentation) <b>en dehors des repas</b> durant 2 à 3 mois.
Apporter les cofacteurs favorisant le bon fonctionnement des jonctions serrées	<b>Vitamine A : rétinol</b>	Produits animaux : abats, huile de poisson, beurre, fromage	VNR de la vitamine A : 750ug/j chez l'homme et 650 ug/j chez la femme. Supplémentation possible avec des <b>gélules d'huile de foie de morue</b> . Déconseillé chez la femme enceinte. Nécessite d'être prise <b>en mangeant</b> puisque les acides biliaires sont nécessaires à l'absorption.
	<b>Vitamine A : caroténoïdes</b> (précurseurs du rétinol)	Produits végétaux : patate douce, carotte, melon, potiron, mangue	
	<b>Vitamine D</b>	Huile de foie de morue, poissons gras (saumon, maquereau, hareng, sardine)	VNR : 200 UI à 600 UI/j. Supplémentation <b>journalière préférable</b> (sous forme de goutte ou de capsules) sans dépasser 800 UI/j. A prendre le <b>matin avec un petit déjeuner protéique et lipidique</b> pour permettre l'absorption de la vitamine D par les sels biliaires.
	<b>Zinc</b>	Viande, abats, fromages, poissons, légumineuses, mollusques et crustacés	VNR : 15 mg/j. Supplémentation de <b>15 à 30 mg/j le soir à distance du repas sous forme d'un sel organique biodisponible</b> (bisglycinate, pidolate ou gluconate). Ne pas dépasser un mois car risque de perturber l'assimilation du cuivre et du chrome.

<i>Stimuler la croissance du microbiote intestinal</i>	<b>AGCC (butyrate) et prébiotiques</b>	Au moins 4 légumes différents par jour et 1 à 2 fruits. Les plus riches en prébiotiques sont : artichaut, banane, ail, topinambour, poireau, oignon, salsifis, asperge, feuilles de chicorée.	Supplémentation de <b>2,5 à 10g par jour</b> en plus des fibres apportées par l'alimentation. Le <b>total journalier en fibre doit atteindre 25 à 30g dont 15 à 20g de fibres solubles</b> . Prébiotiques à base d'inuline, de FOS et de dextrans. A intégrer progressivement pour éviter des désagréments digestifs.
	<b>Probiotiques</b>	Aliments fermentés : laits fermentés, yaourt, choucroute, condiments facto-fermentés (cornichons, oignons...), dérivés du soja (tempeh, miso), kéfir	Supplémentation par des probiotiques comportant différentes souches de <b>Lactobacillus et de bifidobactéries</b> dosé à minima <b>10 milliards d'UFC/j</b> . A prendre <b>en dehors du repas</b> .

Ce tableau reprend tous les nutriments et micro-nutriments intéressants pour cicatrifier une barrière intestinale fragilisée. Certains seront facilement apportés par l'alimentation (vitamine A et prébiotiques par exemple), alors que d'autres seront impérativement à apporter sous forme de cure, à l'aide de compléments alimentaires (comme pour la glutamine, la vitamine D, le zinc et les probiotiques). La cure devra idéalement durer un mois et selon la réponse obtenue, la glutamine et les probiotiques pourront être maintenus 2 à 3 mois (97,99).

### ***B. Stress oxydant et inflammation chronique***

Il est admis aujourd'hui que le stress oxydant peut contribuer à l'initiation, et/ou à l'entretien d'un état inflammatoire et d'une réponse immunitaire. Ce stress peut voir le jour en cas d'excès de médiateurs oxydants, et/ou en cas de déficit en éléments et cofacteurs indispensables au maintien d'une défense antioxydante (129).

## 1. Régulation physiologique du stress oxydant

### a. Médiateurs du stress oxydant

Les radicaux libres sont les espèces chimiques les plus oxydantes de l'organisme. Ce sont des espèces chimiques instables possédant un électron non apparié, ce qui lui confère une grande réactivité chimique. Ils sont produits à l'état physiologique par les différentes réactions du métabolisme.

La première forme radicalaire produite, notamment lors de la respiration cellulaire dans la mitochondrie, est l'anion superoxyde  $O_2^{\cdot-}$ . Il possède des propriétés pro-inflammatoires, avec notamment la capacité d'augmenter la perméabilité vasculaire et de favoriser le recrutement des PNN. Il est le précurseur d'autres molécules radicalaires encore plus réactives, comme l'ion hydroxyde  $HO^{\cdot}$  produit suite à l'interaction d'ions métalliques (tels que le fer ou le cuivre) avec l'anion superoxyde, ou encore le  $ONOO^-$  en se combinant avec le monoxyde d'azote NO comme nous pouvons le voir sur la figure 25 ci-dessous (130).

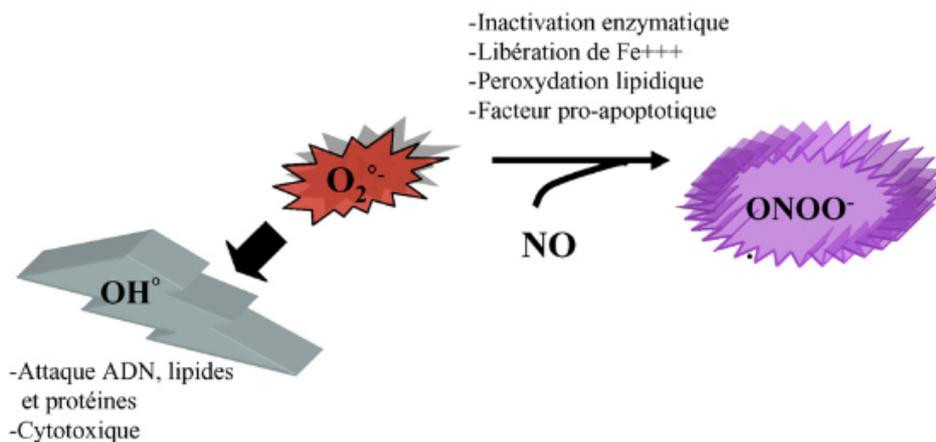


Figure 25. Anion superoxyde et ses dérivés (130)

Ces radicaux libres sont très agressifs car capables de fragmenter l'ADN, les structures protéiques et lipidiques, altérant ainsi leurs fonctions biologiques. Ils ont également une action pro-apoptotique (131). Il existe un grand nombre de mécanismes produisant ces ERO, avec des origines métaboliques (chaîne respiratoire

mitochondriale, cytochromes P450, activité enzymatiques...), inflammatoires (cytokines) et environnementales (radiations, xénobiotiques...) (130).

Il existe un équilibre physiologique entre production et élimination de ces ERO afin d'éviter un stress oxydant trop important.

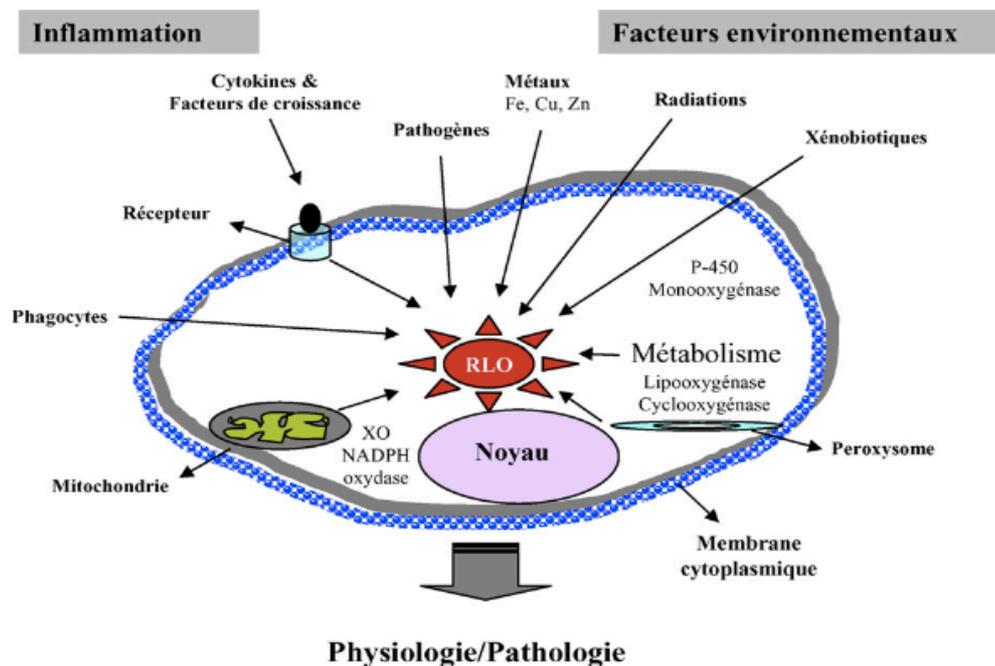
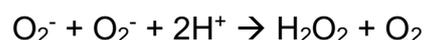


Figure 26. Origines des radicaux libres dérivés de l'oxygène (130)

## b. Systèmes anti-oxydants

L'organisme dispose de plusieurs systèmes antioxydants pour parer à un excès d'ERO : les superoxydes dismutases (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase (GPx). Il existe en plus des anti-oxydants moléculaires hydrosolubles, tels que le glutathion ou la vitamine C, et liposolubles tels que les caroténoïdes et la vitamine E.

La SOD est une enzyme catalysant la réaction suivante :



Le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) est aussi un ERO qui va ensuite être pris en charge par la catalase ou la glutathion peroxydase (GPx), pour redonner de l'eau (voir figure ci-dessous) (130).

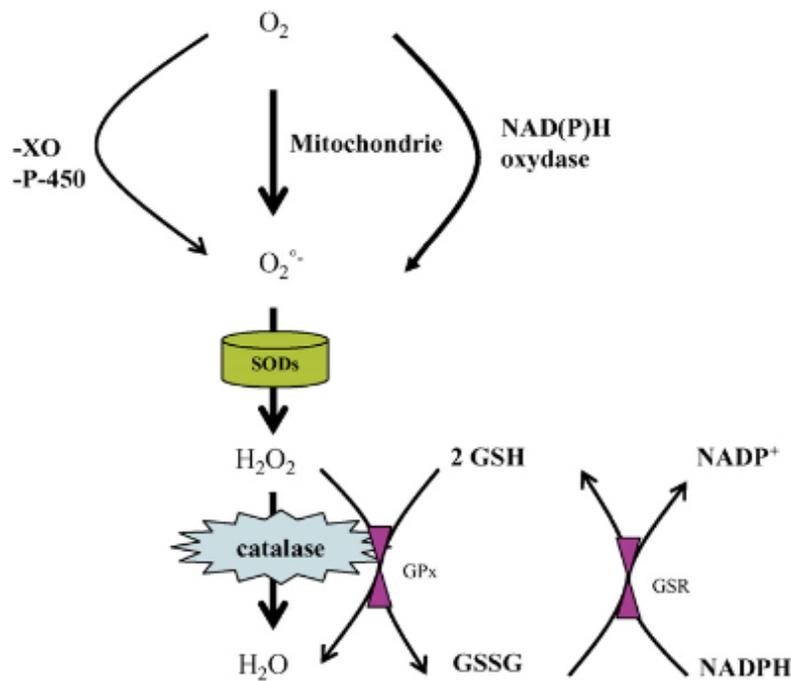


Figure 27. Systèmes d'éliminations des radicaux libres (130)

## 2. Stress oxydant et polyarthrite rhumatoïde

Sur les sites inflammatoires, l'activation intense du système immunitaire entraîne une consommation d'oxygène élevée, entraînant de fait une production accrue d'ERO. Une étude a montré que le radical libre  $ONOO^-$  entraîne une diminution de la production de collagène de type II (présent dans le cartilage) et d'agrécanes ainsi qu'une diminution de la réponse du cartilage aux facteurs de croissance IGF-1, diminuant ainsi la prolifération du cartilage. De plus, il accroît l'expression des MMPs entraînant la dégradation des cartilages (132).

Nous avons vu qu'au cours de la polyarthrite rhumatoïde, nous observons une augmentation de la quantité de  $TNF\alpha$ . Ce dernier est un activateur puissant de la production d'ERO, et en parallèle, c'est un inhibiteur des isoformes 1 et 3 des SOD, diminuant ainsi nos défenses antioxydantes physiologiques (133). Cette cytokine entraîne une boucle d'amplification : les ERO entraînent un état inflammatoire et celui-ci produit des molécules telles que le  $TNF\alpha$ , capable d'augmenter la quantité d'ERO. Il est important de noter que la SOD-3 représente 80% de l'activité anti-oxydante du liquide synovial d'après les travaux de Marklund *et al* (134). Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde on retrouve une diminution de son activité de 50% en raison

de l'inflammation, ce qui augmente le risque d'attaque radicalaire du tissu synovial, pouvant accélérer sa destruction.

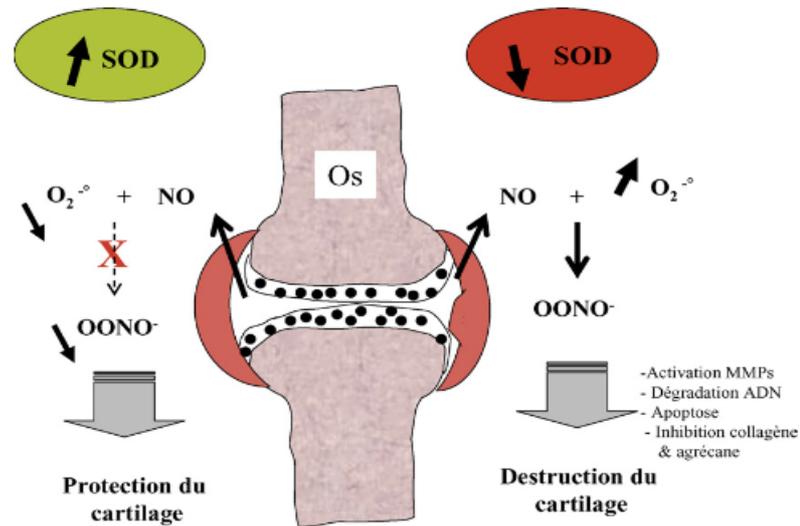


Figure 28. Rôle protecteur de la SOD dans le cartilage (134)

En plus de la diminution de concentration en SOD dans le liquide synovial, il existe aussi un déficit en acide ascorbique (vitamine C), en  $\alpha$ -tocophérol (vitamine E) et en sélénium (135). Ces derniers étant également des antioxydants, cela aboutit à un déséquilibre entre production et neutralisation d'ERO, en faveur d'un stress oxydant. La réponse inflammatoire est stimulée en permanence, et une inflammation va s'installer dans le temps conduisant à une inflammation chronique. Du fait de cette réaction inflammatoire exacerbée, des lésions peuvent survenir. Il est donc intéressant dans la polyarthrite rhumatoïde de lutter contre le stress oxydatif permettant de limiter l'inflammation et in fine la destruction articulaire.

Certains facteurs environnementaux sont également à surveiller, tels que le tabac, l'exposition aux UV, aux toxiques environnementaux et aux perturbateurs endocriniens. Ces derniers ont la particularité d'augmenter le stress oxydant et l'inflammation sous-jacente.

### 3. Limiter l'oxydation grâce à l'alimentation et la micronutrition

Il est possible de réguler le stress oxydant et de limiter l'inflammation en ayant recourt à des molécules antioxydantes et des anti-inflammatoires naturels.

### a. Antioxydants

- La vitamine C ou acide ascorbique est un antioxydant puissant. Elle vient piéger les radicaux libres et est régénérée par la SOD, la catalase et le glutathion. C'est une vitamine hydrosoluble très fragile car détruite rapidement après exposition à l'air et à la lumière, ainsi qu'après exposition à la chaleur. Elle est donc apportée uniquement par les fruits et légumes frais et crus. Il est aisé d'apporter une quantité suffisante journalière en vitamine C car les VNR sont de 80 mg par jour et une orange à elle seule suffit à apporter plus de la moitié (136). Une supplémentation à dose plus importante de vitamine C n'a pas montré de diminution de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. De ce fait, une supplémentation n'est pas nécessaire si l'alimentation parvient à couvrir les besoins journaliers. Exemples d'aliments riches en vitamine C : fruits rouges, persil, poivron rouge, citron, brocoli, choux, kiwi, oignon... 100g de n'importe lequel de ces aliments suffit à couvrir les VNR, ce qui est facilement atteignable au quotidien.

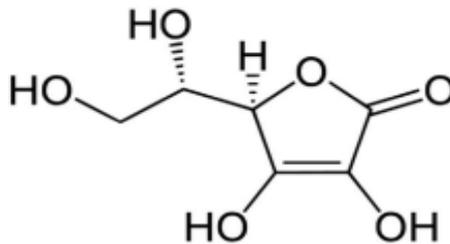


Figure 29. Structure chimique de la vitamine C

- La vitamine E ou  $\alpha$ -tocophérol ( $\alpha$ -TOH) est un anti-radicalaire capable de capter les électrons célibataires des ERO. Elle est également capable de protéger de la peroxydation lipidique, grâce à la réaction suivante :  $\alpha$ -TOH + ROO $^{\circ}$   $\rightarrow$   $\alpha$ -TO $^{\circ}$  + ROOH. Elle sera ensuite régénérée grâce à la vitamine C :  $\alpha$ -TO $^{\circ}$  + ascorbate réduit  $\rightarrow$   $\alpha$ -TOH + ascorbate oxydé. La vitamine C a donc une double action antioxydante en potentialisant l'effet de la vitamine E. Le couple vitamine C et E est l'un des réducteurs les plus puissants de notre organisme, en association au glutathion qui permet la régénération de la vitamine C. Les VNR sont de 12 mg ce qui équivaut à 13 UI (97,136). On la retrouve principalement dans les huiles végétales, les huiles de poissons, les poissons gras et les oléagineux. Il est rare de présenter une carence en

vitamine E, et une supplémentation sans dosage biologique préalable ne doit pas être mise en place. En effet, à forte concentration la vitamine E devient pro-oxydante, en effectuant la réaction inverse de celle présentée précédemment :  $\alpha\text{-TO}^\circ + \text{ROOH} \rightarrow \alpha\text{-TOH} + \text{ROO}^\circ$ . De plus, une étude randomisée en double insu n'a montré aucun bénéfice après 3 ans de supplémentation à 600 mg/j sur le risque de polyarthrite rhumatoïde FR-positive ou FR-négative (137). Il faut seulement veiller à avoir un apport régulier de vitamine E au quotidien.

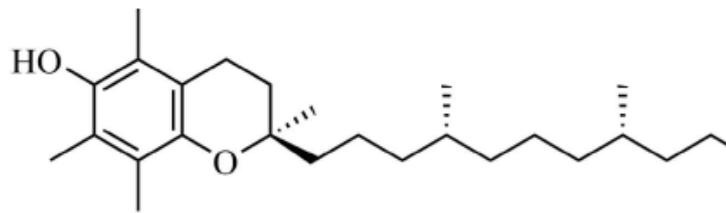


Figure 30. Structure chimique de la vitamine E

- La vitamine A (cf p.76) ainsi que ses précurseurs les caroténoïdes sont capables de limiter la lipoperoxydation des lipides.
- Le Glutathion sous forme réduite (GSH) est nécessaire aux réactions aux réactions d'élimination des ERO (voir figure 27) via l'action des GPx, c'est donc un des antioxydants les plus importants de l'organisme. La forme oxydée du glutathion (GSSG) est réduite pour redonner le GSH grâce à la glutathion réductase (GSR) (136). Il est souvent associé dans les compléments alimentaires à un acide aminé, la N-acétylcystéine (NAC), qui participe à la production du glutathion. La NAC est bien connue dans le milieu médical par voie orale comme fluidifiant bronchique et en injection intraveineuse comme antidote à l'intoxication au Paracétamol.
- Différents oligo-éléments participent aux fonctions antioxydantes de l'organisme, en particulier le Zinc (Zn), le Sélénium (Se) ainsi que le Manganèse (Mn). Il a d'ailleurs été démontré qu'un déficit en Se est courant au cours de la polyarthrite rhumatoïde (138). Ils n'ont pas un rôle antioxydant propre, mais agissent le plus souvent comme co-facteurs de réactions anti-oxydantes. Par exemple, le Zn est un co-facteur de la SOD, le Sélénium est nécessaire au bon fonctionnement de la GPX,

et le Manganèse est un co-facteur de la SOD et il est participe également à la synthèse de la vitamine E (139).

- Les polyphénols contenus dans les aliments sont reconnus pour leur effet antioxydants naturels. L'intérêt de manger des fruits et légumes est double : apporter une quantité de fibres suffisante pour soutenir le bon fonctionnement du microbiote digestif, et apporter une quantité de polyphénols suffisante pour aider à lutter contre l'oxydation. Il est à noter que leur passage dans la circulation générale est assez faible, et qu'ils sont présents à l'état de trace dans les tissus et le sang. En revanche, leur action anti-oxydante au niveau du tractus digestif, en particulier dans la première phase de la digestion, a bien été démontré dans une étude de 2020 (140). Parmi la grande famille des polyphénols, nous pouvons citer :

- *la quercétine* : câpre, piment, cacao en poudre, myrtille, oignon, échalotte, pomme, crucifères ;
- *le resvératrol* : raisin, vin rouge, fèves de cacao, canneberge ;
- *les catéchines* : thé vert et noir ;
- *les anthocyanines* : fruits rouges, raisin noir, orange sanguine, prune, aubergine ;
- l'acide gallique : crucifères, thé, vin et raisin ;
- *les tanins* : vin rouge, datte, thé, chocolat noir, cannelle, oléagineux.

Concernant l'acide gallique, une étude a montré qu'une supplémentation par celui-ci induisait une réduction de l'expression des gènes pro-inflammatoires, associée à une induction de l'apoptose des synoviocytes rhumatoïdes (141).

### **b. Supplémentation en antioxydants**

Concernant la supplémentation pour soutenir la fonction antioxydante de l'organisme, il existe un risque de surdosage qui peut aboutir à l'effet inverse c'est-à-dire un effet pro-oxydant. La première chose à faire et sûrement la plus importante, est d'augmenter sa ration journalière en aliments antioxydants que nous avons cités précédemment, en particulier les fruits et légumes.

Pour la prise de compléments alimentaire, il est aisé de se supplémenter en vitamine C. En effet, il n'existe aucune toxicité pour une prise allant jusqu'à 1g par jour, hormis

un risque d'agitation et d'insomnie si la prise est non matinale. Un surdosage ne peut pas avoir lieu, l'excédant étant éliminé dans les urines (142). Concernant la forme des compléments alimentaires à base de vitamine C, il est intéressant de noter qu'une étude néo-zélandaise a comparé les différences d'absorption, de métabolisation et d'élimination entre une vitamine C dite synthétique et une vitamine C dite naturelle souvent issue de l'Acerola. Il en ressort qu'aucune différence significative n'a été mise en évidence (143). La vitamine C synthétique est donc un complément alimentaire qui peut être facilement conseillé au comptoir, du fait de son faible prix.

Concernant les vitamines E et A une supplémentation peut être mise en place en cas de déficit avéré par un dosage biologique. Dans le cas contraire, la supplémentation n'est pas souhaitable, car les risques d'hypervitaminoses sont réels et souvent dus à une auto-médication prolongée et inadaptée (136,144).

La supplémentation en glutathion est également possible à raison de 200 à 400 mg de GSH réparti en deux prises (matin et soir), durant le repas pour faciliter son absorption. Il est important de regarder sur l'emballage si c'est bien la forme réduite qui est contenue dans le complément, puisque c'est la forme active. Il faut également faire attention à la forme galénique : le glutathion est détruit par l'acidité gastrique, il est alors nécessaire d'avoir recours à des gélules ou comprimés gastro-résistants, ou alors d'avoir une forme liposomale, lui permettant non seulement de résister à l'acidité gastrique mais aussi d'avoir une meilleure absorption par les entérocytes. Il est intéressant d'associer la prise le matin à de la vitamine C car elle potentialise son absorption et leurs actions sont synergiques (145).

Concernant les oligo-éléments, le zinc et le sélénium sont intéressants à utiliser en association car ils agissent en synergie. Pour le zinc la supplémentation est de 15 à 30 mg par jour et son assimilation sera meilleure s'il est pris en dehors du repas. On conseille donc de le prendre le soir à distance du repas (97). Il est également important de vérifier le sel utilisé : seuls les sels organiques sont bien assimilés par l'organisme. Les plus fréquents seront le pidolate, le bisglycinate ou le gluconate de zinc.

Pour le sélénium les doses recommandées sont de l'ordre de 60 à 100 ug par jour durant 1 à 3 mois maximum. Il faudra veiller à regarder quelle est la forme présente dans le complément en sachant que ce sont les formes animales telles que le sélénométhionine et le sélénocystéine qui seront les mieux absorbées (97). Le manganèse peut aussi être utilisé en supplémentation à la dose de 2 mg par jour.

Parmi les polyphénols, la quercétine est souvent retrouvée sous forme de compléments alimentaires. Les dosages recommandés sont de 500 mg une à trois fois par jours à jeun entre les repas. La supplémentation ne doit pas excéder 2 mois. Il est également intéressant de l'associer à la vitamine C qui augmente son absorption et ses effets (146).

Il existe également des compléments alimentaires contenant de la SOD souvent issue du maïs. Comme pour le glutathion, elle est inactivée par l'acidité gastrique, et nécessite d'être micro-encapsulée ou sous une forme gastro-résistante. Il existe un extrait breveté Extramel sous forme micro-encapsulée qui serait la forme la plus active. Les dosages utilisés sont de 200 mg par jour pour la SOD classique et de 20 mg par jour pour Extramel.

Tableau 8. Récapitulatif des anti-oxydants en supplémentation

Anti-oxydant	Source alimentaire	Supplémentation	Remarque
<b>Vitamine C</b>	Fruits (agrumes, kiwi, cassis) et légumes (poivron rouge, persil)	<b>500 - 1000 mg / jour</b>	<b>Non recommandé</b> par manque de preuve d'efficacité
<b>Vitamine E</b>	Huiles végétales et fruits à coques	1 à 5 mg / jour	<b>Non recommandé</b> sans dosage biologique.
<b>Vitamine A : rétinol</b>	Produits animaux : abats, huile de poisson, beurre, fromage	<b>10.000 UI / jour</b> maximum	<b>Non recommandé</b> sans dosage biologique. Contre-indiqué chez la femme enceinte.
<b>Vitamine A : caroténoïdes</b> (précurseur)	Produits végétaux : patate douce, carotte, melon, potiron, mangue		
<b>Zinc</b>	Viande, abats, fromages, poissons, légumineuses, mollusques et crustacés	<b>15 à 30 mg / jour</b>	<b>Le soir à distance du repas</b> sous forme d'un <b>sel organique</b> .
<b>Sélénium</b>	Poissons, crustacés, viande, oeufs, oléagineux	<b>60 à 100 ug / jour</b>	A éviter en cas de prise d'anti-coagulants
<b>Manganèse</b>	Oléagineux, chocolat, crustacés, quinoa, soja, riz, ananas	<b>2 mg / jour</b>	

<b>Glutathion</b>		<b>200 à 400 mg / jour</b>	En deux prises matin et soir sous forme gastro-résistante
<b>SOD</b>	Melon, maïs, blé, tomate	<b>200 mg / jour</b>	Forme gastro-résistante

#### 4. Diminuer l'inflammation chronique grâce à l'alimentation et la micronutrition

##### **a. Les oméga-3**

Pour réguler l'inflammation via son assiette, la première chose à faire est de veiller à maintenir un rapport oméga-6 / oméga-3 proche de 4. Le rapport de l'AFSSA étudiant les données récoltées par les études INCA et SU.VI.MAX sur la consommation des français en acide gras, nous apprend que le rapport oméga-6 / oméga-3 est proche de 10 (147).

Pour rappel, les acides gras sont constitués d'une chaîne hydrocarbonée, avec une extrémité portant une fonction acide carboxylique et l'autre se terminant par un méthyle (CH<sub>3</sub>). Ils sont ensuite classés en fonction du nombre de carbones, du nombre de doubles liaisons C=C et de la position de la première double liaison par rapport à l'extrémité méthyle. Un oméga-3 possède alors sa première double liaison entre les carbones 3 et 4 (97) (voir figure 31 et 32 ci-dessous) (148).

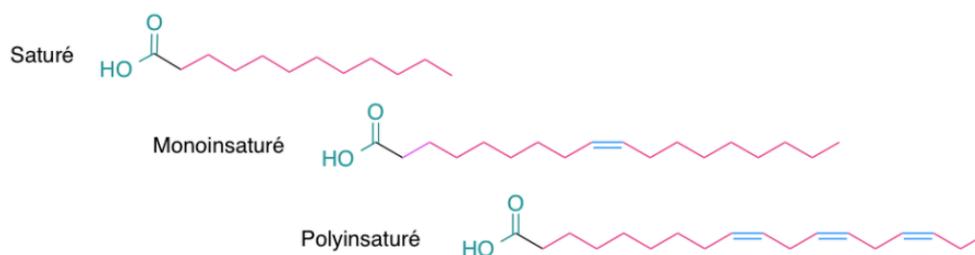


Figure 31. Structures chimiques des oméga-3, oméga-6 et oméga-9 (148)

On distingue :

- les acides gras saturés ne présentant aucune double liaison. Ils ont pour caractéristiques d'être résistants à l'oxydation et de posséder un point de fusion

élevé, les rendant ainsi solides à température ambiante (ex : beurre, huile de coco, graisse animale) ;

- les acides gras monoinsaturés présentant une seule double liaison et qui sont liquides à température ambiante (ex : les oméga-7 et oméga-9 que l'on retrouve dans l'huile d'olive) ;

- les acides gras polyinsaturés possédant plusieurs doubles liaisons et qui sont toujours liquides à température ambiante et sensibles à l'oxydation. Ce sont les fameux oméga-3 et oméga-6. Ils se distinguent par un caractère dit essentiel : ils ne peuvent pas être synthétisés par notre corps, mais sont indispensables à son bon fonctionnement ; il est alors primordial d'en apporter via l'alimentation ou via une supplémentation.

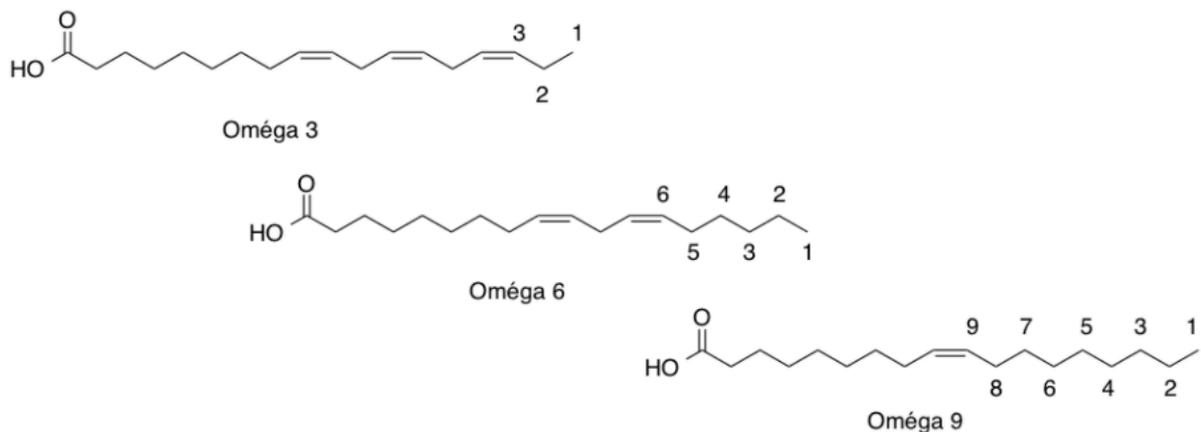


Figure 32. Structures chimiques des différents acides gras (148)

Le précurseur des oméga-6 est l'acide linoléique (AL). Grâce à différentes enzymes telles que les désaturases et élongases, l'AL va donner d'autres acides gras tels que l'acide gamma-linolénique (GLA), l'acide dihomogamma-linolénique (DGLA) et l'acide arachidonique (ARA). Ce dernier est un acide gras pro-inflammatoire, à l'origine de la production d'éicosanoïdes de série 2 pro-inflammatoires et de série 1 anti-inflammatoires.

Le précurseur des oméga-3 est l'acide  $\alpha$ -linoléique (ALA) qui, suite aux réactions enzymatiques, va donner de l'acide eicopentaénoïque (EPA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA). Ces deux acides gras sont à l'origine de la production d'éicosanoïdes de série 3 anti-inflammatoires. On comprend ici l'intérêt de maintenir

un équilibre entre ces deux entités puisqu'un déséquilibre en faveur des oméga-6 peut faire augmenter l'inflammation.

De nombreuses études se sont intéressées à l'incidence des oméga-3 sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. Un effet protecteur de ces acides gras, via une consommation quotidienne de poisson gras, face à la polyarthrite rhumatoïde a été mis en évidence notamment chez des populations occidentales ou nord-américaines ne consommant habituellement que peu de poissons de ce type (149). Une autre étude s'est intéressée au lien entre présence d'APCA et quantité d'oméga-3 intra-érythrocytaire. Il en est ressorti que chez les patients présentant des taux élevés d'APCA, la quantité intra-érythrocytaire d'oméga-3 était significativement plus faible en comparaison aux patients n'ayant pas ou peu d'APCA (150). Plus intéressant encore, une étude de 2017 a montré un effet préventif du DHA et de l'association EPA+DHA chez des patients sans polyarthrite rhumatoïde active mais APCA+, donc en phase pré-clinique. Les oméga-3 ont alors été associés négativement à une production d'auto-anticorps chez des patients prédisposés génétiquement et déjà porteur d'un conflit immunologique (151).

Les oméga-3 présentent alors un intérêt dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde tant en préventif qu'en curatif comme nous pouvons le voir sur la figure 33 ci-dessous (152). De plus, les oméga-3 ont un effet bénéfique sur le taux de cholestérol et sur la santé cardio-vasculaire, dont on a vu qu'elle faisait partie des complications de la polyarthrite rhumatoïde dans la première partie. Les oméga-3 ont alors un double effet positif.

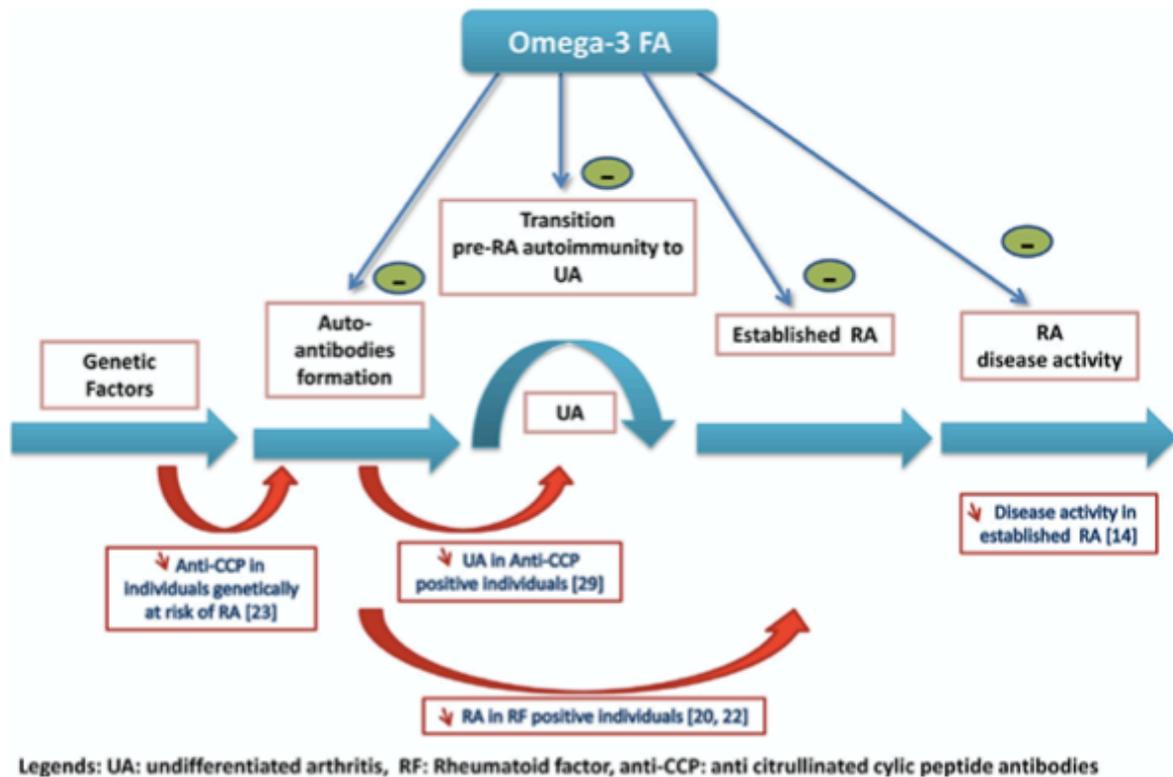


Figure 33. Influence des oméga-3 sur l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde entre la phase pré-clinique et la maladie établie (152)

Dans nos assiettes, nous pouvons retrouver les oméga-3 sous forme d'ALA dans les végétaux (noix et son huile, huile de colza, soja, lin...) et sous forme d'EPA et DHA dans les animaux marins (poissons gras comme le saumon, le thon, le maquereau, le hareng, la sardine, l'anchois...). Les huiles végétales contenant des oméga-3 ne supportent pas la chaleur, et doivent être utilisées uniquement en assaisonnement et non pas pour la cuisson. Les oméga-3 sont également contenus en plus faible quantité dans la viande, les œufs et produits laitiers à condition de se fournir en produits portant le label « Bleu, Blanc, Cœur », assurant une teneur plus élevée en oméga-3 suite à une alimentation animale basée sur de l'herbe et des graines de lin. Ces aliments sont toutefois moins intéressants car ils apportent également beaucoup d'acide gras saturés et ne contribuent pas au bon ration oméga-6 / oméga-3 (153).

Pour garantir un ratio optimal aux alentours de 4, il est conseillé de remplacer son huile de tournesol par une huile de colza. En revanche pour la cuisson, il sera préférable d'utiliser l'huile d'olive qui supporte mieux la chaleur. L'ANSES recommande de

consommer du poisson deux fois par semaine, en alternant un poisson gras et un poisson maigre (colin, lieu noir, cabillaud, merlan, limande, sole, merlu, sole...). Elle n'en conseille pas davantage, en raison des risques de contamination par les dioxines et les métaux lourds qui se retrouvent majoritairement dans les poissons les plus gras et/ou en fin de chaîne alimentaire (154). Ainsi pour la consommation de poissons gras, il est préférable de choisir des petits poissons que des gros qui seront logiquement plus loin dans la chaîne alimentaire (comme le thon par exemple). L'intérêt de consommer du poisson est multiple : les oméga-3 bien sûr, mais aussi leur richesse micronutritionnelle. En effet, le poisson est source de vitamines A, D et E, de minéraux comme le phosphore, mais aussi d'oligo-éléments comme le zinc, le sélénium, l'iode et le cuivre. Parmi tous ces micro-nutriments, nous en retrouvons plusieurs que nous avons évoqué dans la lutte contre le stress oxydant (vitamine A, E, Zinc et Sélénium). C'est un aliment santé à recommander.

Du fait de la limitation à un seul poisson gras par semaine, il peut être intéressant de se supplémenter en oméga-3. Pour bien choisir son complément alimentaire plusieurs choses sont à prendre en compte :

- la stabilité des acides gras : en effet, les oméga-3 sont très sensibles à l'oxydation. Il sera nécessaire de vérifier que le conditionnement soit sous forme de capsule, dans une boîte opaque et si possible sous forme de blister. Ils ne doivent pas être mélangés à d'autres produits au sein de la capsule. Il faudra également vérifier la présence de conservateur qui sera le plus souvent du tocophérol ou un extrait de thé ou de romarin. Il sera également préférable de les conserver au réfrigérateur ;

- la présence de labels qui sont gages d'un certain niveau de qualité (97):

- Label QUALITYSILVER : garanti une stabilité de ses acides gras en moyenne 7 fois plus importante qu'une huile standard ;

- La GOED (Global Organization for EPA and DHA omega-3s) : elle recommande aux fabricants d'utiliser l'indice TotOx (total oxydation) sachant que le maximum autorisé est de 26 et que les huiles de meilleure qualité ne dépassent pas 6. Cet indice permet d'avoir une idée du degré d'oxydation de notre produit ;

- Label EPAX : il garantit l'utilisation de poisson ayant une origine contrôlée (poissons pêchés dans des zones vierges de toute industrie et issus d'une pêche durable), avec une traçabilité des huiles de qualité pharmaceutique. Il

garantit aussi l'utilisation d'une méthode de purification consistant à supprimer les polluants organiques présents dans les huiles ;

- Friend of the Sea : garantit des poissons issus d'une pêche durable ;

- Label AB : le label biologique garantit une production sans OGM, et sans produits de synthèses ;

- Première pression à froid : les huiles doivent absolument être extraites à froid pour bénéficier de toutes leurs propriétés. Cette mention sur l'emballage est indispensable.

Une méta-analyse de 2007 sur l'utilisation des oméga-3 dans la réduction de la douleur dans la polyarthrite rhumatoïde, conclue qu'une supplémentation supérieure à 2,7 g/j d'EPA + DHA sur au moins 3 mois, entraîne une amélioration de la douleur, de la raideur matinale ainsi qu'une diminution de l'utilisation de la consommation d'AINS (155). Concernant les quantités d'oméga 3 à absorber, il faut faire la distinction sur l'emballage entre les quantités annoncées en « huile de poisson » et celle d'ALA, EPA ou DHA. Si ces dernières ne sont pas mentionnées mieux vaut changer de complément. Concernant la prise elle se fera durant le repas car c'est un produit lipidique qui nécessite la présence d'acides biliaires pour être absorbé. Les effets indésirables lors d'une supplémentation en huile de poisson, ne sont que très rares et mineurs. Il peut s'agir de légers troubles gastro-intestinaux ou d'un goût de poisson rémanent dans la bouche.

### **b. Phytothérapie anti-inflammatoire : cas du curcuma et de l'harpagophyton**

De nombreuses plantes sont connues pour leur effet anti-inflammatoire naturel. Parmi ces plantes, le curcuma et l'harpagophyton sont très souvent retrouvés dans les compléments alimentaires micronutritionnels en lien avec le bon fonctionnement articulaire.

Le curcuma, dont le nom scientifique est le *Curcuma longa*, est une plante connue depuis des siècles dans les médecines traditionnelles asiatiques, pour ses effets cholérétique et cholagogue. Plus récemment, ce sont ses effets anti-inflammatoires, anti-cancéreux et hypocholestérolémiants qui ont été mis en avant. La partie utilisée est la partie souterraine de la plante, à savoir le rhizome, qui sera ébouillanté, séché puis réduit en poudre pour permettre son utilisation. Cette poudre contient de nombreuses molécules antioxydantes et anti-inflammatoires, que l'on appelle les curcuminoïdes dont la principale représentante est la curcumine représentée sur la figure ci-dessous (156).

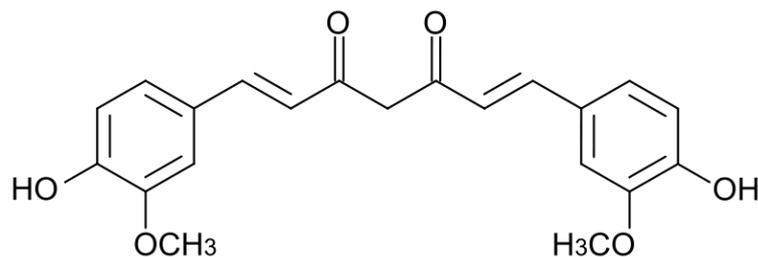


Figure 34. Structure chimique de la curcumine (156)

Pour les effets anti-inflammatoires, les études montrent une diminution de la quantité des médiateurs de l'inflammation, tel que l'IL-6 ou encore les prostaglandines (157). Cependant, la curcumine possède une absorption intestinale faible ce qui ne permet pas in vivo de reproduire les mêmes concentrations sanguines que dans les études. Pour pallier en partie à cela, il existe une autre molécule, la pipérine, présente dans le poivre, qui permet d'augmenter l'absorption de la curcumine. Il est à noter tout de même, que l'action de la pipérine ne se limite pas à la curcumine, car il agit en augmentant globalement la perméabilité intestinale. Sur un patient souffrant déjà d'hyperperméabilité intestinale, ce qui est fréquemment le cas chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, il ne semble alors pas si pertinent que ça d'utiliser la pipérine (158). La curcumine seule n'étant que peu absorbée, il semble que les effets obtenus soient alors relativement faibles. Récemment de nouvelles formes de curcumine sont apparues sur le marché des compléments alimentaires, à savoir les formes liposomales ou encore micro-encapsulées. Les laboratoires assurent une absorption optimale sans nécessité d'ajouter de la pipérine, mais il n'existe pas d'études indépendantes quant à leur efficacité véritable. Concernant les posologies, les doses journalières sont généralement situées entre 500 et 1000 mg par jour de

poudre de rhizome ou entre 200 à 400 mg d'extrait standardisé à 95% de curcumine. Il est également à noter que le curcuma sera strictement contre-indiqué chez les patients ayant une pathologie hépatique ou une obstruction de la vésicule biliaire du fait de ses propriétés cholérétique et cholagogue.

L'harpagophyton connu sous le nom d'*Harpagophytum procumbens* ou encore « griffe-du-diable », est également utilisé en phytothérapie dans la prise en charge des rhumatismes. Ce sont les racines secondaires qui contiennent différentes molécules telles que des harpagosides (de la famille des iridoïdes), de l'acide cinnamique et de l'harpagoquinone. Ces dernières ont la capacité d'inhiber la synthèse des leucotriènes et du thromboxane A2 pro-inflammatoire, ainsi que de bloquer l'activation du NFκB (159). Plusieurs études ont démontré son intérêt dans la réduction de la douleur arthrosique, mais rares sont celles qui se sont intéressées à son intérêt dans la polyarthrite rhumatoïde.

Une étude publiée en 2021 s'est intéressée à l'effet de l'association entre curcumine, harpagophyton et bromélaïne sur l'expression des gènes et protéines de l'inflammation. L'étude a été menée sur des cellules synoviales humaines stimulées par le LPS augmentant ainsi les taux d'interleukines pro-inflammatoires et de métalloprotéases, responsables du catabolisme cellulaire. Il en est ressorti qu'individuellement, seule la curcumine avait réussi à légèrement diminuer les effets du LPS. Mais il est intéressant de voir, que l'addition de ces trois composés, via une action synergique, ont réussi à inhiber de nombreux effets du LPS : baisse significative de l'expression des gènes inflammatoires (PGE2 et IL-6), des gènes cataboliques (MMP-3 et MMP-13) et de la douleur (NGF) (160).

Nous pouvons en conclure qu'il peut être intéressant de conseiller des synergies de plantes à action anti-inflammatoire, plutôt que d'en choisir une seule de manière isolée tout en veillant à éviter la présence de pipérine dans les compléments alimentaires contenant de la curcumine.

Nous avons vu dans cette partie que la micronutrition avait un champ d'action très vaste, et pouvait avoir un intérêt certain dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde et des maladies auto-immunes plus généralement. Utilisée à bon escient et accompagnée d'un professionnel de santé compétant dans ce domaine, la

micronutrition n'entraîne que peu de risque d'effet indésirable. L'unique frein sera le côté financier, étant donné que ces produits ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale.

### **III. Effets de l'alimentation sur l'évolution clinique de la polyarthrite rhumatoïde**

Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux différents régimes alimentaires qui ont pu être testés dans des études sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. De nombreux régimes alimentaires ont été étudiés en vue d'évaluer leur impact sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde, et de pouvoir ainsi donner des conseils nutritionnels aux patients. Ces études ont l'avantage d'être appréciées par les patients du fait de leur innocuité apparente, mais elles ont malheureusement souvent des défauts de méthodologie de par des effectifs faibles, et de nombreuses sorties en cours d'étude.

#### ***A. Effets des nutriments sur une pathologie auto-immune inflammatoire***

Les aliments vont interagir avec l'immunité selon différents mécanismes. Nous allons retrouver des actions directes comme indirectes.

Parmi les actions directes, nous pouvons citer les effets anti-inflammatoires et antioxydants. Nous avons déjà vu le cas des oméga-3 utilisés en micronutrition qui sont des précurseurs directs des éicosanoïdes pro ou anti-inflammatoires. Pour l'effet antioxydant, nous avons également évoqué l'effet des vitamines et molécules antioxydantes que l'on peut retrouver dans l'alimentation (vitamine A, C et E, zinc, sélénium, polyphénols...). Parmi les actions directes, nous retrouvons également les effets immunomodulateurs. Nous pouvons, par exemple, citer le thé vert qui contient de l'épigallocatechine-3-gallate responsable d'une stimulation dose-dépendante des LT régulateurs (161). Nous pouvons également évoquer la vitamine D dont l'effet positif sur la régulation du système immunitaire et sur la prévention des désordres immunitaires, qu'ils soient d'origine infectieux ou auto-immunitaire, a été démontré à de nombreuses reprises (162).

A l'inverse, d'autres substances peuvent entraîner des effets délétères sur la réponse immunitaire, tel que le sel. Ce lien est d'autant plus vrai que la consommation excessive de sel est associée au tabac (163,164). De nombreux effets potentiellement toxiques sont également apportés via l'alimentation, de par des contaminations bactériennes ou fongiques, et via de nombreuses substances telles que les pesticides, les métaux lourds, les perturbateurs endocriniens, les antibiotiques et les additifs alimentaires. Les conséquences de ces contaminations ne sont pas encore toutes connues et sont sûrement sous-estimées.

Il existe ensuite des interactions indirectes via l'effet de l'alimentation sur le microbiote intestinal. En effet, il est aujourd'hui acquis dans la communauté scientifique, que ce microbiote exerce une régulation certaine sur notre immunité dès le plus jeune âge. Nous avons vu que la flore stimule constamment nos cellules immunitaires aboutissant à différentes conséquences (165) :

- un effet anti-inflammatoire par induction d'IL-10 et TGF $\beta$  aboutissant à l'activation des Treg ;
- un effet protecteur sur la barrière intestinale via une synthèse accrue de mucus et d'IgA, ainsi qu'un renforcement de la cohésion transépithéliale des entérocytes ;
- une synthèse de bactériocines, qui par interaction avec les cellules épithéliales intestinale, va aboutir à une synthèse de défensines.

Tous ces effets sont connus pour être produits par les bifidobactéries et les lactobacilles. Selon une étude, il semblerait que l'absence de ce mécanisme pourrait être impliquée dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde comme elle l'est pour la maladie de Crohn (166).

A l'inverse, nous avons également vu dans la première partie que certains germes, tels que *Porphyromonas gingivalis* (présent dans la flore buccale), ou *Prevotella copri* (présent dans la flore intestinale), peuvent être pro-inflammatoires s'ils sont présents en quantité excessive.

L'alimentation, quant à elle, peut avoir une influence importante sur la qualité de ce microbiote. La première influence concerne l'apport d'aliments prébiotiques permettant la prolifération de notre flore immunorégulatrice, ainsi que des aliments probiotiques sources de bactéries régulatrices, telles que des bifidobactéries. Enfin, de manière

plus anecdotique, l'alimentation peut engendrer des transferts de gènes microbiens. Cela a déjà été démontré dans la population japonaise, avec le transfert d'une enzyme produite par une bactérie, capable de digérer une algue utilisée pour la préparation des sushis. Cette bactérie colonise cette algue et est absorbée par les japonais depuis des siècles. Aujourd'hui, cette enzyme n'est retrouvée que dans le microbiote digestif des japonais (167).

Il apparaît évident que l'alimentation peut avoir un rôle dans l'état inflammatoire de bas grade. De multiples études se sont intéressées à l'effet de diverses interventions diététiques sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. Plusieurs techniques ont été étudiées, avec des stratégies d'addition ou d'éviction d'un aliment ou d'une catégorie d'aliment, ou encore la mise en place d'un régime alimentaire particulier.

## ***B. Interventions diététiques dans la polyarthrite rhumatoïde : stratégies d'évictions ou d'additions***

### ***1. Le sel***

Le sel est un condiment souvent incriminé dans de nombreuses pathologies, notamment cardio-vasculaires. Les maladies auto-immunes ne font pas exception à la règle, puisqu'il a été mis en évidence ces dernières années une interaction entre le sel et le système immunitaire. En effet, en milieu hypertonique, il a été montré que les cellules de l'immunité innée et adaptative deviennent plus fortement inflammatoires : les cytokines pro-inflammatoires libérées par les cellules de l'immunité innée augmentent, polarisant ainsi les LT vers une réponse Th17 et inhibant les Treg, comme nous pouvons le voir sur le schéma ci-dessous (164). Ce mécanisme peut donc contribuer à l'entretien de l'inflammation.

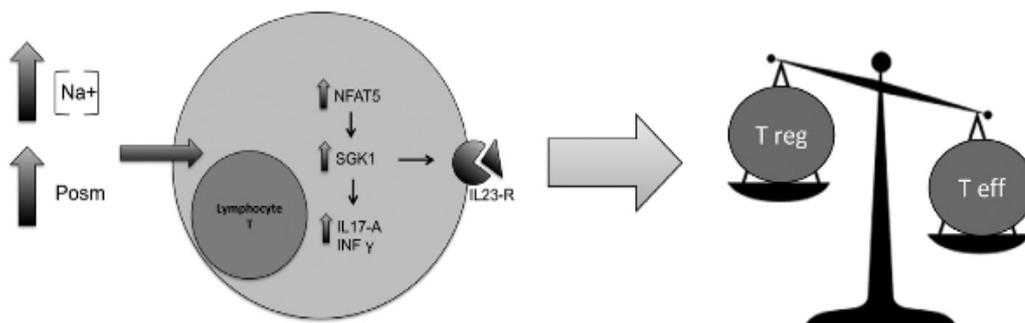


Figure 35. Effet du NaCl sur le LT et la balance Treg/T effecteurs (Th1 et Th17) (164)

De multiples études ont été menées pour connaître l'incidence d'un régime hypersodé sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. Une étude suédoise a comparé les habitudes alimentaires et l'apport en sel de 386 patients. Il en est ressorti que les patients fumeurs ayant l'apport sodé le plus important, avaient effectivement un risque accru de développer des signes cliniques d'une polyarthrite rhumatoïde (168). Une autre étude espagnole quant à elle, a mis en évidence qu'une consommation de Na<sup>+</sup> supérieure à 4,55g par jour (correspondant à 11,375 g de sel par jour), était bien corrélée à une augmentation du risque de développer une polyarthrite rhumatoïde, même chez des patients non-fumeurs. Ce risque reste d'autant plus important que le patient est fumeur (169). D'après l'ANSES, la consommation moyenne de sel en 2016 selon l'étude INCA, était de 9 g/j chez les hommes et 7 g/j chez les femmes (170). Par comparaison, l'OMS recommande une consommation de 5 à 6 grammes par jour.

Il reste encore une forte proportion de patients consommant plus de 10g de sel par jour, donc prendre en compte cette consommation est important à aborder lors des entretiens avec les patients. Réduire sa consommation de sel est dans tous les cas toujours une bonne chose à préconiser, ne serait-ce que pour réduire les risques cardio-vasculaires. Nous pouvons alors conseiller aux patients de limiter la consommation de charcuteries et produits industriels souvent très salés. Dans la table Ciqual (outil développé par l'ANSES) nous pouvons trouver la liste des aliments les plus salés dont l'utilisation doit être occasionnelle : les cubes pour bouillons, la sauce soja et ses dérivés (miso...), les poissons séchés et salés (morue, anchois...), la sauce teriyaki, la charcuterie, les œufs de poissons et le poisson fumé. Il est également recommandé de ne pas saler un plat avant de l'avoir goûté, et d'utiliser plutôt le sel lors de la cuisson mais de ne jamais amener la salière à table.

## 2. L'alcool

De nombreuses études ont été réalisées pour mettre en évidence l'incidence de l'alcool sur le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde. Toutes les études sont unanimes et montrent qu'une consommation modérée d'alcool était négativement associée au risque de développer une polyarthrite rhumatoïde avec une réduction d'environ 30% à 50% des risques selon les études. En revanche, tous les alcools n'ont pas été testés. C'est le vin qui a été utilisé dans les études avec pour quantité 5g à 9,9g d'alcool par jour, ce qui équivaut à un demi à un verre de vin de 12 cl par jour

(171). L'étude CAROCA quant à elle a étudié les différents facteurs de risques associés à la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde ACPA positive, et il en est ressorti que l'alcool consommé modérément y était négativement associé (172). On a donc un effet positif du vin pour une consommation d'un verre par jour, dû à ses effets antioxydants du fait de sa teneur en polyphénols (resvératrol), bien connu pour avoir un effet positif sur la santé en général.

### 3. Café et thé

Dans la revue littéraire, nous pouvons retrouver de nombreuses études réalisées sur le lien entre café et polyarthrite rhumatoïde. Une étude danoise a montré qu'une consommation importante de café (au moins 4 tasses de café par jour), était associée positivement au risque de développer une polyarthrite rhumatoïde ACPA positif, chez des patients porteurs de l'épitope partagé (173). En 2014, une méta-analyse retrouvait également un lien entre consommation importante de café et risque de développer une polyarthrite rhumatoïde FR positive. En revanche, aucun lien dans cette étude n'est retrouvé avec la consommation de décaféiné ainsi que pour des consommations modérée d'une à deux tasses de café par jour (174). Pour la consommation de décaféiné une autre étude indique des résultats contraires à la méta-analyse avec des résultats similaires à ceux obtenus avec du café contenant de la caféine (175). Il semble donc inutile d'éliminer le café de l'alimentation d'un patient si sa consommation est raisonnée, d'autant plus que les études ne donnent pas d'information quant à l'effet du café sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde mais seulement sur le risque d'en développer une. Sur un patient déjà diagnostiqué, il peut sembler pertinent de lui conseiller de limiter sa consommation à deux tasses par jour, ne serai-ce que pour les effets indésirables de la caféine (nervosité, l'anxiété, l'insomnie, l'irritation de l'estomac...), mais sans effet positif certain sur l'activité de sa maladie.

A l'inverse la consommation de thé, à raison de trois tasses par jour, entrainerait une diminution du risque de développer une polyarthrite rhumatoïde, en lien avec ses molécules antioxydantes (catéchines) (175).

#### 4. Crucifères

C'est une famille d'aliment regroupant les choux (brocolis, choux fleurs, choux frisés, choux de Bruxelles, choux romanesco, choux rouge et blanc...). Ce sont des aliments particulièrement étudiés dans le domaine de la santé, pour leurs effets anti-cancéreux en lien avec leur concentration en sulforaphane. Cette molécule est un antioxydant de la famille des isothiocyanates très étudié en oncologie. Plus récemment des effets anti-inflammatoires dans la polyarthrite rhumatoïde, et les maladies auto-immunes en général, ont été mises en évidence. En effet, le sulforaphane a la capacité in vitro, de réduire l'expression de différents facteurs de transcriptions tels que le Nf-kB et des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1. Il est également capable d'augmenter l'expression de différentes enzymes cytoprotectrices par les synoviocytes, ainsi que d'entraîner l'activation des LT régulateurs (176). Une autre étude a montré que les crucifères étaient le groupe de légume pour lequel l'association négative entre consommation de légumes et risque de développer une polyarthrite rhumatoïde, était la plus importante (177). Pour toutes ses raisons, les crucifères semblent être une catégorie d'aliments à privilégier chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde.

#### 5. Poissons et oméga-3

De nombreuses études sur les populations consommant beaucoup de poissons au quotidien, comme les Eskimos du Groenland, les japonais ruraux ou encore les Inuits, montrent que ces populations sont moins exposées aux maladies inflammatoires auto-immunes en comparaison aux populations occidentales, et ce en dépit d'une prévalence importante du HLA-DR4 (178). Différentes études américaines, ou scandinaves, montrent des OR inférieurs à 1 de développer une polyarthrite rhumatoïde en cas de consommation hebdomadaire de poissons (un OR inférieur à 1 signifie que le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde est moins important en cas de consommation de poissons, et ce à plus forte raison que l'OR est le plus faible). Il est important de noter que l'OR diminue d'autant plus que la consommation hebdomadaire est importante (179). Toutes ces données peuvent être attribuées à la présence d'acides gras polyinsaturés que sont les oméga-3 et à leur effets anti-inflammatoires naturels que nous avons abordés dans la partie précédente.

Il est alors important de préconiser aux patients d'intégrer 2 à 3 fois par semaine du poisson dans son alimentation, en essayant de varier au maximum entre poissons maigres et poissons gras (plus pollués mais plus concentrés en oméga-3). Il est également possible de mettre en place une supplémentation en oméga-3 par des compléments alimentaires, d'autant plus que la population française possède un ratio oméga-3/oméga-6 déséquilibré proche de 10 (contre un ratio recommandé à 4). Il est alors plus facile de rééquilibrer cette balance en apportant une source externe d'oméga-3 purs, en plus de tous les conseils alimentaires déjà cités dans la partie précédente.

Tableau 9. Recommandations sur les classes d'aliments étudiées

Aliments	Recommandations
<b>Sel</b>	<i>Recommandation : 5 à 6 g/jour.</i> Limiter au maximum les aliments très salés (charcuteries, produits industriels). Ne saler qu'après avoir goûté son plat. Ne pas habituer les enfants à manger trop salé.
<b>Alcool</b>	<i>Recommandation : 1 verre de vin (environ 12 cl) par jour.</i> Au-delà, pas d'effet positif sur la PR et effet négatif sur la santé en général.
<b>Café</b>	<i>Recommandation : se limiter à 2 tasses de café par jour le plus tôt possible dans la journée.</i> Eviter le café après le déjeuner.
<b>Thé</b>	<i>Recommandation : 2 à 3 tasses par jour</i> pour un effet positif sur la polyarthrite rhumatoïde. Le soir, préférer une tisane en raison de l'effet excitant de la théine.
<b>Crucifères</b>	<i>Recommandation : à volonté,</i> selon tolérance digestive.
<b>Poissons</b>	<i>Recommandation : 2 à 3 fois par semaine,</i> en alternant poissons blancs et poissons gras.

### ***C. Interventions diététiques dans la polyarthrite rhumatoïde : mise en place de régimes alimentaires spécifiques***

#### ***1. Le régime méditerranéen***

Le régime méditerranéen est sûrement l'un des plus connus lorsqu'il est question de santé, en particulier sous le nom de « régime crétois ». Il se caractérise par :

- une richesse et une diversité en fruits, légumes, légumineuses, céréales ;
- la présence d'huile d'olive et de nombreuses épices et herbes aromatiques ;

- une consommation régulière de poisson et de crustacés et fruits de mer ;
- une consommation raisonnable de viande blanche, d'œufs, de vin et de produits laitiers (hors lait de vache) ;
- une consommation occasionnelle voire nulle de viande rouge, charcuteries et produits industriels.

La diversité alimentaire, la richesse en antioxydants, vitamines et minéraux, ainsi que le faible apport en acide gras saturés et en mauvais sucres, sont les points phares de ce régime. C'est toutes ces particularités qui en font un régime de référence lorsque l'on cherche à pratiquer une alimentation équilibrée (180). Les avantages de ce régime est qu'il n'entraîne aucune carence et peut être conseillé à la quasi-totalité des patients.

Différentes études ont été menées sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde afin de constater si ce régime pouvait avoir des effets cliniques positifs dans le quotidien des patients. Une étude de 2007 menée sur 130 patients a montré des effets positifs dès 6 semaines sur la raideur matinale, la diminution de la douleur perçue par le patient, ainsi qu'une amélioration globale de la qualité de vie du patient (181). En revanche, les marqueurs biologiques de l'inflammation n'ont pas été modifiés. Différentes études basées sur la même méthodologie obtiennent des conclusions similaires, en montrant un effet bénéfique de ce régime sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde (182). Plus intéressant encore, une récente étude de 2021 menée sur des femmes, a montré que la pratique du régime méditerranéen pourrait diminuer le risque de déclencher une polyarthrite rhumatoïde chez des patientes à risques, y compris chez les fumeuses (183).

Au vu des nombreuses études menées sur ce régime, il semble pertinent et sans risque d'orienter nos patients vers ce type de régime alimentaire, dont le bénéfice est également reconnu dans d'autres pathologies notamment cardio-vasculaires.

## 2. Le régime végétalien / végétarien

Le régime végétalien est un régime alimentaire assez restrictif, qui exclue toutes les sources alimentaires animales (viande, poisson, œufs, produits laitiers, crustacés), à la différence du régime végétarien qui conserve la consommation d'œufs et de produits

laitiers. Dans ces régimes les protéines sont puisées dans les légumineuses, les céréales et les oléagineux. Le régime végétalien expose à de nombreuses carences, notamment en cas de méconnaissance dans le domaine de la nutrition : il y a un risque de consommation insuffisante en protéines ainsi que des risques de carences en fer, en calcium, en zinc, en iode, en oméga 3 et en vitamine B12. Il ne devra en aucun cas être conseillé chez des enfants et adolescents pour éviter un retard de croissance, chez la femme enceinte pour qui les carences pourraient être préjudiciables pour le fœtus, et chez les personnes âgées qui ont besoin d'un apport en protéines et en calcium convenable (180).

Plusieurs études se sont penchées sur les effets de ce régime sur la polyarthrite rhumatoïde. Une première étude menée sur seulement 24 patients mettant en œuvre un régime végétalien sur 4 semaines a montré une diminution de la CRP de 16%, une diminution du FR de 10% ainsi qu'une perte de poids bénéfique à la pathologie. Globalement, l'étude montre une diminution de tous les signes cliniques, sauf le déverrouillage matinal (184). Une étude similaire menée sur un régime végétarien obtenait les mêmes résultats.

D'autres études sont menées en commençant par un jeûne à la suite duquel le régime végétalien est instauré. C'est le cas de l'étude de Kjeldsen-Kragh *et al.* dont le régime végétalien a été suivi pendant 3,5 mois, suite auquel une ré-introduction progressive des aliments a été faite, avec éviction totale de ce dernier si les symptômes de l'arthrite reprenaient. Il s'est avéré qu'au bout d'un an, le groupe de patient ayant eu recourt à ce régime alimentaire montrait une diminution des douleurs articulaires, ainsi que des paramètres biologiques inflammatoires (VS et CRP) (177). On peut donc voir que l'alimentation peut effectivement avoir une incidence sur l'inflammation basale.

Malgré ces résultats encourageants, il n'est pas recommandé de promouvoir ce régime au vu des risques évident de carences alimentaires, surtout chez des populations de patients relativement âgées ayant des risques de fonte musculaire ou d'ostéoporose. De plus, nous avons vu qu'il était important de consommer du poisson pour satisfaire nos besoins en oméga-3, il n'est alors pas pertinent de retirer cette catégorie d'aliment de l'alimentation. Il peut toutefois s'avérer bénéfique de conseiller aux patients de mettre en place un ou deux jours « végétariens » dans leur semaine, afin de diminuer l'apport en acides gras saturés et d'augmenter leurs apports en végétaux. Cela leur permet de s'assurer de consommer suffisamment de fibre,

permettant ainsi d'entretenir leur microbiote intestinal afin, de préserver une muqueuse intestinale saine.

### 3. Le régime d'exclusion ou régime « hypotoxique »

Le principe de ce régime consiste à éliminer des groupes d'aliments puis à les réintroduire en fonction de la tolérance. En cas d'apparition de symptômes, le groupe alimentaire sera définitivement éliminé de l'alimentation du patient. Le plus connu des régimes d'exclusion est celui du Dr Seignalet qui promeut un régime dit « hypotoxique » (165). Il élimine alors les groupes d'alimentaires reconnus pour être porteurs d'antigènes alimentaires pouvant interagir avec le système immunitaire, et selon lui, pouvant jouer un rôle dans la mise en place du conflit immunitaire et dans le maintien d'une inflammation. En 1995, il publie « L'alimentation ou la troisième médecine » dans lequel il explique tous les fondements de son régime : des bases de la génétique au fonctionnement du système digestif, de l'évolution de notre alimentation de la préhistoire à aujourd'hui, ainsi que tous les résultats obtenus suite à la mise en place de son régime au cours de sa carrière médicale, sur des patients atteints de maladies auto-immunes. Le nombre de ses patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde et effectuant le régime hypotoxique depuis plus d'un an (et jusqu'à treize ans pour certains), s'élève à 297. Le but de son régime est d'exclure les aliments qu'il juge dangereux, qui ont été introduit depuis le début de la civilisation de l'homme. Les principes de bases sont énumérés dans le tableau ci-dessous (185). En plus de ce régime, le Dr Seignalet conseiller également l'arrêt du tabac, le pratique d'une activité sportive, la réduction du stress quotidien ainsi que la prise de probiotiques au moins 3 mois au début du régime afin de renforcer la flore intestinale.

Tableau 10. Principes du régime hypotoxique du Dr Seignalet (185)

<b>A éviter</b>	<b>A promouvoir</b>
Exclusion des laits animaux de toutes origines et de leur dérivés	
Exclusion des céréales mutées, notamment le blé et le maïs	Le riz, le sarrasin et le sésame sont autorisés car n'ont pas subi de modification génétique au cours des temps et qu'ils sont très bien tolérés

Exclusion des produits cuits à haute température produisant de nombreuses molécules mutagènes tels que les molécules de Maillard et isomères.	Le maximum autorisé, pour éviter la formation de molécules chimiques n'existant pas à l'état naturel et dont les conséquences peuvent être délétères (exemple des huiles riches en acide gras insaturés formant des acide gras <i>trans</i> très mauvais pour la santé), est une cuisson à 110°C. On privilégiera alors des cuissons douces à la vapeur, à l'étouffée, bouillie...
Exclusion des huiles raffinées	Préférer les huiles vierges de première pression à froid et consommées crues !
Limiter les produits pollués autant que faire se peut	Eviter les produits industriels hyper-transformés et préférer les fruits, légumes et produits animaux bio.

Dans son livre, le Dr Seignalet souligne bien que le rôle de l'alimentation dans la polyarthrite rhumatoïde n'a sûrement pas d'action directe, mais plutôt indirecte via une modification de la flore bactérienne, une agression de la muqueuse intestinale entraînant une hyperperméabilité intestinale, permettant la prolifération et le passage dans le sang puis dans la synoviale de fragments ou antigènes bactériens. Cette théorie rejoint globalement ce que nous avons pu voir dans la première partie.

Concernant les résultats obtenus sur ses 297 patients on retrouve :

- 56 patients (19%) qui n'ont pas vu d'amélioration dans leur pathologie ;
- 6 patients (2%) qui ont vu une amélioration modeste de leurs symptômes mais sans amélioration des paramètres biologiques ;
- 235 patients (79%) qui ont eu une amélioration nette de leur maladie :
  - 104 d'entre eux ont une amélioration clinique très importante, ainsi qu'une amélioration de leur VS avec seulement quelques crises brèves lors de stress important dans leur quotidien ;
  - 131 d'entre eux sont considérés en rémission totale, avec une VS redevenue normale et une disparition du FR, sans aucune rechute durant le régime (entre 1 ans et 11 ans selon les patients).

Il est à noter que l'arrêt du régime hypotoxique conduit systématiquement à la rechute de la maladie, et qu'une pratique non totale du régime ne donne pas les résultats attendus (186).

Le Dr Kousmine a également testé un régime hypotoxique précédé d'un jeûne de 4 semaines et accompagné d'une prise de compléments alimentaires. Les résultats obtenus sont similaires à ceux du Dr Seignalet (165).

La limite de toutes ces données est qu'il n'existe pas d'études scientifiques de qualité permettant d'affirmer la véracité des résultats. Les travaux effectués sont basés sur des expériences individuelles, qu'ont mené des médecins sur leur patientèle. Cela ne peut faire office de recommandation générale. Il existe cependant de nombreux livres permettant d'appliquer le régime hypotoxique au quotidien (le livre du Dr Seignalet cité faisant davantage office d'encyclopédie que de livre destiné au grand public), et beaucoup de patients sont tentés de se lancer dans ce régime. Notre travail est alors d'en discuter avec eux, de voir s'ils en ont bien compris les principes, et de veiller à ne pas créer de carences (proposer une supplémentation vitaminique le cas échéant ainsi que la prise de probiotiques). Si le régime est bien suivi et bien structuré, il ne semble pas faire risquer au patient un quelconque danger.

#### **IV. Avis des autorités compétentes sur la place de la diététique dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde**

##### ***A. Avis de la HAS***

La HAS a publié en Mars 2007 une synthèse de recommandations professionnelles concernant les aspects thérapeutiques hors médicaments en lien avec la polyarthrite rhumatoïde. Parmi ces aspects figure la diététique. La HAS s'est appuyée sur plusieurs méta-analyses dont la méthodologie est validée. Parmi les méta-analyses retenue, voici quels en sont les résultats :

- la supplémentation en oméga-3 peuvent diminuer les besoins en anti-inflammatoires non stéroïdiens ou en corticoïdes ; ils peuvent avoir un effet positif sur l'activité de la maladie en diminuant la douleur et le temps de déverrouillage matinal (certaines études ne retrouvent pas cependant ces effets cliniques) ;
- le jeûne suivi d'un régime végétarien, entraînent une amélioration de l'intensité de la douleur jugée selon une échelle visuelle analogique, dès 3 mois de régime.

La limite de ces résultats est que le taux de perdu de vue atteint les 50% dans cette étude, le régime étant très contraignant. Il est donc délicat d'interpréter les résultats ;

- le régime méditerranéen montre, dès 3 mois d'application, une amélioration du DAS 28, des capacités fonctionnelles ainsi que de la qualité de vie pour des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis plus de 2 ans ;
- la consommation d'huile d'olive, de poissons gras et d'antioxydants (fruits et légumes), apparaissent comme des facteurs protecteurs quant au risque de déclarer une polyarthrite rhumatoïde ;
- à l'inverse, une concentration sanguine faible en antioxydants apparaît comme un facteur de risque (187).

La HAS conclue qu'il n'existe pas de consensus concernant tous les types de suppléments ou de régimes, et que de ce fait, aucun régime alimentaire n'est recommandé. Cependant, des mesures diététiques dans le but de corriger des carences avérées (sur bilan biologique), ou de corriger des comorbidités (surcharge pondérale, pathologie cardio-vasculaire, ostéoporose, diabète...) sont nécessaires et doivent être mises en place, d'autant plus que certaines comorbidités peuvent être iatrogènes si un traitement par corticoïde est mis en place.

### ***B. Recommandations de la Société Française de Rhumatologie***

En 2021, c'est la SFR qui a publié ses recommandations sur la diététique des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Ces dernières se basent sur l'analyse de la littérature, et ont été réalisées par un groupe de travail composé de 12 experts rhumatologues, 3 médecins nutritionnistes, 1 médecin interniste, 1 diététicienne et 3 représentants d'associations de patients. Il ressort de ce document 8 principes généraux et 9 recommandations.

Les principes généraux précisent bien que la nutrition est un complément dans la prise en charge du patient, mais ne doit pas se substituer au traitement médicamenteux mis en place. Il est également important lors de conseils nutritionnels de prendre en compte tous les effets extra-articulaires potentiels (par exemple régime végétalien et manque de calcium pouvant entraîner une ostéoporose), ainsi que le contexte socio-

économique et culturel du patient. Enfin, une des recommandations primordiales, est que tout conseil nutritionnel est indissociable du rappel de l'importance de pratiquer une activité physique adaptée.

Les recommandations diététiques sont synthétisées dans le tableau ci-dessous (188).

Tableau 11. Recommandations diététiques de la SFR (188)

<b>Recommandations</b>	<b>Remarques</b>
Les patients en surpoids ou en situation d'obésité doivent être accompagnés pour une perte de poids.	Nous avons vu que l'obésité était un facteur favorisant l'inflammation et augmentant les contraintes mécaniques sur les articulations. Toute perte de poids sera donc bénéfique, ainsi que pour l'aspect cardio-métabolique et psychologique.
Le régime sans gluten ne doit pas être proposé en l'absence de maladie coeliaque.	Les études ne montrent aucun bénéfice sur l'activité de la maladie, d'autant plus que la moitié des effectifs abandonnent l'étude du fait des contraintes et du coût de ce régime alimentaire.
Le jeûne ou le régime végétalien ne doivent pas être proposés dans le but de contrôler l'activité des rhumatismes.	Pas d'effets positifs significatifs sur l'activité de la maladie et carences possibles.
L'éviction des produits laitiers n'est pas nécessaire.	S'il n'existe pas d'allergie aux protéines de lait, ni de déficit en lactase, il n'y a aucune contre-indication à l'ingestion de produits laitiers, qui ne semblent pas provoquer de rhumatismes, même après ré-introduction suite à une phase de jeûne. De plus, les produits laitiers sont la principale source en calcium. Celui-ci est primordial dans le maintien d'un bon capital osseux notamment sur des populations majoritairement féminines et ménopausées à risque élevé d'ostéoporose.
Une supplémentation en oméga-3 supérieure à 2g/jour peut être proposée à visée symptomatique.	Cela rejoint les recommandations de la HAS et toutes les conclusions des études que nous avons pu voir jusqu'alors.
Une alimentation de type méditerranéenne peut être proposée en raison de ses effets symptomatiques articulaires mais aussi cardio-vasculaires.	Le régime méditerranéen est le seul qui fait l'unanimité quant à ses bénéfices. Il est donc possible de le conseiller sans risquer des carences.

<p>Pas d'indication à proposer une supplémentation vitaminique ou en oligoéléments.</p>	<p>Cette recommandation est valable sous réserve d'un régime alimentaire équilibré et d'absence de carences. Si une carence est objectivée par un bilan biologique, une supplémentation pourra alors être mise en place.</p>
<p>Les probiotiques ne sont pour le moment pas conseillés pour contrôler l'activité du rhumatisme au vu de données hétérogènes et insuffisantes.</p>	<p>Les données retenues par la SFR sont très hétérogènes (certaines études montrent une amélioration du DAS de 82% alors que d'autres ne montrent aucun effets bénéfiques). Cela provient du fait que les études sont réalisées sur différentes souches de probiotiques. C'est une discipline assez récente qui nécessite davantage de recherches afin de donner des directives précises. Cependant, l'effet des probiotiques sur le maintien d'une bonne flore digestive est certain et les patients ne risquent rien à avoir recourt à une cure de probiotiques.</p>
<p>Certaines supplémentations en phytothérapie pourraient avoir un effet bénéfique mais les données sont trop limitées pour les proposer en pratique courante.</p>	<p>Les études sont pour le moment de qualité insuffisante pour être citées dans les recommandations.</p>

Si on compare avec l'avis de la HAS, on retrouve à nouveau les oméga-3 et le régime méditerranéen comme recommandations validées. Dans le cas d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde qui se plaint de troubles digestifs, nous pourrions alors envisager de conseiller des probiotiques associés à de la glutamine afin de cicatriser la muqueuse intestinale.

### **PARTIE 3. APPLICATION A L'OFFICINE**

La nutrition est un sujet souvent abordé au comptoir, autant part patient que part le pharmacien, notamment lorsqu'un patient est atteint d'une maladie chronique. En effet, le pharmacien est le professionnel de santé qu'ils verront le plus fréquemment dans leur parcours de soin, et qu'ils peuvent venir voir à tout moment sans rendez-vous. Il est alors essentiel d'avoir une réponse à apporter à un patient nous questionnant sur le sujet de l'alimentation, mais également de pouvoir l'aider dans sa démarche. Changer de régime alimentaire n'est pas chose aisée, car cela demande de bien connaître le régime que l'on souhaite mettre en place, ainsi que de changer toute son organisation et ses habitudes. Le patient doit également parler de son changement d'alimentation avec son entourage, ce qui n'est pas toujours bien accueilli par les proches.

Le but du pharmacien sera alors de veiller à ce que le patient comprenne son nouveau régime, et de lui fournir les clés pour faciliter sa mise en place. Pour cela, rien de mieux que de donner au patient un « guide patient » sur un support papier, qu'il pourra alors s'approprier à sa convenance.

Dans le cas d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde qui vient nous voir à l'officine, il est intéressant d'aborder avec lui la question de la diététique. Si le thème est amené par le patient, ou si l'on voit qu'il est intéressé par le sujet, nous pouvons alors lui conseiller de mettre en place une alimentation type « méditerranéenne » pour toutes les raisons que nous avons vu précédemment. Il sera important de faire comprendre au patient que ce type d'alimentation n'est pas un « régime » au sens restrictif du terme, mais bien un changement de mode alimentaire viable sur le long terme. Nous pouvons également lui proposer de fixer un rendez-vous pour effectuer un entretien personnel, où nous pourrions prendre le temps de bien expliquer en quoi consiste ce nouveau régime alimentaire. Cet entretien sera également l'occasion d'aborder les différents types de supplémentation qui pourraient être intéressantes à mettre en place dans le cadre de sa pathologie.

## A. Conseiller le régime méditerranéen

Nous allons détailler dans cette partie le « Guide patient » qui a pour but d'éduquer et d'accompagner le patient dans la mise en place d'une alimentation méditerranéenne. L'objectif est qu'il puisse devenir autonome dans la confection de ses assiettes saines et équilibrées. Le guide sera explicité et remis au patient lors de l'entretien à l'officine. Dans la première page ci-dessous, on retrouve les grands principes de l'alimentation méditerranéenne en 6 points, accompagnés d'une pyramide illustrant ces points. Les différents principes développent la place à accorder dans la semaine des différentes catégories d'aliments : les fruits et légumes, les céréales et légumineuses, l'huile d'olive, les protéines animales, les produits laitiers et l'alcool.



Figure 36. Page 1 du "Guide patient"

La deuxième page ci-dessous consiste en 10 conseils essentiels permettant au patient de s'approprier le guide et cette nouvelle alimentation. Ces conseils sont essentiels à la bonne utilisation du plan alimentaire proposé à la page 5 ci-dessous.

## *Conseils pour réussir son changement de régime alimentaire*



• **N°1** : tous les fruits / légumes / légumineuses / céréales / viandes / poissons présents dans le plan alimentaire sont **AU CHOIX**. Pour vous aider à choisir, vous trouverez plus loin dans le guide **des listes d'aliments** (non exhaustives) pour chacune des catégories citées.

• **N°2** : les grammages donnés sont présents à titre **INDICATIF**. Le but n'est pas de se mettre à peser systématiquement ses repas mais d'avoir **une idée de ce que représente une portion idéale**. Une fois les portions connues, il sera possible de remplir ses assiettes "à vu d'oeil". A noter que les grammages valent pour **l'aliment cru**.



• **N°3** : **l'huile d'olive** n'est pas mentionnée dans le plan alimentaire, car elle est présente partout que ça soit pour assaisonner une salade ou bien pour la cuisson. Elle peut être alternée avec une autre huile végétale comme l'huile de colza, riche en oméga-3 (sauf pour la cuisson!).

• **N°4** : pour **les laitages**, comme nous l'avons vu dans les grands principes de l'alimentation méditerranéenne, le choix doit être fait entre un **laitage végétal ou un laitage à base de lait de chèvre ou de brebis**. Le lait de vache est proscrit dans cette alimentation.



• **N°5** : **les épices et herbes aromatiques** ne sont pas mentionnées mais doivent être ajoutées **à tous les repas** selon les goûts et les envies et doivent être variées au maximum sur la semaine.

• **N°6** : **le sel doit être limité au maximum**. Une pincée suffira pour relever chaque plat.



• **N°7** : **un verre de vin rouge** peut être ajouté **une fois par jour**, au repas du midi ou du soir selon les préférences.

• **N°8** : **la collation**. Elle n'est **pas obligatoire ou peut être décalée** à un autre moment de la journée selon les besoins. Par exemple, si les horaires de travail sont de 7h à 15h, il est possible de prendre sa collation en milieu de matinée. N'oubliez pas d'être flexible dans votre alimentation et de faire selon vos contraintes et obligations de vie !



• **N°9** : **l'hydratation**. On recommande **1,5 à 2L d'eau par jour** (l'eau utilisée pour le thé ou les tisanes compte). Dans l'idéal, l'eau doit être consommée **en dehors des repas**, avec un maximum d'un verre par repas, pour ne pas trop diluer les sucs gastriques et entacher la digestion.

Figure 37. Page 2 du "Guide patient"

## *Exemple d'une semaine de régime méditerranéen*

Repas	LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENDREDI	SAMEDI	DIMANCHE
<i>Petit-déjeuner</i>	café ou thé + 3 tranches de pain complet avec du fromage frais + 1 fruit	café ou thé + 3 tranches de pain complet avec du jambon de volaille + 125g de compote	café ou thé + muesli fait maison (flocon d'avoine + amande / noisette + lait végétal + 1 fruit)	café ou thé + 3 tranches de pain complet avec un beurre d'oléagineux + 1 yaourt au lait de chèvre avec 1 c-à-c de miel	café ou thé + pancakes fait maison topping au choix (beurre d'oléagineux / fruit / fromage frais)	café ou thé + 3 tranches de pain complet + 2 ou 3 oeufs brouillés + 1 fruit	café ou thé + muesli fait maison (flocon d'avoine + amande / noisette + lait végétal + 1 fruit)
<i>Déjeuner</i>	150g de poisson blanc + 200g de légumes + 2 tranches de pain complet + 1 fruit	150g de volaille + 80g de céréales + 200g de légumes + 1 laitage	3 à 4 oeufs + 200g de légumes (ex : oeufs brouillés avec piperade) + 2 tranches de pain complet avec du fromage frais	150g de poisson gras + 80g de céréales + 200g de légumes + 1 fruit	salade (2/3 crudités + fromage) + 150 de crevettes + 80g de céréales	150g de viande rouge + 200g de légumes verts + 2 tranches de pain complet + 1 fruit	Grosse salade (céréales + légumineuse + fromage + crudités) (ex : riz + lentilles + féta + tomate) + 1 fruit
<i>Collation</i>	1 poignet d'oléagineux + 1 fruit <i>OU</i> 1 tartine de fromage frais + 1 compote	1 poignet d'oléagineux + 1 fruit <i>OU</i> 1 tartine de fromage frais + 1 compote	1 poignet d'oléagineux + 1 fruit <i>OU</i> 1 tartine de fromage frais + 1 compote	1 poignet d'oléagineux + 1 fruit <i>OU</i> 1 tartine de fromage frais + 1 compote	1 poignet d'oléagineux + 1 fruit <i>OU</i> 1 tartine de fromage frais + 1 compote	1 poignet d'oléagineux + 1 fruit <i>OU</i> 1 tartine de fromage frais + 1 compote	1 poignet d'oléagineux + 1 fruit <i>OU</i> 1 tartine de fromage frais + 1 compote
<i>Dîner</i>	200 ml de gaspacho + salade de légumineuses + 2 tranches de pain complet avec fromage frais	Crudités en vinaigrette + coucous (semoule + 2/3 légumes + 150g de viande au choix) + 1 fruit	200 ml de gaspacho + 150g de poisson blanc + 80g de céréales + 1 fruit	Grosse salade (céréales + légumineuse + fromage + crudités) (ex : riz + lentilles + féta + tomate) + 125g de compote	150g de viande blanche ou volaille + 200g de légumes + 2 tranches de pain complet avec du fromage frais	Salade de riz (ex : 50g de riz + 2 oeufs durs + 80g de thon + 2/3 crudités) + 1 laitage	200 ml de gaspacho + 2 tranches de pain complet avec avocat et truite fumée + 125g de compote

Figure 38. Page 5 du "Guide patient"

La deuxième page indique par exemple, que les grammages donnés dans le plan alimentaire, sont là uniquement pour donner une idée au patient de ce que représente une portion normale d'aliment. En effet, selon les personnes une portion de riz peut représenter 50g comme 150g, ce qui n'est pas du tout la même chose en termes d'apport énergétique. Le but est donc non pas de dire au patient de peser ses aliments, mais de lui apprendre à se servir une ration convenable dans l'assiette. Il ne sera aucunement question de mentionner un total calorique journalier dans ce guide, puisque l'objectif calorique est propre à chacun. De plus, l'objectif de ce régime n'est pas d'entrer en déficit calorique, mais de soutenir sa santé et les fonctions vitales du corps humain. Il n'est toutefois pas impossible que le patient observe une perte de poids les premiers mois suivant la mise en place du régime, notamment si le patient était en surpoids ou avait une alimentation totalement déséquilibrée auparavant.

Autre notion abordée dans cette page, c'est celle de la flexibilité. Un plan alimentaire n'est pas fait pour être suivi à la lettre, et ne peut pas convenir à tout le monde. Nous avons tous des horaires de travail différents, des appétits et goûts différents. Je prends pour exemple dans le guide celui de la collation. Tout le monde ne ressent pas forcément le besoin de prendre une collation, elle n'est alors aucunement obligatoire. Pour ceux qui le désire, elle peut être déplacée à (presque) n'importe quel moment de la journée. Dans l'exemple du plan alimentaire, elle est par défaut positionnée entre le repas du déjeuner et celui du dîner, mais peut tout à fait être déplacée en milieu de matinée. Lorsque l'on parle flexibilité, cela vaut tout autant pour le choix des aliments. Le plan alimentaire donne seulement des indications de quantité et de groupe d'aliment à consommer, mais ne précise pas quel légume ou quel poisson il faut manger. Cela est bien évidemment à la convenance de chacun.

Pour être sûr que le patient choisisse un aliment appartenant bien au groupe d'aliment demandé, il trouvera à la page numéro 4 ci-dessous des encadrés comportant chaque famille d'aliment abordées dans le plan alimentaire, avec des exemples d'aliments.

## *Les différents groupes alimentaires*

### *Légumes*

- Légumes fleurs : les choux, artichaut
- Légumes feuilles : épinard, salade, endive
- Légumes fruits : concombre, melon, pastèque, tomate, aubergine, courgette
- Légumes bulbes : oignon, échalote, ail
- Légumes tubercules : pomme de terre, topinambour, gingembre
- Légumes graines : haricot vert, petit pois
- Légumes racines : carotte, radis, betterave, céleri-rave
- Légumes tiges : asperge, céleri, fenouil



### *Fruits*

- Fruits à noyau : prune, pêche, cerise, abricot, nectarine
- Fruits à pépins : pomme, poire, raisin
- Baies et fruits rouges : myrtille, fraise, framboise, groseille, cassis
- Agrumes : citron, pamplemousse, orange, clémentine, mandarine
- Fruits à coques : noix, amande, noisette, pistache, châtaignes
- Fruits exotiques : ananas, banane, mangue, litchi, fruit de la passion, papaye, noix de coco, goyave

### *Légumineuses*

- Fèves et haricots secs : haricots (rouges, blancs, noir, azuki, d'Espagne, mungo), soja...
- Pois secs : entiers, cassés, chiches...
- Lentilles : vertes, rouges, brunes, corail...

### *Céréales*

Blé (pâtes, semoule, boulghour)  
Riz (basmati, thaï...)  
Quinoa  
Maïs  
Sarrasin  
Avoine  
Orge  
Seigle  
Millet

### *Viandes blanches*

Poulet (volaille)  
Dinde (volaille)  
Canard (volaille)  
Pintade (volaille)  
Lapin  
Porc (parties maigres à privilégier)  
Veau (parties maigres à privilégier)

### *Poissons maigres*

Cabillaud  
Sole  
Limande  
Dorade  
Colin  
Lieu  
Bar  
Crevette (crustacé)

### *Poissons gras*

Saumon  
Truite  
Thon  
Hareng  
Sardine

### *Épices*

Poivre  
Paprika  
Curcuma  
Cannelle  
Cumin  
Cardamome  
Piment  
Safran  
Clou de girofle  
Muscade  
Vanille  
Badiane de Chine

### *Herbes aromatiques*

Aneth  
Basilic  
Coriandre  
Menthe  
Persil  
Estragon  
Thym  
Ciboulette  
Romarin  
Citronnelle  
Origan

Figure 39. Page 4 du "Guide patient"

Enfin la page numéro 3 ci-dessous est une option pour les patients ne sachant pas trop par où comment commencer, ni comment s'organiser pour effectuer tous ces changements. Ce sont des conseils d'organisation pour gagner du temps en cuisine, plus connu sous le nom de « batch-cooking ». Si cela peut paraître fastidieux les premières semaines, c'est une habitude qui va vite révéler ses bénéfices et convaincre les patients au vu du temps gagné en semaine. Cela concerne surtout les personnes encore en activité qui ont moins de temps à consacrer à la cuisine.

### *Conseils de "batch-cooking"*

- **Qu'est-ce que le batch-cooking ?** C'est une technique qui consiste à **organiser ses repas et préparer à l'avance** certaines choses en quantité sur un jour de repos. Le but est de **gagner du temps** dans sa semaine en **conservant des repas de qualité et équilibrée**, sans se laisser tenter par le plat industriel tout prêt par manque de temps. La limite de temps est souvent un frein à la mise en place d'un régime alimentaire équilibrée nécessitant un peu de temps en cuisine. Avec cette méthode, on se défait de cette contrainte du temps. Nous allons voir en 5 conseils les bases pour réaliser un batch-cooking efficace.
- **Conseil n°1 : Organiser à l'avance ses repas de la semaine.** C'est la base du batch-cooking, pour ne plus se demander chaque jour "que vais-je manger aujourd'hui?". En connaissant ses repas à l'avance, on sait quoi acheter lors des courses et on s'enlève une charge mentale quotidienne. On est ainsi plus tenté de se jeter sur de la "malbouffe" parce qu'on ne sait pas quoi se préparer à manger ou parce que le frigo est vide.
- **Conseil n°2 : Préparer une liste de course COMPLETE** en fonction des repas prévus pour la semaine, et réaliser ses courses sur une seule journée afin de ne manquer de rien pour préparer ses repas. Investir dans des tupperwares en verres nécessaires pour la suite.
- **Conseil n°3 :** Choisir un jour de la semaine où l'on ne travaille pas et **prendre 2-3h pour préparer le maximum de choses pour la semaine.** Par exemple, il peut être intéressant de préparer en quantité des féculents (faire cuire son riz, sa semoule etc...), faire tremper et cuire ses légumineuses, découper et faire cuire certains légumes qui le permettent... il faut trouver tout ce qui peut nous faire gagner du temps par la suite dans la semaine.
- **Conseil n°4 :** Pour les légumes, ne pas hésiter à les acheter déjà découpés et **surgelés**. La qualité micronutritionnelle d'un légume surgelé est identique à celle d'un légume frais et bien meilleure qu'un légume ayant passé une semaine dans le réfrigérateur. C'est aussi un gain de temps important. Il est possible de faire pareil pour les fruits si l'on souhaite les incorporer dans un smoothie par la suite.
- **Conseil n°5 : Préparer son petit-déjeuner à l'avance.** Nous n'avons souvent pas le temps le matin à consacrer 45 min à préparer et manger un repas. Il est alors essentiel de préparer tout ce qui peut l'être à l'avance. Il est d'ailleurs possible de manger tous les matins la même chose (différents petits-déjeuners ont été donnés dans le plan alimentaire mais ce n'est pas une obligation). Si le petit-déjeuner de prédilection est le muesli il sera alors important d'en préparer en quantité importante le week-end lors du batch-cooking afin de n'avoir qu'à ajouter son lait et un fruit le moment venu. Il en va de même pour les pancakes où la pâte peut être préparée le week-end.

*Le but est de se faciliter le quotidien en gagnant du temps.*

Figure 40. Page 3 du "Guide patient"

## ***B. Conseils micronutritionnels***

Parmi toutes les supplémentations que nous avons pu aborder dans les parties précédentes, seul les oméga-3 qui font vraiment consensus dans la communauté scientifique. Nous allons donc voir en détail comment choisir et conseiller des oméga-3 aux patients, en détaillant ce qu'il existe sur le marché.

Le choix d'un bon complément alimentaire d'oméga-3 est soumis à plusieurs critères indispensables :

- les oméga-3 doivent se trouver sous forme de capsule ou de gélules individuelles d'huile (de poisson le plus fréquemment mais pas obligatoirement) ;
- les capsules ne doivent contenir que de l'huile et non un mélange avec d'autres vitamines ou minéraux ;
- le conditionnement secondaire doit être opaque pour éviter une oxydation des acides gras sous l'effet des UV ;
- l'huile doit contenir un conservateur (le plus souvent de la vitamine E ou un extrait de romarin ou de thé) afin de garantir la qualité du produit, et limiter l'oxydation jusqu'à la date limite d'utilisation ;
- le détail de la formule et des quantités d'EPA et de DHA doivent être explicités, et pas uniquement la quantité d'huile de poisson qui ne rends pas compte du dosage en oméga-3.

La présence d'un label est également recommandée car c'est un gage de qualité de la matière première utilisée (la liste est explicitée dans la partie 2.II.4.a.).

Si le complément alimentaire répond à toutes ces conditions, il est ensuite intéressant de regarder les dosages en EPA et DHA en fonction du nombre de capsules recommandées par jour sur l'emballage. Les produits contenant moins de 500mg d'oméga-3 (EPA et DHA cumulés) sont trop légèrement dosés pour être recommandés. Beaucoup de références n'atteignent malheureusement pas ces dosages.

Concernant les conseils à donner aux patients lors de la prise d'oméga-3, il est recommandé de les maintenir au réfrigérateur et de consommer l'intégralité de la boîte maximum 3 mois après l'ouverture. En effet, les oméga-3 sont rarement sous blisters

mais souvent en vrac dans des pots et l'ouverture répétée de ce dernier favorise l'oxydation. Il est alors préférable de choisir un conditionnement sous blister plutôt qu'en vrac si possible. La prise se fera toujours au repas car c'est un produit lipidique, qui nécessite la mise en route de la digestion avec la présence d'acides biliaires pour être correctement absorbé. S'il est nécessaire de prendre plusieurs capsules par jour, il sera préférable de conseiller une prise fractionnée entre différents repas, afin d'optimiser l'assimilation. Il est intéressant de noter sur les autorités de santé européennes recommandent de ne pas dépasser 5g d'oméga-3 par jour (189).

Dans le tableau 12 ci-dessous nous allons comparer quelques références fréquemment retrouvées en officine et voir lesquelles sont les plus optimales.

Tableau 12. Comparatif d'oméga-3 disponibles à la vente en officine

<b>Marque</b>	<b>Huile de poisson</b>	<b>EPA</b>	<b>DHA</b>	<b>Prix indiqué</b>	<b>Label</b>
<b>EG CONSEIL® (Esters éthyliques d'acides omega-3)</b>	<b>Pour 2 capsules : 2000 mg</b>	<b>920 mg</b>	<b>760 mg</b>	<b>Pour 28 gélules : 15,90 euros</b>	/
<b>INOVANCE® (Oméga 3 DHA+)</b>	<b>Pour 1 capsule : 1000 mg</b>	<b>40 mg</b>	<b>600mg</b>	<b>Pour 30 gélules : 22,90 euros</b>	<b>EPAX</b>
<b>INOVANCE® (Oméga 3 EPA+)</b>	<b>Pour 1 capsule : 1000 mg</b>	<b>500 mg</b>	<b>250 mg</b>	<b>Pour 30 gélules : 22,90 euros</b>	<b>EPAX</b>
<b>INOVANCE® (Nutriomega)</b>	<b>Pour 2 capsules : 860 mg</b>	<b>270 mg</b>	<b>190 mg</b>	<b>Pour 60 gélules : 22,90 euros</b>	Quality- Silver + Friend of the sea
<b>NHCO® (Arteria)</b>	<b>Pour 2 capsules : 1000 mg</b>	<b>150 mg</b>	<b>100 mg</b>	<b>Pour 56 gélules : 26,90 euros</b>	/
<b>NUTERGIA® (Ergy 3)</b>	<b>Pour 3 capsules /jour : 1500 mg</b>	<b>225 mg</b>	<b>150 mg</b>	<b>60 capsules : 16,00 euros 180 capsules : 35,00 euros</b>	<b>EPAX</b>
<b>PILEJE® (Omégabiane DHA)</b>	<b>Pour 3 capsules / jour : 1875 mg</b>	<b>168 mg</b>	<b>1041 mg</b>	<b>80 capsules : 30,80 euros</b>	<b>Quality- Silver</b>
<b>PILEJE® (Omégabiane EPA)</b>	<b>Pour 3 capsules / jour : 1863 mg</b>	<b>540 mg</b>	<b>354 mg</b>	<b>80 capsules : 26,80 euros</b>	<b>Quality- Silver + Friend of the sea</b>
<b>PILEJE® (Omégabiane Poissons des mers froides)</b>	<b>Pour 3 capsules / jour : 1500 mg</b>	<b>225 mg</b>	<b>135 mg</b>	<b>80 capsules : 26,10 euros</b>	Quality- Silver + Friend of the sea

<i>PILEJE</i> ® ( <i>Omegabiane Foie de morue</i> )	Pour 3 capsules / jour : 1500 mg	120 mg	135 mg	80 capsules : 19,00 euros	Quality-Silver
<b>S.I.D</b> ® ( <b>Oméga-3</b> )	<b>Pour 2 capsules : 1000 mg</b>	<b>480 mg</b>	<b>320 mg</b>	<b>Pour 60 capsules : 15,90 euros</b>	/
<i>SUPERDIET</i> ® ( <i>Omega 3</i> )	Pour 3 capsules /jour : 1500 mg	240 mg	150 mg	Pour 120 gélules : 13,90 euros	/

Nous pouvons constater que les quantités en EPA et DHA sont très variables d'un produit à l'autre. Les produits en gras sont les mieux dosés et ceux à conseiller en priorité. Nous pouvons voir que sur la majorité des produits vendus en pharmacie, la plupart possède des labels voir même plusieurs.

Le produit le mieux dosé est celui des laboratoires EG Conseil ® qui fait office de générique de la spécialité Omacor produit par le laboratoire Pierre Fabre. En revanche, il possède deux points faibles : il ne présente aucun label et la présentation est sous forme vrac. On a donc une qualité potentiellement moindre et une moins bonne conservation dans le temps. C'est un produit qui possède une AMM et a un statut de médicament. Il est indiqué dans l'hypercholestérolémie, mais n'est pas listé ; il peut être vendu et conseillé sans ordonnance.

Tous les autres produits présents dans le tableau ont des statuts de compléments alimentaires. Parmi ces derniers, quatre se démarquent des autres. Ce sont les produits du laboratoire INOVANCE® Oméga 3 DHA+ et Oméga 3 EPA+, ainsi que ceux des laboratoires PILEJE® Omegabiane DHA et Omegabiane EPA. Ces produits ont plusieurs avantages : ils sont bien dosés, ils possèdent un ou plusieurs labels, et ils sont conditionnés sous forme de blisters assurant ainsi une conservation optimale. INOVANCE® a l'avantage d'être légèrement moins cher que son concurrent.

Le marché des compléments alimentaire est en pleine expansion et notamment dans le milieu du sport. On retrouve des oméga-3 en vente sur internet sur presque la totalité des sites de nutrition sportive. Les caractéristiques de quelques produits vendus sur ces sites sont exposées dans le tableau 13 ci-dessous.

Tableau 13. Comparatif d'oméga-3 disponibles à la vente en ligne sur des sites de nutrition sportive

<b>Marque</b>	<b>Huile de poisson</b>	<b>EPA</b>	<b>DHA</b>	<b>Prix indiqué</b>	<b>Label</b>
<i>BENN</i> ® ( <i>BeOmega 3</i> )	Pour 2 gélules : 1600 mg	800 mg	600 mg	60 gélules : 29,90 euros	/
<b>BLACK PROTEIN</b> ® ( <b>Omega 3 Epax</b> )	<b>Pour 2 gélules : 1400 mg</b>	<b>800 mg</b>	<b>600 mg</b>	<b>60 gélules : 29,90 euros</b>	<b>EPAX</b>
<i>BULKPOWDER</i> ® ( <i>Oméga-3 haute puissance</i> )	Pour 3 gélules : 3000 mg	990 mg	660 mg	90 gélules : 32,49 euros	/
<i>FOODSPRING</i> ® ( <i>Omega-3</i> )	Pour 2 gélules : huile issue d'algues et non de poisson 1440 mg	216 mg	432 mg	90 gélules : 34,99 euros	/
<i>MYPROTEIN</i> ® ( <i>Omega 3 plus</i> )	Pour 3 gélules : 3000 mg	1800 mg	450 mg	90 gélules : 22,49 euros 250 gélules : 56,99 euros	/
<b>NU3</b> ® ( <b>Oméga-3</b> )	<b>Pour 2 gélules : 1400 mg</b>	<b>800 mg</b>	<b>400 mg</b>	<b>120 gélules : 27,99 euros</b>	<b>EPAX</b>

Il est frappant de constater que les dosages en oméga-3 sont bien plus élevés que pour les compléments alimentaires vendus en pharmacie. La qualité, en revanche, apparaît globalement comme moins bonne du fait de la rare présence de labels et de conditionnement exclusivement en vrac. De plus, les gros formats à 250 gélules comme le propose la marque MYPROTEIN® ne sont pas à recommander car les dernières gélules auront eu le temps de s'oxyder, du fait du nombre important d'ouvertures du sachet.

Cependant, les produits de la marque BLACK PROTEIN® et NU3® possèdent tous deux le label EPAX et offrent des très bons dosages en EPA et DHA. Financièrement, c'est le produit de la marque NU3® qui est le plus intéressant.

Le sujet de la supplémentation en oméga-3 peut être abordé avec le patient lors de l'entretien sur l'alimentation, puisque ce sont deux choses complémentaires. Tous les rappels concernant la prise et la conservation de ces produits, que nous avons énumérés plus haut, seront à expliciter au patient. Pour cela, la page 6 du Guide patient présente ci-dessous, reprend tout ce que nous avons vu plus haut, et donne au patient les guidelines nécessaires afin de choisir un complément alimentaire de qualité.

## *Les compléments alimentaires : les oméga-3*

### *Comment choisir ses oméga-3 ?*

- Sous forme de **capsules ou gélules unitaires**
- Non mélangés à d'autres vitamines ou minéraux
- Le conditionnement doit être **opaque**
- Choisir un **conditionnement unitaire (blister)** et non en vrac (flacon)
- Présence d'un **conservateur (vitamine E, extrait de romarin)**
- Détail dans la formule de la **quantité d'EPA et DHA** idéalement **supérieure à 500mg**
- Présence d'un **label** : Qualitysilver, EPAX, Friend of the sea, AB

### *Comment prendre ses oméga-3 ?*

- Maintenir au **réfrigérateur** dès l'ouverture du flacon
- Prendre ses capsules **pendant les repas**
- **Fractionner les prises** sur différents repas

## *Exemples de références de bonne qualité*



Dans la gamme PILEJE :

- **Omegabiane EPA** : 540mg d'EPA et 354mg de DHA
- **Omegabiane DHA** : 168mg d'EPA et 1041mg de DHA
- Sous forme de **blisters**
- Label **Qualitysilver**



Dans la gamme INOVANCE :

- **Omega 3 EPA +** : 500mg d'EPA et 250mg de DHA
- **Omega 3 DHA +** : 40mg d'EPA et 600mg de DHA
- Sous forme de **blisters**
- Label **EPAX**



Figure 41. Page 6 du "Guide patient"

## **CONCLUSION**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune multifactorielle, dans laquelle un déséquilibre au niveau de l'inflammation et du stress oxydant est certain. Il est également probable qu'une altération de la muqueuse intestinale puisse jouer un rôle dans l'enchaînement des événements menant à la rupture de la tolérance immunitaire. Ce sont trois aspects pouvant être améliorés par l'alimentation et la micronutrition. Les effets bénéfiques sont réels tant au niveau de la prévention, que de la réduction des signes cliniques chez des patients ayant déjà une polyarthrite rhumatoïde active.

Concernant l'alimentation, un consensus existe autour des bienfaits de l'alimentation type méditerranéenne. Sa richesse en fruits et légumes et donc en antioxydants, et en vitamines et minéraux, ainsi que sa pauvreté en acide gras saturés, en sel et en sucres industriels, en font un régime idéal dans la prévention de nombreuses pathologies. La polyarthrite rhumatoïde n'y fait pas exception.

D'un point de vu de la micronutrition, il est impératif de maintenir un bon équilibre au niveau du stress oxydant : pour cela, l'éviction du tabac et une alimentation riche en antioxydants suffisent à maintenir un bon équilibre. En revanche, d'un point de vu de l'inflammation, il est difficile d'obtenir un bon ratio oméga-6/oméga-3. En effet, les techniques d'élevages et d'agricultures modernes, appauvrissent les aliments en oméga-3. Du fait de la pollution présente dans les aliments d'origine marine (métaux lourds, dioxines...), manger du poisson tous les jours à tous les repas, ne constitue pas une solution viable pour couvrir ses besoins en oméga-3. Il est alors facile de se compléter à l'aide de compléments alimentaires dont nous avons vu les caractéristiques précédemment. Pour le choix d'un bon complément alimentaire, le conseil d'un professionnel de santé est très important aujourd'hui, d'autant plus que les patients peuvent trouver de tout sur internet, y compris des produits dont la qualité laisse à désirer.

C'est pourquoi il est indispensable que le pharmacien d'officine connaisse les produits qu'il peut ou non conseiller, et les principales caractéristiques gages de qualité. Il est également souhaitable que le pharmacien connaisse les principes des différents régimes alimentaires existant, et notamment celui du régime méditerranéen, ce dernier pouvant être conseillé dans de nombreuses pathologies. A l'heure où les nouvelles

missions du pharmacien s'étendent, et où les entretiens prennent de plus en plus de place, un entretien d'accompagnement nutritionnel dans le suivi de certaines pathologies pourrait être intéressant à proposer. Dans le cas où les pharmacies ne présentent pas suffisamment de temps à accorder aux entretiens, il est déjà important de connaître les caractéristiques d'une alimentation équilibrée et de pouvoir prodiguer les bons conseils au comptoir.

L'importance de l'alimentation, associée à l'activité physique, sont des piliers indispensables pour se maintenir en bonne santé et constituent la base de la prévention de la majorité des maladies chroniques. Le pharmacien a une place privilégiée auprès du patient et peut facilement aborder ces sujets au comptoir. Il existe de nombreux diplômes universitaires abordant la nutrition et la micronutrition, ainsi que des recommandations nationales définies par l'ANSES ou les PNNS, que le pharmacien doit connaître et relayer au comptoir.

Les conseils micronutritionnels peuvent nécessiter des dosages biologiques, cela doit donc être fait en collaboration avec le médecin généraliste ou avec un médecin nutritionniste. De même que si le pharmacien se retrouve face à un patient atteint de troubles du comportement alimentaire, il devra orienter le patient vers une prise en charge médicale, car cela est hors de son champ de compétence. Il existe également des associations entre diététiciennes et pharmacies, où les rendez-vous diététiques se font directement à l'officine, ce qui facilite ensuite le dialogue avec le patient sur la nutrition et les compléments alimentaires. De nouvelles missions pourraient être développées, pour remettre l'alimentation au centre de la prévention santé, et le pharmacien d'officine doit en être un des acteurs principaux.

# ANNEXES

Annexe n°1: Critères de l'*American College of Rheumatology* et de l'*European League Against Rheumatism* pour le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante (80)

<b>Type d'atteinte articulaire (0-5)</b>	
1 articulation moyenne ou grosse	0
2-10 articulations moyennes ou grosses	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
>10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
<b>Sérologie (0-3)</b>	
Ni FR ni ACPA	0
Au moins un test faiblement positif	2
Au moins un test fortement positif	3
<b>Durée de la synovite (0-1)</b>	
<6 semaines	0
>6 semaines	1
<b>Marqueurs de l'inflammation (0-1)</b>	
Ni CRP ni VS élevée	0
CRP ou VS élevée	1

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Comment vont les Français? [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/comment-vont-les-francais>
2. Faure S, Bouvard B. La polyarthrite rhumatoïde, une maladie évolutive. *Actual Pharm.* oct 2011;50(509):12-5.
3. Boissier MC, Biton J, Semerano L, Decker P, Bessis N. L'origine de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* 1 nov 2019;86:A19-24.
4. Pillon F, Michiels Y. Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Actual Pharm.* déc 2013;52(531):1-2.
5. Évaluation médico-économique des traitements de fond biologiques dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2580906/fr/evaluation-medico-economique-des-traitements-de-fond-biologiques-dans-la-prise-en-charge-de-la-polyarthrite-rhumatoide](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2580906/fr/evaluation-medico-economique-des-traitements-de-fond-biologiques-dans-la-prise-en-charge-de-la-polyarthrite-rhumatoide)
6. Richez C. La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? *Rev Rhum Monogr.* 2017;7.
7. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):30-7.
8. Delgado De La Poza JF, Cantó E, Díaz-Torné C, Ferrer Villahoz B, Martínez Carretero MA, López M, et al. Contribution of LILRB1 polymorphism and HLA-DRB1-shared epitope to rheumatoid arthritis. *Inmunología.* 1 oct 2011;30(4):108-14.
9. Dieudé P, Cornélis F. Génétique de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* avr 2005;72(4):310-6.
10. Mamani Matsuda M. Cours d'immunologie sur l'immunité innée de 3ème année de pharmacie. 2018; Université de Bordeaux.
11. Semana G, Quelvenec E. Exploration du SYSTÈME HLA : pratiques et indications. *Rev Fr Lab.* 1 mars 2002;2002(341):53-62.
12. Adebajo AO. Immunologie et immunogénétique des affections rhumatologiques en zone tropicale. *Rev Rhum.* 1 sept 2002;69(8):777-90.
13. Woodrow JC, Nichol FE, Zaphiropoulos G. DR antigens and rheumatoid arthritis: a

study of two populations. *BMJ*. 14 nov 1981;283(6302):1287-8.

14. Richez C, Barnetche T, Schaeffer T, Truchetet ME. La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? *Rev Rhum Monogr*. 1 sept 2017;84(4):311-7.

15. Stastny P. Association of the B-Cell Alloantigen DRw4 with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 20 avr 1978;298(16):869-71.

16. Holoshitz J. The Rheumatoid Arthritis HLA-DRB1 Shared Epitope. *Curr Opin Rheumatol*. mai 2010;22(3):293-8.

17. Morita C, Horiuchi T, Tsukamoto H, Hatta N, Kikuchi Y, Arinobu Y, et al. Association of tumor necrosis factor receptor type II polymorphism 196R with systemic lupus erythematosus in the Japanese: Molecular and functional analysis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2819-27.

18. Kyogoku C, Tsuchiya N, Shibue T, Tokunaga K, Matsuta K. TNFR2 position 196 polymorphism in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Comment on the article by Dieudé et al. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):273-4.

19. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokunaga S, Sawada T, Suzuki M, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. août 2003;34(4):395-402.

20. 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*. août 2004;75(2):330-7.

21. Onengut-Gumuscu S, Ewens KG, Spielman RS, Concannon P. A functional polymorphism (1858C/T) in the PTPN22 gene is linked and associated with type I diabetes in multiplex families. *Genes Immun*. déc 2004;5(8):678-80.

22. Kyogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA, Lee A, Selby S, Carlton VEH, et al. Genetic Association of the R620W Polymorphism of Protein Tyrosine Phosphatase PTPN22 with Human SLE. *Am J Hum Genet*. sept 2004;75(3):504-7.

23. Velaga MR, Wilson V, Jennings CE, Owen CJ, Herington S, Donaldson PT, et al. The Codon 620 Tryptophan Allele of the Lymphoid Tyrosine Phosphatase (LYP) Gene Is a Major Determinant of Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2004;89(11):5862-5.

24. Schaeffer T. Polyarthrite rhumatoïde (PR) et infections: quels liens ? quelles conséquences thérapeutiques ? *Rev Rhum*. 1 nov 2011;78:A33-4.

25. Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine*. déc 2010;77(6):537-41.
26. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. sept 2010;62(9):2662-72.
27. Marotte H. Le brossage des dents a-t-il une influence sur la polyarthrite rhumatoïde ? *Rev Rhum*. 1 janv 2017;84(1):6-8.
28. Ortiz P, Bissada N, Palomo L, Han Y, Al-Zahrani M, Panneerselvam A, et al. Periodontal Therapy Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With or Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Periodontol*. avr 2009;80(4):535-40.
29. Bagaitkar J, Daep CA, Patel CK, Renaud DE, Demuth DR, Scott DA. Tobacco Smoke Augments *Porphyromonas gingivalis* - *Streptococcus gordonii* Biofilm Formation. *PLoS ONE*. 14 nov 2011;6(11):e27386.
30. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 23 août 2011;7(10):569-78.
31. Béal C, Derolez S. Actualités dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. avr 2021;88(2):2S2-6.
32. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking Intensity, Duration, and Cessation, and the Risk of Rheumatoid Arthritis in Women. *Am J Med*. 1 juin 2006;119(6):503.e1-503.e9.
33. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for Rheumatoid arthritis Estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. mars 2011;70(3):508-11.
34. 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*. sept 2003;62(9):835-41.
35. Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/67/4/466.long>
36. 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 Rheum.* 2006;54(1):38-46.

37. Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to Traffic Pollution and Increased Risk of Rheumatoid Arthritis. *Environ Health Perspect.* juill 2009;117(7):1065-9.

38. Calvert G, Rice F, Boiano J, Sheehy J, Sanderson W. Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States. *Occup Environ Med.* févr 2003;60(2):122-9.

39. Smith PA. BDNF: No gain without pain? *Neuroscience.* 26 déc 2014;283:107-23.

40. Lahiri M, Morgan C, Symmons DPM, Bruce IN. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure? *Rheumatol Oxf Engl.* mars 2012;51(3):499-512.

41. Wilhelm K, Parker G, Dewhurst J. Examining sex differences in the impact of anticipated and actual life events. *J Affect Disord.* 1 févr 1998;48(1):37-45.

42. Prospective study of posttraumatic stress disorder and disease activity outcomes in US veterans with rheumatoid arthritis. [cité 13 févr 2022]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.21778>

43. Evers AWM, Verhoeven EWM, Middendorp H van, Sweep FCGJ, Kraaijaak FW, Donders ART, et al. Does stress affect the joints? Daily stressors, stress vulnerability, immune and HPA axis activity, and short-term disease and symptom fluctuations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 sept 2014;73(9):1683-8.

44. Bengtsson C, Malspeis S, Orellana C, Sparks JA, Costenbader KH, Karlson EW. Menopausal factors are associated with seronegative RA in large prospective cohorts: results from the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res.* nov 2017;69(11):1676-84.

45. Salliot C, Nguyen Y, Gelot A, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Un haut niveau d'exposition aux œstrogènes au cours de la vie est inversement associé au risque de développer une polyarthrite rhumatoïde après la ménopause chez les femmes de la cohorte française E3 N. *Rev Rhum.* déc 2020;87:A24-5.

46. 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.* 1 sept 2003;33(2):72-82.

47. Sandberg MEC, Wedrén S, Klareskog L, Lundberg IE, Opava CH, Alfredsson L, et al.

- Patients with regular physical activity before onset of rheumatoid arthritis present with milder disease. *Ann Rheum Dis.* 1 août 2014;73(8):1541-4.
48. Di Giuseppe D, Bottai M, Askling J, Wolk A. Physical activity and risk of rheumatoid arthritis in women: a population-based prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):40.
  49. Chodara AM, Wattiaux A, Bartels CM. Managing cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis: clinical updates and three strategic approaches. *Curr Rheumatol Rep.* avr 2017;19(4):16.
  50. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mougin F, Wendling D. Activité physique et polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* 1 mars 2016;83(2):99-104.
  51. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2000;85(9):3338-42.
  52. Chatzigeorgiou A, Karalis KP, Bornstein SR, Chavakis T. Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation. *Diabetologia.* oct 2012;55(10):2583-92.
  53. Otero M, Lago R, Gómez R, Lago F, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Leptin: a metabolic hormone that functions like a proinflammatory adipokine. *Drug News Perspect.* févr 2006;19(1):21-6.
  54. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* sept 2006;65(9):1198-201.
  55. Ajeganova S, Andersson ML, Hafström I, BARFOT Study Group. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res.* janv 2013;65(1):78-87.
  56. Ottaviani S. Obésité et polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monogr.* 1 févr 2016;83(1):29-33.
  57. Aho K, Palosuo T, Raunio V, Puska P, Aromaa A, Salonen JT. When does rheumatoid disease start? *Arthritis Rheum.* mai 1985;28(5):485-9.
  58. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* oct 2003;48(10):2741-9.
  59. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of

- rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* févr 2004;50(2):380-6.
60. Diaz FJ, Rojas-Villarraga A, Salazar JC, Iglesias-Gamarra A, Mantilla RD, Anaya JM. Les anticorps anti-CCP sont associés avec un âge de début précoce de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* mars 2011;78(2):151-4.
61. van de Sande MGH, de Hair MJH, van der Leij C, Klarenbeek PL, Bos WH, Smith MD, et al. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Ann Rheum Dis.* mai 2011;70(5):772-7.
62. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, Lahey LJ, Derber LA, Chandra PE, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PloS One.* 2012;7(5):e35296.
63. Roudier J. Evènements initiaux dans la polyarthrite rhumatoïde Early events in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum.* 2004;4.
64. Symptômes et bilan de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/polyarthrite-rhumatoide/symptomes-diagnostic-evolution>
65. Figure 2: Schéma comparatif d'une articulation normale et d'une... [Internet]. ResearchGate. [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Schema-comparatif-dune-articulation-normale-et-dune-articulation-arthritique-au-stade\\_fig2\\_343961152](https://www.researchgate.net/figure/Schema-comparatif-dune-articulation-normale-et-dune-articulation-arthritique-au-stade_fig2_343961152)
66. Clavel G, Bessis N, Boissier MC. Avancées récentes sur l'implication de l'angiogenèse dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* oct 2003;70(9):697-702.
67. Mamani Matsuda M. Cours d'Immunologie sur les LT de 3ème année de pharmacie. 2018; Université de Bordeaux.
68. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, Nakashima T, Oh-hora M, Kodama T, et al. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat Med.* janv 2014;20(1):62-8.
69. Th17 cells, but not Th1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokines upon synovial fibroblast interaction, including autocrine interleukin-17A production. [cité 17 févr 2022]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.30093>
70. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, et al. Th17

- functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 27 nov 2006;203(12):2673-82.
71. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *ChemBioChem.* 2 mars 2020;21(5):730-8.
72. Pelletier M, Maggi L, Micheletti A, Lazzeri E, Tamassia N, Costantini C, et al. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood.* 14 janv 2010;115(2):335-43.
73. Poubelle PE, Chakravarti A, Fernandes MJ, Doiron K, Marceau AA. Differential expression of RANK, RANK-L, and osteoprotegerin by synovial fluid neutrophils from patients with rheumatoid arthritis and by healthy human blood neutrophils. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(2):R25.
74. Spengler J, Lugonja B, Jimmy Ytterberg A, Zubarev RA, Creese AJ, Pearson MJ, et al. Release of Active Peptidyl Arginine Deiminases by Neutrophils Can Explain Production of Extracellular Citrullinated Autoantigens in Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid. *Arthritis Rheumatol Hoboken Nj.* déc 2015;67(12):3135-45.
75. Cantagrel A, Degboé Y, Constantin A, Davignon JL. Le TNF- $\alpha$ , l'interleukine-6 et l'interleukine-1 : trois cytokines centrales de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monogr.* 1 sept 2017;84(4):325-30.
76. Komano Y, Nanki T, Hayashida K, Taniguchi K, Miyasaka N. Identification of a human peripheral blood monocyte subset that differentiates into osteoclasts. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(5):R152.
77. Dumontet E, Bigot-Corbel E. Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Francoph Lab.* nov 2012;2012(446):65-72.
78. Sigl V, Jones LP, Penninger JM. RANKL/RANK: from bone loss to the prevention of breast cancer. *Open Biol.* 6(11):160230.
79. Rannou F, François M, Corvol MT, Berenbaum F. Cartilage breakdown in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* janv 2006;73(1):29-36.
80. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* 1 janv 2019;86(1):8-24.
81. Combe B. Progrès dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* nov 2007;74:14-21.
82. Hua C, Combe B. Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un

- diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum Monogr. sept 2017;84(4):337-42.
83. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria | Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/72/4/479>
84. Pham T. Comment intégrer l'imagerie moderne dans le diagnostic précoce et le suivi de la polyarthrite rhumatoïde ? J Radiol. janv 2010;91(1):120-5.
85. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 1 juin 2017;76(6):960-77.
86. Borderie D. Les marqueurs biochimiques utiles à l'exploration des atteintes ostéo-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Francoph Lab. 1 nov 2012;2012(446):73-6.
87. Mündermann A, Dyrby CO, Andriacchi TP, King KB. Serum concentration of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) is sensitive to physiological cyclic loading in healthy adults. Osteoarthritis Cartilage. 1 janv 2005;13(1):34-8.
88. Association of baseline levels of urinary glucosyl-galactosyl-pyridinoline and type II collagen C-telopeptide with progression of joint destruction in patients with early rheumatoid arthritis - PubMed [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11817593/>
89. DAIEN CI, HUA C, COMBE B, LANDEWE R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. RMD Open. 5 janv 2017;3(1):e000404.
90. Recommandations Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. VIDAL. [cité 26 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/polyarthrite-rhumatoide-1481.html>
91. Cherif Chefchaoui A, Moutaouakkil Y, Mejdoub S, Tadlaoui Y, Atbib Y, Lamsaouri J, et al. État des lieux de l'utilisation des anti-TNF  $\alpha$  : adalimumab et étanercept chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) dans une unité de pharmacie à l'hôpital. Pharm Hosp Clin. 1 juin 2021;56(2):193-200.
92. Les temps modernes de la saga alimentaire : le rêve est-il toujours vivant ? : (2e partie)

- ScienceDirect [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S1957255711701900>
93. ▷ Diététique et nutrition : quelles différences ? [Internet]. LNA Santé. 2020 [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.lna-sante.com/actualite/le-prendre-soin/dietetique-et-nutrition-quelles-differences/>
94. BOUVIER G. Cours de nutrition 5ème année de pharmacie. 2020 janv 9; Université de Bordeaux.
95. Santé Public France. L'état de santé de la population en France [Internet]. 2017. Disponible sur: <dress.solidarites-sante.gouv.fr>
96. pnns4\_2019-2023.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4\\_2019-2023.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4_2019-2023.pdf)
97. BREDON S. Les bases de la micronutrition - OREKA FORMATION. 2021.
98. EUR-Lex - 121102 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM%3A121102>
99. Mingeau M. Pratiquer la micronutrition à l'officine. Le moniteur des pharmaciens; 2017. 200 p. (Pro-officina).
100. Weill P. Tous gros demain. Plon; 2014.
101. Vialettes B. Les Indiens Pimas et Peter H. Bennett. Une communauté mobilisée sous l'égide du NIH pour combattre le diabète. Médecine Mal Métaboliques. nov 2020;14(7):666-70.
102. Wauquier L. Les conseils pharma de Léa. Marabout; 2021.
103. Canu MH. Physiologie humaine. Dunod; 2016.
104. Figure 5: Propriétés et histologie de l'intestin grêle. Structures... [Internet]. ResearchGate. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Proprietes-et-histologie-de-lintestin-grele-Structures-impliquees-dans-la-capacite\\_fig3\\_286085050](https://www.researchgate.net/figure/Proprietes-et-histologie-de-lintestin-grele-Structures-impliquees-dans-la-capacite_fig3_286085050)
105. Poglio S. Molécules de surface, contacts membranaires, relations avec la matrice. 2016; Université de Bordeaux.
106. Bueno L. Mécanismes régulateurs de la perméabilité des jonctions serrées épithéliales du tube digestif. Cah Nutr Diététique. avr 2010;45(2):72-7.
107. Lagacé J. Comment j'ai vaincu la douleur et l'inflammation chronique par

l'alimentation. Thierry Souccar Editions; 2013.

108. Ferrier L, Bérard F, Debrauwer L, Chabo C, Langella P, Buéno L, et al. Impairment of the Intestinal Barrier by Ethanol Involves Enteric Microflora and Mast Cell Activation in Rodents. *Am J Pathol.* avr 2006;168(4):1148-54.

109. Pinton P, Nougayrède JP, Del Rio JC, Moreno C, Marin DE, Ferrier L, et al. The food contaminant deoxynivalenol, decreases intestinal barrier permeability and reduces claudin expression. *Toxicol Appl Pharmacol.* mai 2009;237(1):41-8.

110. Berkes J, Viswanathan VK, Savkovic SD, Hecht G. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation. *Gut.* 1 mars 2003;52(3):439-51.

111. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* juin 2008;57(6):1470-81.

112. Burcelin R, Chabo C, Luche É, Serino M, Corthier G. Les lipopolysaccharides bactériens et les maladies métaboliques. *Cah Nutr Diététique.* juin 2010;45(3):114-21.

113. Poline J, Ducrocq C, Dingulu G, Wheeler R, Postal B, Berrebi D, et al. L'augmentation de la perméabilité intestinale est associée à une augmentation de la translocation de composants bactériens et à la sévérité de l'arthrite. *Rev Rhum.* déc 2020;87:A83-4.

114. Adams DD, Knight JG, Ebringer A. Autoimmune diseases: Solution of the environmental, immunological and genetic components with principles for immunotherapy and transplantation. *Autoimmun Rev.* juin 2010;9(8):525-30.

115. La perturbation de la barrière intestinale aggrave l'arthrite inflammatoire - ScienceDirect [Internet]. [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S1169833016305257>

116. Audo R, Sanchez P, Mielle J, Macia L, Riviere B, Combe B, et al. Évaluation de la perméabilité intestinale de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde à partir d'analyses de tissus coliques et de marqueurs sériques. *Rev Rhum.* déc 2020;87:A26.

117. Monographie - Glutamine - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=1077>

118. Li N, Neu J. Glutamine Deprivation Alters Intestinal Tight Junctions via a PI3-K/Akt Mediated Pathway in Caco-2 Cells. *J Nutr.* avr 2009;139(4):710-4.

119. Ghouzali I, Bahlouli W, Lemaitre C, Azhar S, Meleine M, Ducrotté P, et al. Une

supplémentation en glutamine limite l'hyperperméabilité intestinale dans deux modèles murins mimant les symptômes du syndrome de l'intestin irritable. *Nutr Clin Métabolisme*. févr 2017;31(1):48-9.

120. Dejobert Y, Piette F, Martin P, Rotteleur G, Thomas P, Bergoend H. Recherche des facteurs alimentaires et des anomalies de la perméabilité intestinale dans l'urticaire chronique. *Ann Dermatol*. 2016;124(6):6.

121. Vitamine A [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-vitamines/vitamine-a/>

122. Monographie - Cholecalciferol - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=903>

123. Immunité, microbiote et vitamine D sont liés | Science for health [Internet]. 2020 [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://scienceforhealth.fr/immunite-microbiote-et-vitamine-d-sont-lies/>

124. Wang X, Valenzano MC, Mercado JM, Zurbach EP, Mullin JM. Zinc supplementation modifies tight junctions and alters barrier function of CACO-2 human intestinal epithelial layers. *Dig Dis Sci*. janv 2013;58(1):77-87.

125. Butyrate de sodium, > 98 %, Thermo Scientific® - Carboxylic acid derivatives Carboxylic acids and derivatives [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.fishersci.fr/shop/products/sodium-butyrate-98-thermo-scientific/p-4407867>

126. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 28 mars 2011;17(12):1519-28.

127. Plöger S, Stumpff F, Penner GB, Schulzke JD, Gäbel G, Martens H, et al. Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Ann N Y Acad Sci*. juill 2012;1258:52-9.

128. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr*. mai 2011;141(5):769-76.

129. Reimund JM. Stress oxydant au cours des syndromes inflammatoires chroniques Oxidative stress in chronic inflammatory syndromes. *Nutr Clin Métabolisme*. 2002;10.

130. Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A. Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases: rôle dans les maladies rhumatismales. *Rev Rhum*. juill 2002;68(7):600-605.

2007;74(7):636-43.

131. Tiku ML, Gupta S, Deshmukh DR. Aggrecan degradation in chondrocytes is mediated by reactive oxygen species and protected by antioxidants. *Free Radic Res.* mai 1999;30(5):395-405.

132. Henrotin YE, Bruckner P, Pujol JPL. The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 1 oct 2003;11(10):747-55.

133. Afonso V, Santos G, Collin P, Khatib AM, Mitrovic DR, Lomri N, et al. Tumor necrosis factor-alpha down-regulates human Cu/Zn superoxide dismutase 1 promoter via JNK/AP-1 signaling pathway. *Free Radic Biol Med.* 1 sept 2006;41(5):709-21.

134. Marklund SL. Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. *Proc Natl Acad Sci U S A.* déc 1982;79(24):7634-8.

135. Knekt P, Heliövaara M, Aho K, Alfthan G, Marniemi J, Aromaa A. Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiol Camb Mass.* juill 2000;11(4):402-5.

136. Baudin B. Stress oxydant et protections antioxydantes. *Rev Francoph Lab.* 1 mai 2020;2020(522):22-30.

137. Karlson EW, Shadick NA, Cook NR, Buring JE, Lee IM. Vitamin E in the primary prevention of rheumatoid arthritis: the Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 15 nov 2008;59(11):1589-95.

138. Berger MM, Roussel AM. Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments : qui, pourquoi, comment ? *Nutr Clin Métabolisme.* mai 2017;31(2):93-102.

139. Baudin B. Oligoéléments cofacteurs enzymatiques. *Rev Francoph Lab.* 1 juin 2021;2021(533):18-24.

140. Dangles O. Le potentiel antioxydant des aliments : mythes et réalités. *Cah Nutr Diététique.* 1 août 2020;55(4):176-83.

141. Yoon CH, Chung SJ, Lee SW, Park YB, Lee SK, Park MC. L'acide gallique, acide polyphénolique naturel, induit l'apoptose et inhibe l'expression des gènes pro-inflammatoires dans les synoviocytes fibroblastiques de polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* mai 2013;80(3):271-8.

142. Buxeraud J, Faure S. La vitamine C. *Actual Pharm.* mars 2021;60(604):S24-6.

143. Carr AC, Vissers MCM. Synthetic or Food-Derived Vitamin C—Are They Equally

Bioavailable? *Nutrients*. 28 oct 2013;5(11):4284-304.

144. Malbos D, Buxeraud J, Faure S, Desport JC. La vitamine A. *Actual Pharm*. juill 2021;60(608):23-6.

145. Hong SY, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Kim HK, Kim SH, et al. Pharmacokinetics of Glutathione and Its Metabolites in Normal Subjects. *J Korean Med Sci*. oct 2005;20(5):721-6.

146. Chirumbolo S. The role of quercetin, flavonols and flavones in modulating inflammatory cell function. *Inflamm Allergy Drug Targets*. sept 2010;9(4):263-85.

147. NUT-Ra-omega3.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-omega3.pdf>

148. | Bien être intérieur: le rôle des acides gras dans l'organisme [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <http://laboratoire-shigeta.com/index.php/le-role-des-acides-gras-dans-lorganisme/>

149. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, Olsen SF, Tjønneland AM, Frisch M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J Rheumatol*. juill 2005;32(7):1249-52.

150. Gan RW, Demoruelle MK, Deane KD, Weisman MH, Buckner JH, Gregersen PK, et al. Omega-3 fatty acids are associated with a lower prevalence of autoantibodies in shared epitope-positive subjects at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. janv 2017;76(1):147-52.

151. Gan RW, Bemis EA, Demoruelle MK, Striebich CC, Brake S, Feser ML, et al. The association between omega-3 fatty acid biomarkers and inflammatory arthritis in an anti-citrullinated protein antibody positive population. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 déc 2017;56(12):2229-36.

152. Saidane O, Semerano L, Sellam J. Les acides gras oméga 3 ont-ils un effet préventif sur la polyarthrite rhumatoïde ? *Rev Rhum*. nov 2019;86(6):545-8.

153. Les acides gras oméga 3 | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-om%C3%A9ga-3>

154. Manger du poisson : pourquoi ? comment ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/manger-du-poisson-pourquoi-comment>

155. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*. mai

2007;129(1-2):210-23.

156. Fichier:Curcumin structure (keto).svg — Wikipédia [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Curcumin\\_structure\\_\(keto\).svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Curcumin_structure_(keto).svg)

157. Brochard S, Pontin J, Boumediene K, Conrozier T, Bauge C. Effet de l'association curcumine, bromélaïne et harpagophytum (AIN-0821) sur les gènes et protéines de l'inflammation et de la douleur dans un modèle de synoviocytes humains arthrosiques. *Rev Rhum.* 1 déc 2021;88:A20-1.

158. Curcuma - Phytothérapie [Internet]. VIDAL. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/curcuma-longa.html>

159. Grant L, McBean DE, Fyfe L, Warnock AM. A review of the biological and potential therapeutic actions of *Harpagophytum procumbens*. *Phyther Res PTR.* mars 2007;21(3):199-209.

160. Brochard S, Pontin J, Boumediene K, Conrozier T, Bauge C. Effet de l'association curcumine, bromélaïne et harpagophytum (AIN-0821) sur les gènes et protéines de l'inflammation et de la douleur dans un modèle de synoviocytes humains arthrosiques. *Rev Rhum.* déc 2021;88:A20-1.

161. Byun JK, Yoon BY, Jhun JY, Oh HJ, Kim E kyoun, Min JK, et al. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates both obesity and autoinflammatory arthritis aggravated by obesity by altering the balance among CD4<sup>+</sup> T-cell subsets. *Immunol Lett.* 1 janv 2014;157(1):51-9.

162. Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE, Saadoun D, Souberbielle JC, Benveniste O, et al. Vitamine D et auto-immunité. Deuxième partie : aspects cliniques. *Rev Médecine Interne.* févr 2012;33(2):87-93.

163. O'Shea JJ, Jones RG. Rubbing salt in the wound. *Nature.* avr 2013;496(7446):437-9.

164. Sigaux J, Semerano L, Favre G, Bessis N, Boissier MC. Sel, rhumatismes inflammatoires et auto-immunité. *Rev Rhum.* janv 2018;85(1):19-24.

165. Varoquier C, Salmon JH, Danion F, Chatelus E, Sordet C, Javier RM, et al. Les effets des régimes et des stratégies diététiques dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* oct 2015;82(5):283-90.

166. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* mai 2013;13(5):321-35.

167. Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czjzek M, Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature.* 8 avr

2010;464(7290):908-12.

168. Sundström B, Johansson I, Rantapää-Dahlqvist S. Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for rheumatoid arthritis: results from a nested case-control study. *Rheumatol Oxf Engl. mars* 2015;54(3):487-93.

169. Salgado E, Bes-Rastrollo M, de Irala J, Carmona L, Gómez-Reino JJ. High Sodium Intake Is Associated With Self-Reported Rheumatoid Arthritis: A Cross Sectional and Case Control Analysis Within the SUN Cohort. *Medicine (Baltimore)*. sept 2015;94(37):e0924.

170. INCA 3 : Evolution des habitudes et modes de consommation, de nouveaux enjeux en matière de sécurité sanitaire et de nutrition [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2017 [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de>

171. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. août 2014;66(8):1998-2005.

172. 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.

173. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, Madsen HO, Klarlund M, Svejgaard A, et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum*. mai 2007;56(5):1446-53.

174. Lee YH, Bae SC, Song GG. Coffee or tea consumption and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. nov 2014;33(11):1575-83.

175. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. janv 2002;46(1):83-91.

176. Fragoulis A, Laufs J, Müller S, Soppa U, Siegl S, Reiss LK, et al. Sulforaphane has opposing effects on TNF-alpha stimulated and unstimulated synoviocytes. *Arthritis Res Ther*. 27 oct 2012;14(5):R220.

177. Semerano L, Julia C, Aitisha O, Boissier MC. Alimentation et rhumatismes inflammatoires. *Rev Rhum Monogr*. sept 2016;83(4):238-44.

178. Welinder L, Graugaard B, Madsen M. HLA antigen and gene frequencies in Eskimos of East Greenland. *Eur J Immunogenetics Off J Br Soc Histocompat Immunogenetics*. avr 2000;27(2):93-7.
179. Rosell M, Wesley AM, Rydin K, Klareskog L, Alfredsson L, EIRA study group. Dietary fish and fish oil and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiol Camb Mass*. nov 2009;20(6):896-901.
180. Lecerf JM. Chapitre 5 - Modes alimentaires. :11.
181. McKellar G, Morrison E, McEntegart A, Hampson R, Tierney A, Mackle G, et al. A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann Rheum Dis*. sept 2007;66(9):1239-43.
182. Nguyen-Huu K, Pugibet M, Vergne-Salle P, Bertin P. Régimes diététiques et polyarthrite rhumatoïde : Revue systématique de la littérature. *Rev Rhum*. nov 2016;83:A73-4.
183. Nguyen Y, Salliot C, Gelot A, Gambaretti J, Mariette X, Boutron-Ruault MC, et al. Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. janv 2021;73(1):69-77.
184. McDougall J, Bruce B, Spiller G, Westerdahl J, McDougall M. Effects of a very low-fat, vegan diet in subjects with rheumatoid arthritis. *J Altern Complement Med N Y N*. févr 2002;8(1):71-5.
185. Seignalet J. Chapitre 6 : les principes du régime alimentaire. In: *L'alimentation ou la troisième médecine*. Editions du Rocher. 2012. p. 698.
186. Seignalet J. Chapitre 8 : la polyarthrite rhumatoïde. In: *L'alimentation ou la troisième médecine*. Editions du Rocher. 2012. p. 698.
187. [argumentaire\\_pr\\_non\\_med\\_071018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/argumentaire_pr_non_med_071018.pdf) [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/argumentaire\\_pr\\_non\\_med\\_071018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/argumentaire_pr_non_med_071018.pdf)
188. Daien C, Czernichow S, Letarouilly JG, Nguyen Y, Sanchez P, Sigaux J, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie sur l'alimentation des patients ayant un rhumatisme inflammatoire chronique. *Rev Rhum*. mars 2022;89(2):116-27.
189. Oméga-3 des huiles de poissons - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/omega-3-huiles-poissons.html>

it



## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.