



Microbiote intestinal et alimentation : acteurs majeurs dans la polyarthrite rhumatoïde

Mélanie Champagne

► To cite this version:

Mélanie Champagne. Microbiote intestinal et alimentation : acteurs majeurs dans la polyarthrite rhumatoïde. Sciences pharmaceutiques. 2025. <dumas-05214749>

HAL Id: dumas-05214749

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-05214749v1>

Submitted on 19 Aug 2025

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

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



HAL Authorization

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2025

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le

28 mai 2025

par

Mélanie CHAMPAGNE

MICROBIOTE INTESTINAL ET ALIMENTATION : ACTEURS MAJEURS DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Directeur de thèse : **Mme Marjolaine VAREILLE-DELARBRE**

Jury

Président : **Mr Adrien ROSSARY**

Professeur des Universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Nathalie AMREIN**

Docteur en Pharmacie,
1 allée de la chocolaterie, 63130 Royat

Mme Christiane FORESTIER

Professeur des Universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Marjolaine VAREILLE-DELARBRE

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2025

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le

28 mai 2025

par

Mélanie CHAMPAGNE

MICROBIOTE INTESTINAL ET ALIMENTATION : ACTEURS MAJEURS DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Directeur de thèse : **Mme Marjolaine VAREILLE-DELARBRE**

Jury

Président : **Mr Adrien ROSSARY**

Professeur des Universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Nathalie AMREIN**

Docteur en Pharmacie,
1 allée de la chocolaterie, 63130 Royat

Mme Christiane FORESTIER

Professeur des Universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Marjolaine VAREILLE-DELARBRE

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Remerciements

A mon jury de thèse, à qui je suis honorée de présenter mon travail. Merci d'avoir pris de votre temps pour ma thèse, ainsi que d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je suis à la fois touchée et impressionnée par votre présence, j'espère que mon sujet vous a intéressé tout autant que j'ai pris plaisir à rédiger ce travail.

A ma directrice de thèse, Marjolaine, sans qui je n'aurais jamais pu réaliser ce travail. Merci pour ta patience et tes messages d'encouragements. Tu as su me canaliser dans mon engouement pour les recherches et l'écriture, ce qui m'a permis de rédiger au final une thèse et non un roman ! Je suis chanceuse d'avoir partagé ce travail à tes côtés, ton écoute et tes conseils m'ont été précieux. Merci de m'avoir permis de découvrir un domaine qui me passionne, si une opportunité sur la nutrition ou le microbiote intestinal s'offre à moi ces prochaines années, je serai fière de la saisir.

A Justine, médecin biologiste rencontrée au cours d'un stage en laboratoire d'immunologie. Malgré la distance, tu as continué à m'accompagner dans la rédaction de la revue sur le gluten. Ton aide et tes conseils m'ont permis de me lancer dans ce travail d'écriture, dont jamais je n'aurais pu imaginer en être capable sans ton soutien.

A ma maman, sans qui je n'aurais pas pu terminer ce long parcours, ni même m'engager dans ces études. D'aussi loin que je me souviens, j'ai toujours voulu exercer ce métier, dans le but de trouver un moyen de te guérir. En grandissant, j'ai compris que ce ne sera pas si simple, mais si cette thèse peut t'offrir quelques clés pour mieux vivre avec la maladie, alors j'ai en quelques sortes réussi mon défi. Merci pour ta patience, pour ton soutien tout au long de ma scolarité depuis toute petite, ainsi que pour ton écoute dans les bons moments comme dans les plus compliqués. Merci pour ta volonté de m'aider au mieux dans ma vie, de me comprendre et m'apporter tes conseils objectifs. En agissant toujours pour le bien de ton entourage et sans jamais te plaindre, tu es mon modèle de force et de courage.

A mon papa, qui m'a permis de me lancer, et qui me donne le courage et les moyens d'avancer. Nos tempéraments, quelques peu similaires, peuvent nous mener à des situations où mieux vaut ne pas se trouver dans les parages ! Les épreuves surmontées ensemble nous permettent

d'apprendre à s'écouter, s'encourager, et échanger. Merci pour tous les efforts que tu fournis au quotidien pour mieux me comprendre, m'aider et me soutenir dans mes démarches. Même si je ne te le dis pas souvent, je te suis extrêmement reconnaissante pour tes signes d'affection et tes conseils au cours de ces derniers mois. Je suis fière des moments que nous partageons, et ce n'est que le début d'une nouvelle page ensemble où le meilleur est à venir. Avec maman, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'apportez, je suis chanceuse de vous avoir : MERCI.

A mes grands-parents, qui ont été toujours là pour moi tout au long de mon parcours. Venir discuter à la maison sous le tilleul est un point de repère pour toute la famille, et ces moments partagés m'ont permis de reprendre des forces durant mes études. Une attention particulière est à porter à ma mamie, l'un de mes piliers de vie et repère depuis que je suis petite, qui se bat depuis plusieurs mois contre la maladie. La force et l'amour que tu me donnes sont inconditionnels, je t'en suis éternellement reconnaissante et serai toujours là pour toi.

A ma famille, mes oncles et tantes, cousins et cousines, qui suivez mon parcours depuis le début, et attendez avec impatience la fin de mes études ! Un grand merci pour votre écoute attentive toutes ces années, pour votre patience et vos encouragements. J'espère vous rendre fiers par mon parcours et par la rédaction de cette thèse qui me tient à cœur.

A mes amies rencontrées au cours de ces années de fac, qui m'ont permis d'avancer, ainsi que de profiter de bons moments de rire et de partage. Merci d'avoir pris le temps de me rassurer, notamment avant les partiels, où je ne me sentais jamais à la hauteur. Mention spéciale à Clémence : un grand merci pour ton soutien et ton amitié depuis notre rencontre en PACES, ainsi que pour ton aide précieuse lors des travaux de groupe. Enfin, merci à Chloé, fidèle soutien et amie rencontrée lors des colles au tutorat : malgré nos parcours dans deux promotions différentes, je suis fière et touchée que tu puisses être à mes côtés lors de ma soutenance.

A l'équipe de la pharmacie des Sources, officine où j'ai eu la chance de réaliser mon stage de six mois. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre écoute, votre patience et vos conseils. Vous m'avez accueillie sans aucun jugement, et permis de gagner en confiance. Venir travailler en me sentant aussi à l'aise et bien entourée a été un privilège, ce stage restera l'une de mes plus belles expériences en pharmacie.

Table des matières

INTRODUCTION	12
1. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	14
1.1. ÉPIDÉMIOLOGIE	14
1.2. GÉNÉTIQUE	14
1.3. IMPACT ENVIRONNEMENTAL SUR LA MALADIE	15
1.3.1. <i>Pollution.....</i>	<i>15</i>
1.3.2. <i>Fumée de cigarette.....</i>	<i>16</i>
1.4. RÉGIME ALIMENTAIRE OCCIDENTAL ET PR.....	17
1.4.1. <i>Le surpoids et l'obésité en lien avec la PR</i>	<i>17</i>
1.4.2. <i>Aliments et nutriments du régime occidental</i>	<i>18</i>
1.5. PHYSIOPATHOLOGIE	19
1.5.1. <i>Phase pré-clinique</i>	<i>19</i>
1.5.2. <i>Phase clinique.....</i>	<i>21</i>
1.6. MANIFESTATIONS CLINICO-BIOLOGIQUES ET DIAGNOSTIC.....	23
1.6.1. <i>Signes cliniques.....</i>	<i>23</i>
1.6.2. <i>Diagnostic clinique</i>	<i>24</i>
1.6.3. <i>Signes biologiques</i>	<i>25</i>
• Anticorps Anti-Protéine Citrullinée : ACPA.....	25
• Facteur Rhumatoïde : FR.....	25
• Syndrome inflammatoire	25
• Ponction du liquide synovial	27
1.6.4. <i>Diagnostic biologique.....</i>	<i>27</i>
1.6.5. <i>Signes d'imagerie</i>	<i>28</i>
• Radiographie	28
• Échographie.....	28
• Imagerie par Résonance Magnétique : IRM	29
1.6.6. <i>Diagnostic d'imagerie.....</i>	<i>29</i>
1.6.7. <i>Classification des critères cliniques, biologiques et d'imagerie</i>	<i>31</i>
1.6.8. <i>Niveau de sévérité de la maladie : score DAS28.....</i>	<i>32</i>
1.7. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES.....	32
1.7.1. <i>Première ligne thérapeutique.....</i>	<i>33</i>
1.7.2. <i>Seconde ligne thérapeutique.....</i>	<i>33</i>
1.7.3. <i>Troisième ligne thérapeutique.....</i>	<i>35</i>
1.7.4. <i>Algorithme de prise en charge thérapeutique</i>	<i>35</i>
1.8. PRISE EN CHARGE ET SUIVI.....	36
2. LE MICROBIOTE INTESTINAL EN LIEN AVEC L'AUTO-IMMUNITÉ	37
2.1. PRINCIPES FONDAMENTAUX	37

2.2.	COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL	38
2.3.	FONCTION METABOLIQUE DU MICROBIOTE INTESTINAL	40
2.3.1.	<i>Métabolisme des fibres et des glucides.....</i>	41
2.3.2.	<i>Métabolisme des protéines</i>	42
		42
2.3.3.	<i>Métabolisme des lipides.....</i>	43
2.4.	FONCTION IMMUNITAIRE DU MICROBIOTE INTESTINAL	44
2.4.1.	<i>Le système immunitaire intestinal.....</i>	44
2.4.2.	<i>La genèse du MI et l'éducation du système immunitaire intestinal</i>	45
2.4.3.	<i>Fonction barrière de l'intestin : le « pare-feu » immunitaire intestinal.....</i>	47
2.4.4.	<i>Régulation de l'inflammation intestinale</i>	49
2.5.	L'AXE INTESTIN-ARTICULATION	50
2.6.	AXE INTESTIN-ARTICULATION DANS LA PR	50
2.6.1.	<i>Déséquilibre du microbiote en amont de la maladie</i>	51
2.6.2.	<i>Déséquilibre du microbiote pendant la maladie</i>	52
2.7.	DE LA DYSBIOSE INTESTINALE A LA PR : MECANISMES IMMUNOLOGIQUES	52
2.7.1.	<i>Rupture de la tolérance immunitaire</i>	52
2.7.2.	<i>Mimétisme moléculaire.....</i>	53
2.7.3.	<i>Augmentation de la perméabilité intestinale.....</i>	54
2.8.	LE MICROBIOTE INTESTINAL DANS LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES DE LA PR.....	55
2.8.1.	<i>Les thérapeutiques modulant le MI de l'hôte atteint de PR.....</i>	55
2.8.2.	<i>Interactions entre le MI et les traitements conventionnels de la PR.....</i>	58
3.	ALIMENTATION ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : ZOOM SUR CERTAINS NUTRIMENTS ET REGIMES ALIMENTAIRES.....	59
3.1.	OMEGA 3 ET OMEGA 6.....	59
3.1.1.	<i>Description et rôles en santé humaine.....</i>	59
3.1.2.	<i>Résultats d'études : régimes riches en oméga 3 bénéfiques dans la PR</i>	60
3.2.	PRODUITS LAITIERS	62
3.2.1.	<i>Description, propriétés et métabolisme par le microbiote intestinal.....</i>	62
3.2.2.	<i>Source d'inflammation ou effet bénéfique dans la Polyarthrite rhumatoïde ? Des études en opposition</i>	64
3.2.3.	<i>Lien avec la vitamine D : effets positifs dans la Polyarthrite rhumatoïde.....</i>	66
3.3.	REGIME CETOGENE	68
3.3.1.	<i>Description, composition et potentiel effet dans la Polyarthrite rhumatoïde.....</i>	68
3.3.2.	<i>Résultats d'études : régime cétogène chez les patients souffrant de Polyarthrite rhumatoïde.....</i>	69
3.4.	REGIME MEDITERRANEEN	71
3.4.1.	<i>Description, composition et métabolisme par le microbiote intestinal.....</i>	71
3.4.2.	<i>Résultats d'études : régime méditerranéen chez les patients souffrant de Polyarthrite rhumatoïde</i>	74
3.5.	LE REGIME ADAPTE EN CAS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	76
4.	LE GLUTEN : UN ENNEMI DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ?	78

CONCLUSION	81
REFERENCES	83
ANNEXES.....	92
• Annexe I. Système de notation semi-quantitatif EULAR-OMERACT (50)	92
• Annexe II. Dernières mises à jour de 2016 du système de notation RAMRIS (50)	94
SERMENT DE GALIEN	96

Liste des tableaux et figures

FIGURE 1 : IMPACT DE LA POLLUTION DE L'AIR SUR LE DEVELOPPEMENT DE LA PR (7).....	16
FIGURE 2 : ROLE DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET GENETIQUES SUR LA CITRULLINATION PROTEIQUE ET LA PERTE DE TOLERANCE IMMUNITAIRE (20)	20
FIGURE 3 : FACTEURS DECLENCHEURS, CASCADES PRO-INFLAMMATOIRES ET DESTRUCTIONS ARTICULAIRES DANS LA PR (22).....	22
FIGURE 4 : MODIFICATIONS ARTICULAIRES, DESTRUCTIONS OSSEUSES ET CARTILAGINEUSES DANS LA PR (23)	22
FIGURE 5 : DEFORMATION DES ORTEILS CHEZ UN SUJET ATTEINT DE PR EVOLUEE (25).....	23
FIGURE 6 : GONFLEMENT ET DEFORMATION DES ARTICULATIONS DES DOIGTS CHEZ DEUX SUJETS ATTEINT DE PR (26)	23
FIGURE 7 : NODULES RHUMATOÏDES PRESENTS AU NIVEAU DE LA PLANTE DU PIED CHEZ UN SUJET ATTEINT DE PR (30)	24
FIGURE 8 : NODULE RHUMATOÏDE DEVELOPPE EN REGARD DE LA CRETE ULNAIRE CHEZ UN SUJET SOUFFRANT DE PR (31)	24
FIGURE 9 : ÉTAPES CLES ALLANT DE LA SYNTHÈSE DE LA CRP JUSQU'À SES EFFETS DANS LA PR (38)	26
FIGURE 10 : RADIOGRAPHIES DE MAINS ET DE PIEDS CHEZ UN SUJET TOUCHE PAR LA PR (4)	28
FIGURE 11 : ECHOGRAPHIES DOPPLER CHEZ UN SUJET TOUCHE PAR UNE PR DEBUTANTE (47).....	29
FIGURE 12 : IMAGERIES OBTENUES PAR IRM CHEZ UN SUJET SOUFFRANT D'UNE PR (49)	29
FIGURE 13 : ARTICULATIONS A VISUALISER PAR IRM AFIN D'APPLIQUER LE SYSTEME DE NOTATION RAMRIS (52)	30
FIGURE 14 : CRITERES CLINICO-BIOLOGIQUES ET LOGIGRAMME POUR ETABLIR LE DIAGNOSTIC (4).....	31
FIGURE 15 : CALCUL DU SCORE DAS28 PERMETTANT DE DETERMINER LE NIVEAU D'ACTIVITE DE LA PR (55)	32
FIGURE 16 : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DE LA PR, SELON LES RECOMMANDATIONS DE LA SFR DE 2018 (56)	35
FIGURE 17 : PRISE EN CHARGE ET SUIVI PLURIDISCIPLINAIRE D'UN PATIENT ATTEINT DE PR (57)	36
FIGURE 18 : LES DIFFERENTS MICROBIOTES HUMAINS (60).....	37
FIGURE 19 : ARBRE PHYLOGENETIQUE DES DIFFERENTS PHYLA, FAMILLES, GENRES ET ESPECES BACTERIENNES DU MI (64)	38
FIGURE 20 : BACTERIES INTESTINALES LES PLUS FREQUEMMENT RENCONTREES CHEZ L'HOMME (65)	39
FIGURE 21 : DIVERSITE BACTERIENNE AU FIL DU TRACTUS DIGESTIF (62)	40
FIGURE 22 : PRODUCTION DE SUBSTRATS ENERGETIQUES SUITE AU METABOLISME GLUCIDIQUE PAR LES BACTERIES DU MI (68).....	41
FIGURE 23 : PRINCIPALES VOIES DE DEGRADATION DES PROTEINES PAR LES BACTERIES DU MICROBIOTE INTESTINAL (70).....	42
FIGURE 24 : CASCADES IMMUNOLOGIQUES SUITE A LA RECONNAISSANCE D'UNE BACTERIE PATHOGENE AU NIVEAU DU MI (78)	48
FIGURE 25 : DESEQUILIBRE MICROBIOTIQUE ET DEVELOPPEMENT DE L'AUTO-IMMUNITE DANS LA PR (83).....	51
FIGURE 26 : PROCESS MIS EN PLACE SUITE A UNE DYSBIOSE DU MI, DECLANCHANT LA PATHOGENESE DE LA PR (91).....	55
FIGURE 27 : DU MODE D'ACTION JUSQU'AUX EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRES ET IMMUNOMODULATEURS DES PROBIOTIQUES (91).....	56
FIGURE 28 : CORRESPONDANCE PRODUIT LAITIER ET PORTIONS RECOMMANDEES (114).....	63
FIGURE 29 : EFFETS BENEFIQUES DU REGIME CETOGENE SUR L'INFLAMMATION (128).....	69
FIGURE 30 : IMPACT D'UN REGIME PAUVRE EN GLUCIDES SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL ET L'AUTO-IMMUNITE (131)	70
FIGURE 31 : PYRAMIDE ALIMENTAIRE IDEALE POUR LES PATIENTS SOUFFRANT DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (142)	77
TABLEAU I : LIGNES DIRECTRICES DU REGIME MEDITERRANEEN (133,134)	72

Liste des abréviations

ACPA : Anticorps Anti-Peptides Citrullinés

ACR : American College of Rheumatology

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

Ag : Antigène

AG : Acide Gras

AGCC : Acide Gras à Chaîne Courte

AGCR : Acide Gras à Chaîne Ramifiée

AGMI : Acide Gras Monoinsaturé

AGPI : Acide Gras Polyinsaturé

AGS : Acide Gras Saturé

AHR : Récepteur des Hydrocarbures Aryliques

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AIP : Protocole Auto-Immun

ALA : Acide Alpha-Linolénique

ALAT : Alanine Aminotransférase

AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique

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

ASAT : Aspartate Aminotransférase

ATP : Adénosine triphosphate

bDMARDs : médicaments antirhumatismaux biologiques modifiant la maladie

Csf2 : Facteur de Stimulation des Colonies 2 (anciennement facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages GM-CSF)

cm : centimètre

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène

CRP : Protéine C Réactive

CSA : Arthralgie Cliniquement Suspecte

csDMARDs : médicaments antirhumatismaux synthétiques conventionnels modifiant la maladie

DC : Cellule Dendritique

DEP : Particules d'Échappement Diesel

DHA : Acide Docosahexaénoïque

dL : décilitre

DERAA : Acide aspartique – Acide glutamique – Arginine – Alanine – Alanine

EPA : Acide Eicosapentaénoïque

EROs : Espèces Réactives de l'Oxygène

ESR : Erythrocyte Sedimentation Rate : taux de sédimentation érythrocytaire

EULAR : European League Against Rheumatisms

FODMAPs : Oligosaccharides Fermentés, Disaccharides, Monosaccharides et Polyols

FR : Facteur Rhumatoïde

GALT : Tissu Lymphoïde Associé à l'Intestin (Gut Associated Lymphoid Tissue)

GC : Glucocorticoïdes

GFD : Gluten Free Diet (régime sans gluten)

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

HLA : Human Leucocyte Antigen

HMW-GS : High Molecular Weight Glutenins (gluténines de haut poids moléculaire)

HMO : Oligosaccharides du lait humain

IFN : Interféron

IL : Interleukine

ILC : Cellules Lymphoïdes Innées

INRAE : Institut National de Recherche pour l'Agriculture

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

JAKi : inhibiteur des Janus Kinases

kcal : kilocalorie

KD : régime cétogène (Ketogenic Diet)

kg : kilogramme

LA : Acide Linoléique

LDL : Low Density Lipoprotein (Lipoprotéine de basse densité)

LMW-GS : Low Molecular Weight Glutenins (gluténines de bas poids moléculaire)

LPS : Lipopolysaccharide

LyT : Lymphocyte T

LyB : Lymphocyte B

MC : Maladie Coeliaque

MCP : Métacarpo-phalangiennes

MI : Microbiote Intestinal

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MTP : Métatarso-phalangiennes

mg : milligramme

mg/L : milligramme par litre

mL : millilitre

mm : millimètre

mm³ : millimètre cube

MTX : méthotrexate

NCGS : Non Coeliac Gluten Sensitivity (sensibilité non coeliaque au gluten)

NET : Pièges extracellulaires neutrophiles

NGI : Néo-Glucogenèse Intestinale

OMERACT : Outcome Measures in Rheumatology (mesure des résultats en rhumatologie)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAD : Peptidyl-Arginase Désaminases

PE : Phosphoéthanolamine

PM : Particules fines

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PNNS : Programme National Nutrition Santé

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

PRS : Score de Risque Polygénique

RAMRIS : Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RF : Facteur Rhumatoïde

RM : Régime Méditerranéen

ROR γ t : Récepteur lié à l'acide rétinoïque γ t

RVSG : Régime Végétalien Sans Gluten

SF : Synovial Fluid (liquide synovial)

SFR : Société Française de Rhumatologie

SN : Système Nerveux

SNA : Système Nerveux Autonome

SNE : Système Nerveux Entérique

Spp : species (espèces)

TGF : Transforming Growth Factor

TLR : Toll Like Receptor

TNF : Tumor Necrosis Factor

Tregs : Lymphocytes T Régulateurs

tsDMARDs : médicaments antirhumatismaux synthétiques ciblés modifiant la maladie

UI/mL : Unité internationale par millilitre

VPM : Volume Plaquettaire Moyen

VS : Vitesse de Sédimentation (taux de sédimentation érythrocytaire)

Introduction

« Toute maladie commence dans les intestins » : telles sont les paroles énoncées il y a plus de 2000 ans par Hippocrate, considéré comme le père de la médecine. Cette notion a fait l'objet de nombreuses recherches ces dernières décennies, et continue de fasciner et d'interroger les scientifiques du monde entier. Les intestins, dont principalement le gros intestin et le côlon, hébergent plus de 40 000 milliards de bactéries, soit l'équivalent du nombre de cellules de l'organisme, ainsi que des millions de phages, virus, archées, champignons, ... Pour ainsi dire, l'Homme peut être considéré comme un être hybride mi-humain mi-microbe !

Cette communauté microbienne, couramment définie par le terme de microbiote intestinal (MI), est unique à chaque individu et indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Le MI intervient dans la digestion des fibres alimentaires, aide dans la lutte contre l'invasion par des agents pathogènes, fabrique de multiples métabolites nécessaires à la santé de l'hôte (l'Homme), et même contribue à la maturation du système immunitaire et à sa tolérance vis-à-vis de l'hôte. Chaque individu vit en symbiose avec son écosystème microbien : en cas d'altération de la richesse, de la diversité ou de l'équilibre du MI, une dysbiose intestinale s'installe, pouvant faire le nid de multiples pathologies, dont des maladies chroniques immunitaires telle que la Polyarthrite rhumatoïde (PR).

Cette pathologie auto-immune, deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, touche aujourd'hui 1% de la population adulte mondiale. La cause exacte d'apparition de la PR est encore méconnue. La prédisposition génétique, l'exposition à certains polluants environnementaux, le tabagisme, l'obésité, la parodontopathie, le stress chronique, ou une dysbiose au sein du MI semblent tous impliqués dans le déclenchement de cette pathologie. Chez un individu présentant une susceptibilité génétique à la PR et suite à l'exposition à un ou plusieurs facteurs déclencheurs, son système immunitaire perd sa capacité de tolérance immunitaire. S'en suit alors le déclenchement de phénomènes auto-immuns anormaux, entraînant la production d'auto-anticorps ciblant les tissus sains, comme certains sites articulaires.

La destruction osseuse et cartilagineuse entraîne des douleurs, des gonflements ou même des déformations articulaires. Une raideur matinale ainsi qu'une perte d'amplitude dans les mouvements sont fréquemment observés. La qualité de vie est impactée par cette maladie, avec une détérioration du sommeil, une perte d'autonomie, et une fatigue chronique qui sont souvent présents. La PR est diagnostiquée tant sur l'évaluation des symptômes cliniques observés que sur les signes d'imagerie et les marqueurs analysés sur prises de sang. Une fois tous ces éléments mis

en commun, un traitement antirhumatismal peut être instauré, sélectionné selon les lignes directrices établies par les sociétés savantes spécialisées en rhumatologie.

Le lien entre la consommation d'aliments transformés, de graisses saturées et de glucides raffinés avec l'augmentation du nombre de pathologies chroniques au niveau mondial est aujourd'hui certifié. De nombreux travaux scientifiques ont permis de dévoiler que ce type d'alimentation, défini comme le régime occidental, appauvrit le MI de la population, pouvant mener à un dysfonctionnement du système immunitaire.

Dès l'Antiquité, Hippocrate voyait juste en disant : « que ton alimentation soit ta meilleure médecine ». Prendre soin de sa santé et de son MI passe notamment par l'adoption d'une alimentation saine et équilibrée. De nombreuses informations inondent les médias sur de multiples aliments anti-inflammatoires, régimes santé, compléments alimentaires prometteurs, ou même certains aliments ou nutriments à éviter. L'un des objectifs de cette thèse est d'établir quel type d'alimentation est bénéfique pour les sujets atteints de PR. Ces conseils diététiques peuvent également être utiles pour tout individu non malade souhaitant devenir acteur de sa santé.

La supplémentation en acides gras oméga 3 est-elle intéressante en cas de PR ? Les produits laitiers sont-ils à limiter, ou au contraire indispensables chez ces patients ? Les régimes restrictifs, tel que le régime cétogène, peuvent-ils être bénéfiques en cas de Polyarthrite rhumatoïde ? Le régime méditerranéen, diète la plus proche des recommandations alimentaires, est-il adapté en cas de PR ? Enfin, l'élimination du gluten est-elle intéressante dans l'optique de limiter les douleurs et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de PR ? Une analyse actualisée des données scientifiques disponibles a permis d'obtenir des réponses à ces interrogations, offrant alors quelques clés aux patients souffrant de PR pour mieux vivre avec cette maladie.

1. La Polyarthrite rhumatoïde

1.1. Épidémiologie

La Polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Selon une étude publiée en juin 2023 par l'Inserm, la PR touche entre 0,5 et 1% de la population française (1). L'incidence mondiale de cette pathologie est équivalente à la proportion de cas en France, avec 1% de la population mondiale touchée.

Concernant la prévalence de cette maladie selon le sexe, les femmes sont deux à trois fois plus à risque de développer la PR que les hommes : 0,5% de risque chez la femme contre seulement 0,09% chez l'homme (2). De plus, cette différence s'observe surtout aux alentours des 50 ans car en prenant de l'âge, la prévalence masculine tend à rejoindre celle des femmes (3).

Enfin, le terrain génétique joue aussi dans la prévalence de la PR. Certains sujets sont plus susceptibles de développer cette pathologie car la prévalence monte de 2 à 4% chez les sujets apparentés au premier degré d'un patient atteint par la PR (4).

1.2. Génétique

Les multiples formes d'expression de la maladie, son évolution au fil des années, mais aussi la réponse aux traitements varie selon la composante génétique de chaque patient. Ceci montre que les facteurs génétiques jouent un rôle indiscutable dans le développement d'une PR et sa sévérité.

Le facteur génétique à risque de PR le mieux identifié se situe au sein de la région du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Il s'agit de certains allèles de susceptibilité appelés HLA-DRB1 (HLA pour antigènes des leucocytes humains). Au moins 30% des sujets touchés présentent dans leur génome ces allèles HLA-DRB1 (3).

De plus, la présence d'HLA-DRB1 est fortement associée au développement d'une polyarthrite rhumatoïde à anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) positifs. Cet allèle HLA-DRB1 est composé d'une séquence de cinq acides aminés, que l'on appelle « épitope partagé ». Il a été démontré que tous les allèles HLA-DRB1 possédant cet épitope partagé dans leur séquence sont liés à la PR, et vont notamment induire une réponse auto-immune médiée par les lymphocytes T (5).

A contrario, il existe certains allèles HLA-DRB1 qui ne contiennent pas l'épitope partagé dans leur séquence, mais qui possèdent une autre région commune composée des acides aminés DERAA : Acide aspartique – Acide glutamique – Arginine - Alanine - Alanine. Selon une étude, les personnes

portant ces allèles composés de la séquence DERA A vont développer une maladie moins grave et une destruction articulaire moins sévère, et le risque de développer cette maladie est diminué (5).

Bien que l'effet de certaines associations génomiques non-HLA soient moins flagrantes que le lien HLA-DRB1 et PR, d'autres locus génétiques sont aussi en lien avec le développement de la PR. Actuellement, environ 110 loci ont été découverts comme étant sensibles à la PR. Ces loci jouent un rôle dans le déclenchement de la pathologie, l'expression des différentes formes cliniques mais aussi les régulations des réponses du système immunitaire. Plus récemment, une méta-analyse comprenant 22 628 patients atteints de PR et 288 664 témoins a permis de mettre en lumière 11 nouveaux loci sensibles à cette pathologie. Parmi ces 11 nouveaux loci, 88 gènes ont été révélés comme des effecteurs potentiels de la PR (6).

1.3. Impact environnemental sur la maladie

1.3.1. Pollution

Une étude menée en 2019 par Sigaux et al s'est intéressé à l'impact de la pollution de l'air sur le développement de nombreuses maladies, et notamment la PR (7). Concernant l'incidence de la PR selon la zone géographique, les pays en voie de développement (moins industrialisés) ont un taux d'incidence de PR plus faible que les pays développés. Cette différence d'incidence s'observe à plus petite échelle car les zones rurales sont moins touchées par la PR que les zones urbaines.

Dans des pays développés, il existe un lien direct entre la proximité avec le trafic routier et une susceptibilité accrue de développer la PR. En effet, une étude canadienne menée en 2014 a démontré que le risque de développer la maladie était de 37 à 39% si les personnes habitaient à moins de 50 mètres d'une autoroute, et de 7 à 24% si le trafic autoroutier se situait de 50 à 150 mètres du domicile (8).

Il a été montré que l'inhalation de particules métalliques et chimiques entraîne un afflux brutal de polynucléaires neutrophiles (PNN). De ce phénomène en découle une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires et la production d'espèces réactives de l'oxygène (EROs), ayant la capacité d'aller altérer de nombreuses protéines, mais aussi l'ADN (7).

Des études ont également montré que l'exposition aux particules d'échappement diesel (DEP) entraîne une inhibition des lymphocytes Tregs ainsi que des cellules Th1, avec en contrepartie une augmentation des Th17 au niveau pulmonaire. Dans une étude menée en 2014 par Pierdominici et al, il a été constaté une baisse de production de l'IL-2 par les lymphocytes T CD4+ et CD8+ chez les sujets exposés aux DEP (9).

Un zoom au niveau moléculaire permet de mettre en évidence le lien entre la pollution atmosphérique et le risque de développer la PR. L'une des propriétés physico-chimiques des polluants atmosphériques est qu'ils sont lipophiles. Les particules fines (PM) peuvent donc rentrer dans les cellules pour aller se fixer au récepteur des hydrocarbures aryliques (AHR), notamment présents au sein des lymphocytes T. Une fois que l'AHR est lié à la nanoparticule lipophile, ce couple est transloqué dans le noyau du LyT non différencié (LyTh0), où il va se lier à des promoteurs de gènes cibles impliqués dans la différenciation des LyTh0 en LyTh17. Parmi les gènes ciblés, on retrouve les gènes de l'interleukine (IL) 17, de l'IL-21 et de l'IL-22, qui seront exprimés suite à la fixation de l'AHR. Cette augmentation accrue de LyTh17 potentialise les cascades pro-inflammatoires néfastes de la maladie, ce qui in fine aggrave les symptômes de la PR (figure 1)(7). Enfin, cette étude menée par Sigaux et al démontre que le développement de phénomènes arthritiques est prédominant chez les sujets dont les LyT sont porteurs de ces récepteurs AHR et qui ont eux-mêmes fixés les particules fines polluantes. En revanche, la pathologie s'améliore si les lymphocytes T du sujet ne portent pas l'AHR (7).

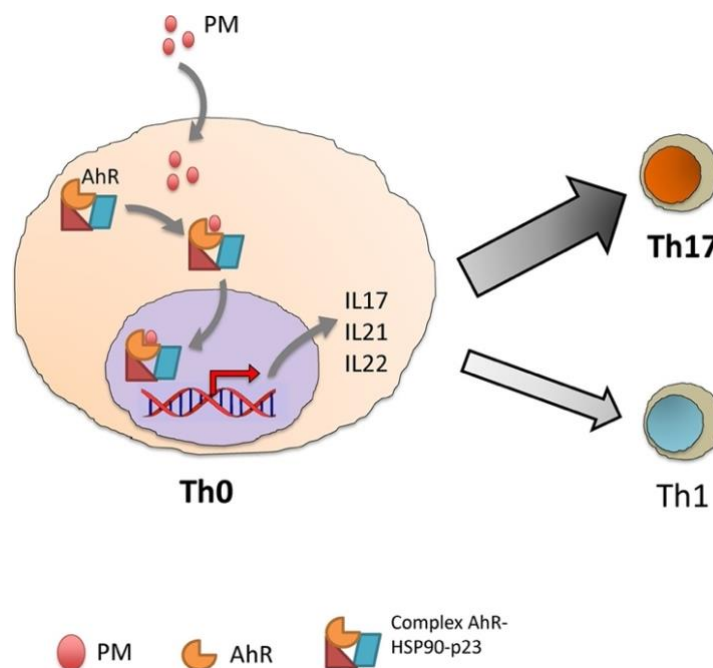


Figure 1 : impact de la pollution de l'air sur le développement de la PR (7)

1.3.2. Fumée de cigarette

La fumée de cigarette impacte négativement l'ensemble des systèmes et organes du corps humain et expose à une susceptibilité accrue de développer de nombreuses maladies, notamment cardiovasculaires, pulmonaires et autres. Le tabagisme joue aussi sur le développement de la PR, sur la sévérité de la maladie ainsi que sur la réponse aux thérapeutiques mises en place. Il a été démontré que la présence de deux loci génétiques particuliers, les gènes GSTT1 et HMOX1 au niveau

du chromosome 22, et d'une exposition simultanée au tabagisme met l'individu dans une situation à risque plus élevé de développer la PR (10).

Une étude cas-témoins a été menée avec 967 patients âgés de 18 à 70 ans atteints de PR et 1126 témoins. Après avoir effectué plusieurs analyses, ils ont étudié la relation entre le tabagisme et la présence d'anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA). Ils ont montré que plus le tabagisme (compté en paquet/année) était important, plus les taux d'anticorps anti-citrulline sont élevés au début du développement de la PR (11). De plus, cette étude nous montre que le tabagisme induit directement la citrullination de protéines intracellulaires. En effet, des enzymes transformant l'arginine en citrulline, les peptidyl-arginase désaminases (PAD), vont cibler notamment le fibrinogène et la vimentine afin de les citrulliner. Chez les fumeurs sains, en moyenne 13,75% des cellules de lavage broncho-alvéolaire sont positives à la citrulline, contre 28,5% chez les fumeurs atteints de PR (11). Le tabagisme est donc le premier facteur environnemental impactant de manière néfaste la PR.

Une récente étude parue en 2022 présente les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués lors de l'inhalation de fumée de cigarette. L'exposition aux produits de combustion induit un déséquilibre cytokinique en inhibant notamment la sécrétion de l'IL-2, cytokine impliquée dans le contrôle et la tolérance immunitaire. L'inhalation de fumée de cigarette aboutit in fine à un risque accru de développer la PR, ainsi qu'à l'aggravation des symptômes de cette pathologie (12).

1.4. Régime alimentaire occidental et PR

1.4.1. Le surpoids et l'obésité en lien avec la PR

Le mode de vie industrialisé expose les individus à des facteurs de risque de déclenchement de la PR comme le tabagisme, la pollution environnementale, mais aussi la consommation d'aliments transformés. Le mode d'alimentation de l'Homme a évolué au fil des années, s'orientant vers des repas plus copieux, plus riches en graisses saturées et en sucres, et appauvris en fibres et nutriments essentiels. Ce constat, associé à une augmentation de la sédentarité, a enclenché au niveau mondial une explosion de l'incidence de syndromes métaboliques, associés très fréquemment à un état de surpoids voire d'obésité : selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en 2022 au niveau mondial, 43% des adultes sont en situation de surpoids et 16% en état d'obésité (13).

Selon les dernières recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR), les patients atteints de PR et étant en situation de surpoids ou d'obésité doivent être accompagnés dans une démarche de perte de poids, afin de contrôler l'activité de la PR et obtenir des effets bénéfiques cardio-métaboliques et psychologiques (14). L'hyperadiposité se traduit par une hypertrophie des

cellules adipeuses. Dans cet état, les adipocytes libèrent des médiateurs de l'inflammation comme la leptine et d'autres adipokines, ainsi que de nombreuses cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, l'IL-27 et le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α). Ceci engendre l'installation d'une inflammation chronique (un taux anormalement élevé de protéine C réactive, ou CRP, est observé chez les sujets en surpoids ou obèses), et le déclenchement des phénomènes auto-immuns de la PR (15).

Une étude a été menée en 2020 au Mexique chez 123 sujets atteints de PR, avec 31,7% de ces personnes en surpoids, et 58,5% obèses. Les résultats dévoilent que les sujets en surpoids ou obèses possèdent un nombre d'articulations enflammées plus élevé que les personnes avec un indice de masse corporelle (IMC) normal. De même, les articulations de ces sujets sont plus douloureuses que chez les sujets avec un poids normal : le niveau d'activité inflammatoire de la PR est donc corrélé avec le volume de graisse corporelle chez ces patients (15).

Enfin, l'obésité impacte la réponse aux traitements instaurés dans la PR. Chez des sujets avec un poids normal traités par méthotrexate, les chances d'atteindre la rémission à 24 mois sont supérieures aux sujets en surpoids ou obèses traités de la même façon par méthotrexate. De même, chez 641 sujets atteints de PR, dont 66 d'entre eux avec un IMC > 30 (soit en état d'obésité), et tous traités par médicaments anti-TNF, on observe une réponse différente au traitement : les sujets obèses atteignent moins fréquemment la rémission que les sujets avec un IMC normal (IMC allant de 18,5 à 25). Les traitements utilisés dans la PR montrent une efficacité moindre chez les sujets en surpoids ou obèses, que les doses soient fixes ou adaptées au poids de l'individu (16).

1.4.2. Aliments et nutriments du régime occidental

Le mode d'alimentation au sein de pays industrialisés a été grandement étudié ces dernières années, notamment sur son effet pro-inflammatoire. Une étude à grande échelle menée sur 150 000 femmes a établi un lien entre le régime alimentaire et le développement de la PR. Tous les deux ans, un calcul a été effectué auprès de chaque participante afin de déterminer leur indice d'alimentation alternative saine : plus le score est élevé, plus l'alimentation est riche en fruits, légumes, acides gras insaturés, céréales, légumineuses et une consommation faible à modérée d'alcool (de façon très occasionnelle). Ce score diminue avec la consommation de viandes rouges, d'aliments transformés, de sodas, de sel, d'acides gras saturés et d'alcool de façon majeure. Les résultats montrent un taux de risque pour la PR de 0,67 pour les femmes avec un indice d'alimentation alternative saine élevé par rapport aux participantes avec un indice faible : le risque de déclenchement de la PR augmente parallèlement avec la consommation de viandes rouges,

d'aliments transformés riches en sucres raffinés et en graisses saturées, ainsi que la consommation régulière d'alcool (17).

Une revue publiée en 2020 par Gioia et al met l'accent sur le rôle néfaste du régime alimentaire des pays occidentalisés sur le développement et la sévérité de la PR. Cette malnutrition occidentale entraîne une augmentation de l'état inflammatoire des individus prédisposés à la PR, ainsi qu'une résistance à l'insuline et une prise de poids. Les nutriments ingérés par l'Homme possèdent des propriétés pro ou anti-inflammatoires de par leur composition. Par exemple, les glucides sont pourvoyeurs de propriétés pro-inflammatoires car leur ingestion entraîne une libération accrue d'IL-6, de TNF- α , ainsi que des taux accrus de CRP. Les fibres permettent de diminuer la vitesse d'absorption des glucides, et donc limitent l'état inflammatoire dû à l'ingestion des glucides. Concernant les lipides, les acides gras saturés et trans sont aussi pro-inflammatoires, tandis que les acides gras oméga-3 polyinsaturés régulent à la baisse les médiateurs de l'inflammation cités précédemment. La viande rouge riche en nitrites, ainsi qu'un apport excessif de sel ont un effet néfaste sur le développement de la PR. Le sel augmente la différenciation des LyTh17 et le déclenchement de l'auto-immunité, en particulier chez les patients fumeurs : le sel potentialise donc les effets néfastes du tabagisme sur l'apparition de la PR. Enfin, les boissons sucrées type sodas, fréquemment consommées dans les pays occidentaux, potentialisent le risque de PR principalement par l'accumulation de produits de glycation qui favorisent l'inflammation (18).

1.5. Physiopathologie

Actuellement, la cause de déclenchement de la PR reste inconnue. Chez les personnes atteintes de polyarthrite, deux phénomènes se déroulent conjointement. D'une part, ces patients sont touchés par des réactions inflammatoires exagérées au niveau articulaire. D'autre part, une anomalie de la réponse immunitaire est observée, avec notamment la production d'auto-anticorps : le Facteur Rhumatoïde (RF) et des ACPA (19).

1.5.1. Phase pré-clinique

L'exposition d'un individu prédisposé génétiquement à la PR à des polluants environnementaux, comme les particules fines présentes dans l'air pollué ou le tabagisme, va engendrer une activation des enzymes PAD au niveau pulmonaire. Ces dernières entraînent une production accrue de protéines citrullinées dans les poumons, en ciblant principalement la vimentine, le fibrinogène, l'alpha-énolase et le collagène de type II. En réponse à ce signal anormal de citrullination, les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) vont présenter les peptides citrullinés aux LyT CD4+. Ces LyT CD4+,

chez un individu ayant la composante génétique à risque de PR HLA-DRB1, vont entraîner une prolifération de cytokines pro-inflammatoires et de LyT mémoires de la CPA. Ces LyT CD4+ mémoires vont ensuite activer des LyB spécifiques de la CPA. Les LyB vont de ce fait synthétiser des anticorps spécifiques des résidus citrullinés, les ACPA, induisant un déséquilibre immunitaire.

L'individu en question peut rester dans cet état pré-clinique, sans aucun signe de la maladie, pendant plusieurs mois ou plusieurs années. Cependant, un phénomène infectieux viral ou bactérien, ou même une lésion tissulaire peut déclencher une perte de tolérance immunitaire. Ce phénomène inflammatoire, bénin chez un individu sain, va toucher le synovium d'une articulation, activant à ce niveau les enzymes PAD. De ce fait, des protéines vont être citrullinées, ce qui entraîne une synthèse accrue d'ACPA par les LyB mémoires, et un recrutement de ces auto-anticorps au niveau articulaire via les CPA. La liaison CPA/ACPA conduit à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF, ainsi qu'à une production de LyT pathogènes tels que les LyTh1 et LyTh17 (figure 2)(20). Cette boucle pro-inflammatoire instaure une inflammation synoviale chronique, faisant basculer l'individu en phase clinique active de la maladie (20) (21).

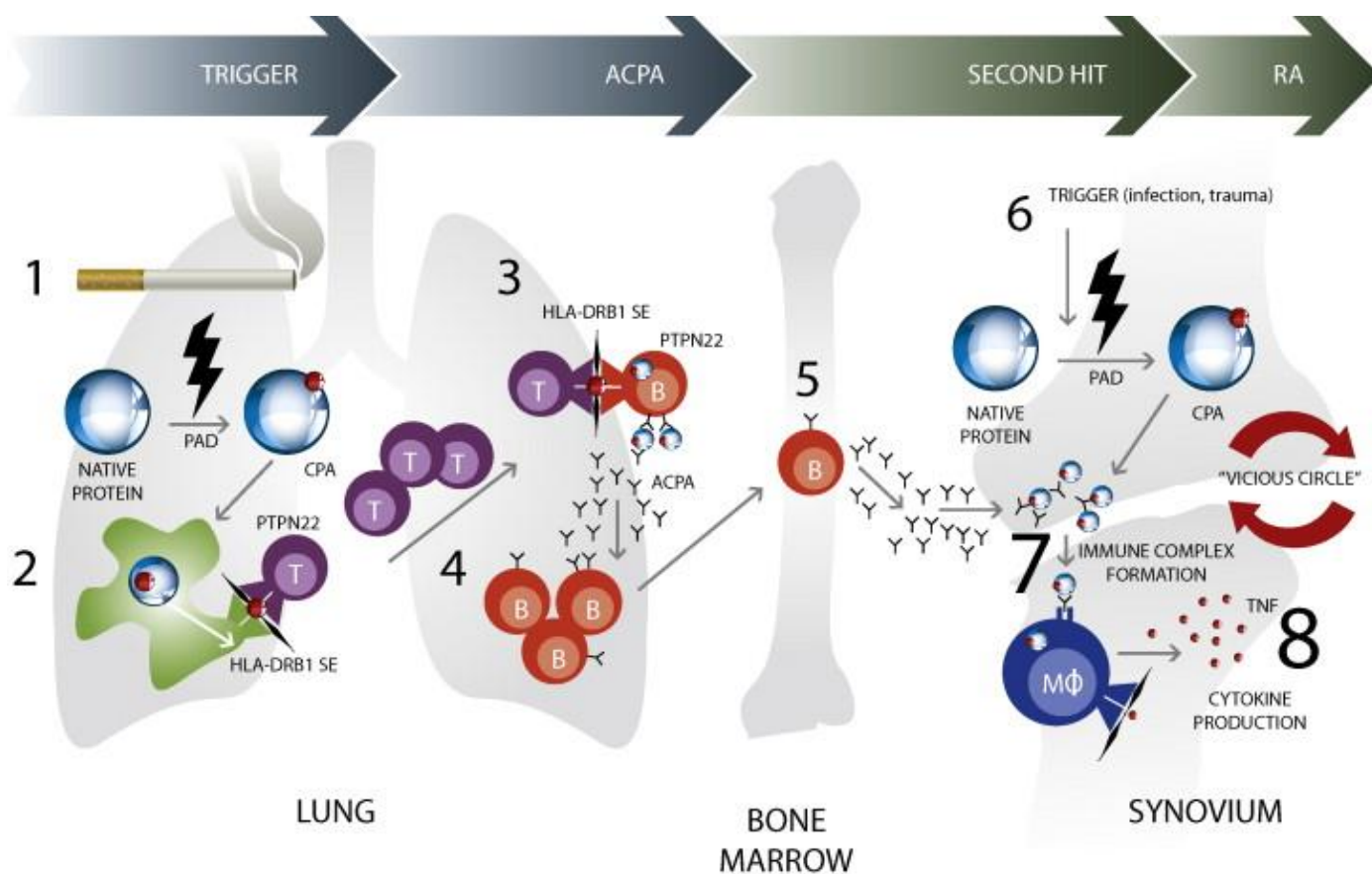


Figure 2 : rôle des facteurs environnementaux et génétiques sur la citrullination protéique et la perte de tolérance immunitaire (20)

1.5.2. Phase clinique

Chez les sujets atteints de PR, on observe une inflammation de la capsule articulaire. Plusieurs lignées cellulaires, dont notamment les cellules dendritiques (DC), les lymphocytes B et T, et les PNN vont interagir ensemble pour maintenir cet état inflammatoire intra-articulaire chronique. En effet, ces différentes cellules immunitaires sont recrutées au niveau de l'articulation inflammatoire par le biais de cytokines, comme les DC qui sont attirées par la forte présence de chimiokine CCL20 dans le tissu synovial inflammatoire. Puis, ces DC synthétisent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-18, l'IL 23 ou les interférons (IFN) α et β . Ces messagers amplifient la perte de tolérance immunitaire, en favorisant le recrutement cellulaire dans la capsule articulaire inflammatoire (21).

Grâce à ces messagers pro-inflammatoires, mais aussi grâce aux diverses cellules résidentes de la capsule articulaire comme les macrophages, les DC et les ostéoclastes, les lymphocytes T vont être recrutés dans la zone inflammatoire. Une augmentation des LyTh1 et des LyTh17 avec une diminution des LyTreg est observée dans la PR. Ces LyT vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-2, l'IFN- γ ou le TNF- β , ce qui active entre autres les LyB et les macrophages. Ces derniers favorisent la perte de tolérance immunitaire ainsi que la destruction osseuse et articulaire (21).

Un autre type cellulaire amplifie cette boucle pro-inflammatoire : il s'agit des synoviocytes. Ces cellules, dérivées des cellules souches mésenchymateuses de type fibroblaste, composent la couche superficielle de l'articulation. De façon physiologique, les synoviocytes synthétisent le liquide synovial et libèrent des facteurs de croissance et nutritifs pour les chondrocytes, qui se situent dans la couche cartilagineuse sous-jacente à la membrane synoviale. Dans la PR, les synoviocytes vont proliférer de façon excessive et induire une production massive de cytokines pro-inflammatoires. Cette perte de contrôle des synoviocytes, induite par l'augmentation des facteurs de croissance et cytokines pro-inflammatoires dans le milieu articulaire comme le TGF- β , TNF- α ou les IL-1 et IL-6, va amplifier la boucle auto-immune déjà présente, attirer les LyB et LyT auto-réactifs et dégrader le cartilage sous-jacent (figure 3)(22).

A terme, l'inflammation de la capsule articulaire va atteindre l'os sous-jacent, ce qui engendre une destruction cartilagineuse et osseuse. L'ensemble de ces phénomènes provoquent plusieurs signes cliniques tels que la douleur, la raideur, le gonflement et la déformation articulaire, ce qui altère grandement la qualité de vie des patients atteints de PR (figure 4)(23).

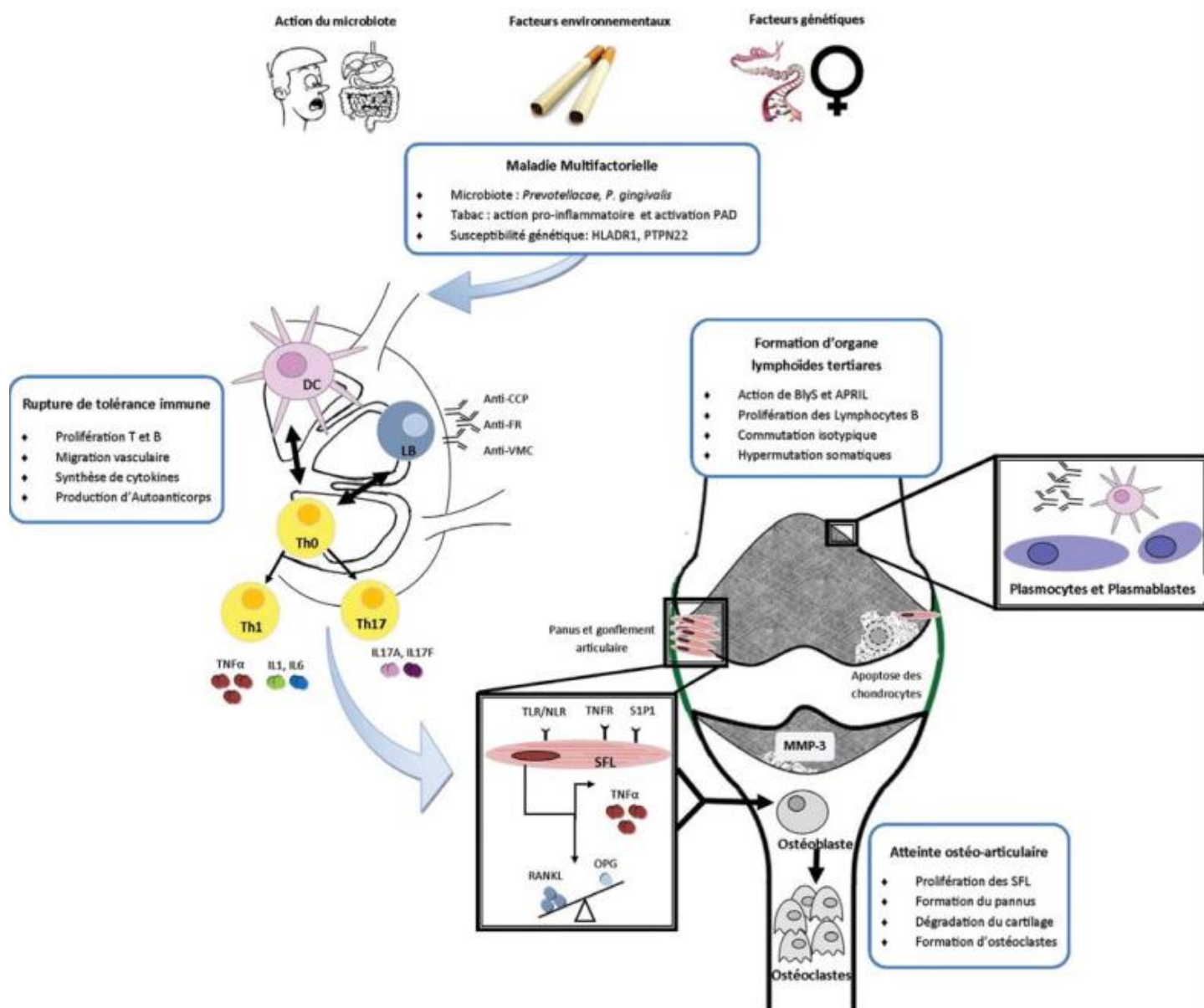


Figure 3 : facteurs déclencheurs, cascades pro-inflammatoires et destructions articulaires dans la PR (22)

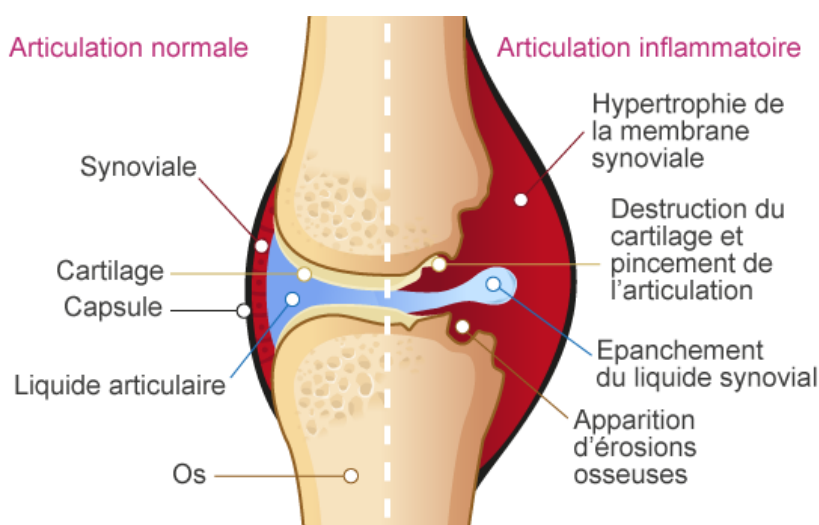


Figure 4 : modifications articulaires, destructions osseuses et cartilagineuses dans la PR (23)

1.6. Manifestations clinico-biologiques et diagnostic

1.6.1. Signes cliniques

Les patients nouvellement diagnostiqués présentent une ou plusieurs articulations douloureuses et enflées. Généralement, l'atteinte articulaire est symétrique, bilatérale et touche les articulations des doigts, des poignets, des coudes, des épaules, des orteils, des chevilles ou des genoux. Au niveau des mains, ce sont principalement les articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) ou interphalangiennes proximales qui sont impactées, et moins fréquemment les articulations distales. Les zones atteintes sont douloureuses, sensibles au toucher et enflées (22,24). Après plusieurs mois d'évolution de la maladie et sans instauration d'un traitement efficace à temps, des articulations peuvent se déformer définitivement, engendrant une perte fonctionnelle irréversible (figures 5 et 6) (25,26).



Figure 5 : déformation des orteils chez un sujet atteint de PR évoluée (25)

Figure 6 : gonflement et déformation des articulations des doigts chez deux sujets atteints de PR (26)



Une raideur matinale, durant entre 30 minutes et une heure voire plus dans certains cas, est un signe présent dans la quasi-totalité des cas et perdure tout au long de la maladie. S'associe souvent à ce symptôme une perte de force et une diminution de la mobilité générale, avec des difficultés à effectuer des mouvements simples du quotidien, comme lacer leurs chaussures, se maquiller, monter ou descendre des escaliers ou porter des objets lourds d'une main (27).

En parallèle de l'atteinte articulaire, les patients présentent fréquemment une fatigue chronique en journée, et des difficultés à trouver un sommeil réparateur. Sont notamment en cause les douleurs nocturnes, des difficultés à trouver une position confortable propice au sommeil, mais aussi l'impact psychologique de la maladie entraînant une baisse de moral voire un état dépressif.

La sécheresse oculaire est rencontrée chez environ 40% des sujets souffrant de PR. L'accumulation de cytokines pro-inflammatoires au niveau de la surface oculaire et des glandes lacrymales, attirant les LyT auto-réactifs, entraîne une baisse de sécrétion du film lacrymal et

l'apparition de symptômes typiques, comme une sensation de brûlure oculaire, de démangeaisons, une gêne à type de grain de sable, et l'œil apparaît rouge (28,29).

Environ 20% des sujets souffrant de PR présentent des nodules rhumatoïdes. Ces nodules apparaissent après plusieurs mois ou années d'évolution de la maladie et se forment au niveau sous-cutané. Ils sont fermes, indolores, peuvent rester fixes ou au contraire être mobile, et mesurent de 5 millimètres à plusieurs centimètres de diamètre. Leur évolution est variable selon les sujets : ils peuvent régresser spontanément ou a contrario grossir ou s'ulcérer (28) (figures 7 et 8) (30,31).



Figure 7 : nodules rhumatoïdes présents au niveau de la plante du pied chez un sujet atteint de PR (30)



Figure 8 : nodule rhumatoïde développé en regard de la crête ulnaire chez un sujet souffrant de PR (31)

Les patients souffrant de polyarthrite présentent un risque cardiovasculaire 50% plus élevé que la population générale, avec notamment une susceptibilité accrue à la formation de plaques d'athérome du fait de l'inflammation chronique. Parmi les thérapies utilisées dans la PR, les glucocorticoïdes (GC) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) augmentent ce risque cardiovasculaire (32).

Enfin, au niveau pulmonaire, la pneumopathie rhumatoïde a une prévalence d'au moins 30% chez les sujets atteints de PR. Cette pneumopathie se développe chez certains sujets atteints de PR évoluée, notamment fumeurs ou ayant fumé. Cliniquement, les patients peuvent rester asymptomatique pendant plusieurs années, puis vont présenter un essoufflement notamment à l'effort, une toux sèche non productive, ainsi que des difficultés respiratoires même au repos (33,34).

1.6.2. Diagnostic clinique

Selon les dernières recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) et de la HAS, les signes cliniques typiques de la PR à rechercher sont :

- Une raideur matinale durant au moins 30 minutes
- Des troubles articulaires présents depuis au moins 6 semaines
- Des douleurs et/ou gonflements articulaires touchant au moins 3 articulations dont souvent les poignets, les articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) et/ou interphalangiennes proximales des mains

- Une douleur à la pression des articulations MCP et/ou métatarso-phalangiennes (MTP)
- Une atteinte articulaire symétrique

La présence d'un ou plusieurs de ces signes met le praticien sur la piste d'une polyarthrite, mais le diagnostic final ne peut pas être établi sur la seule interprétation des signes cliniques. Un examen d'imagerie et un bilan biologique sont nécessaires afin de déterminer le diagnostic final (35,36).

1.6.3. Signes biologiques

- Anticorps Anti-Protéine Citrullinée : ACPA

Les ACPA sont présents avant l'apparition des premiers signes cliniques, et peuvent même apparaître jusqu'à 10 ans avant le début de la pathologie active. Une PR avec ACPA sera plus sévère, plus destructrice, et à évolution plus rapide qu'une PR ACPA négative (37). Mais, la présence de ces ACPA n'est pas forcément liée au développement de la PR : une PR ACPA négative est donc possible, mais souvent les ACPA apparaissent dans les années qui suivent le déclenchement de la maladie (4).

- Facteur Rhumatoïde : FR

Bien que la spécificité du facteur rhumatoïde (FR), de l'ordre de 65 à 85%, soit inférieure à celle des ACPA, ces autoanticorps sont présents chez 60 à 80% des sujets atteints de PR. Le FR est une immunoglobuline IgM dirigée contre les IgG physiologiques du sujet malade. Sa synthèse est aussi réalisée par les LyB auto réactifs, et il est bien souvent présent dès le début de la maladie. Cependant, la spécificité du FR étant peu élevée, la seule présence de ce facteur n'induit pas spécifiquement le développement d'une PR (4).

- Syndrome inflammatoire

Le syndrome inflammatoire correspond à la perturbation de plusieurs marqueurs sanguins :

- *Protéine C Réactive : CRP*

La CRP, synthétisée par les hépatocytes suite à un phénomène inflammatoire, est sécrétée sous sa forme pentamérique (pCRP), puis devient monomérique une fois fixée au niveau membranaire (mCRP). Cette mCRP pro-inflammatoire va activer notamment les leucocytes, induisant la libération de cytokines pro-inflammatoires, l'adhésion cellulaire, un recrutement de monocytes et l'activation des plaquettes. L'ensemble de ces phénomènes provoquent une augmentation du risque athérogène, un effet pro-inflammatoire et une destruction osseuse (figure 9) (38). La CRP est grandement augmentée en cas d'inflammation systémique, comme dans la PR. Plus le taux de CRP est élevé, plus l'activité de la maladie est importante, et plus le risque de

développer une ou plusieurs comorbidités associées à la PR augmente : pathologies cardiovasculaires, syndrome métabolique, diabète, maladie pulmonaire, ou dépression (38).

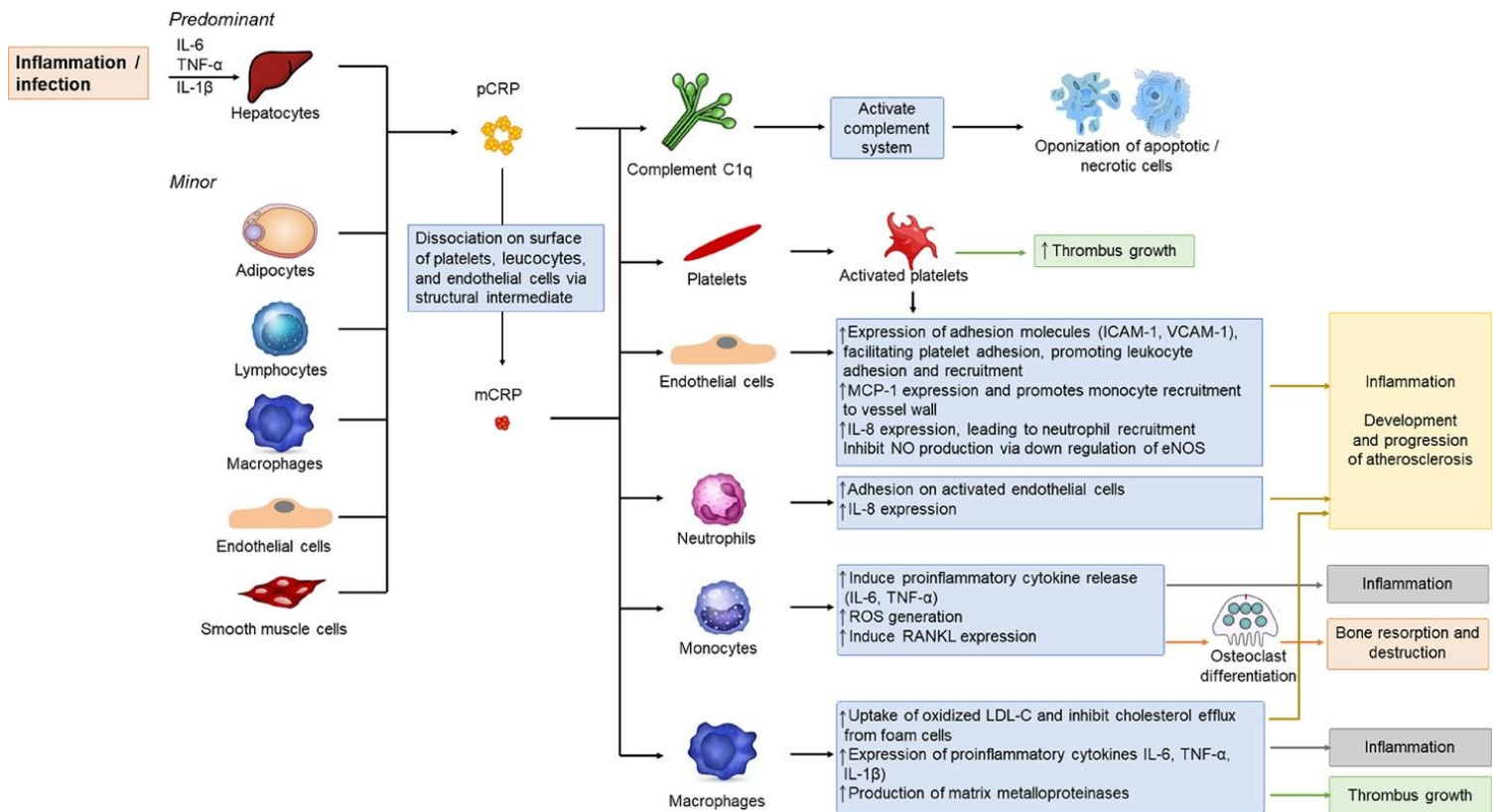


Figure 9 : Étapes clés allant de la synthèse de la CRP jusqu'à ses effets dans la PR (38)

Légende : pCRP : CRP pentamérique ; mCRP : CRP monomérique ; C1Q : composant du système du complément 1q ; ICAM-1 : molécule d'adhésion intercellulaire-1 ; VCAM-1 : molécule d'adhésion cellulaire vasculaire-1 ; MCP-1 : protéine chimio-attractante monocyttaire-1 ; NO : oxyde nitrique ; eNOS : enzyme oxyde nitrique synthase ; ROS : espèces réactives de l'oxygène ; RANKL : activateur du récepteur du ligand du facteur nucléaire κB ; LDL-C : cholestérol lipoprotéine de basse densité.

- Vitesse de sédimentation : VS

Cet autre marqueur, aussi appelé taux de sédimentation érythrocytaire, signe un état inflammatoire s'il est augmenté. Lors d'une inflammation, on observe une augmentation des concentrations de fibrinogène et d'alpha globulines, ce qui augmente la viscosité du plasma. Cependant, la mesure de la VS est moins sensible et moins spécifique que la CRP, mais aussi plus sujette à une variabilité interindividuelle. La mesure de la VS peut donc être réalisée conjointement à la CRP, mais la CRP reste un marqueur plus fiable que la VS (39).

- *Bilan hématologique*

Une étude menée en 2017 chez 80 patients atteints de PR versus 80 volontaires sains montre que le taux d'hémoglobine (Hb) est plus faible chez les sujets atteints de PR, et l'anémie est encore plus prononcée chez les patients présentant un niveau d'activité élevé de la maladie. Le taux de plaquettes est similaire entre les sujets présentant une activité faible de la PR et les sujets sains. Cependant, les sujets souffrant d'une PR fortement active présentent généralement un taux plaquettaire plus élevé que les sujets moins sévèrement touchés. De plus, les patients présentant une maladie fortement active ont un volume plaquettaire moyen (VPM) plus élevé que les sujets sains et ceux faiblement impactés par la maladie. Si l'anémie et la thrombocytose sont des troubles hématologiques fréquents et fiables à explorer pour déterminer l'activité de la PR, la mesure du VPM est pour l'instant à écarter, faute à des résultats contradictoires de plusieurs études (40).

- Ponction du liquide synovial

Le liquide synovial (SF), une fois obtenu via un procédé d'arthrocentèse, sera analysé en deux étapes. Une observation macroscopique de l'échantillon permet de connaître son aspect, sa couleur et sa viscosité : un SF sain est limpide, incolore à légèrement jaune pâle. Plus le liquide est jaune foncé, plus l'inflammation est importante. Le SF d'un sujet présentant une inflammation sera liquide, s'écoulant en gouttes comme de l'eau, alors qu'un SF d'une personne saine est très visqueux, tel un blanc d'œuf. Enfin, de légers dépôts blanchâtres d'aspects floconneux peuvent être visibles dans les SF inflammatoires, signant un excès de fibrinogène. Puis, lors de l'analyse cytologique de l'échantillon chez un sujet soupçonné d'être atteint de PR, le SF est très fréquemment inflammatoire, voire fortement inflammatoire en cas de poussée aiguë (41).

1.6.4. Diagnostic biologique

Chez l'adulte sain, le taux physiologique de la CRP est < 5 mg/L. Une augmentation de la CRP au-delà de 10mg/L signe un état inflammatoire. Chez un sujet souffrant de PR, la CRP est constamment élevée, avec un taux minima > 20mg/L et pouvant se trouver grandement augmenté en cas de poussée inflammatoire (42,43).

Les valeurs normales du taux de sédimentation érythrocytaire à une heure chez l'homme se situent entre 2 et 5 mm, et entre 3 et 7 mm chez la femme. Un taux élevé de VS montre un état inflammatoire chez l'individu, mais n'est pas spécifique d'une PR (44,45).

La détection des FR se réalise en laboratoire à partir de prélèvements sanguins. On estime qu'un taux de FR au moins trois fois supérieur à la valeur du seuil de positivité signe fortement la présence d'une PR, mais cette valeur ne doit pas être interprétée seule (42).

Un taux d'ACPA au moins trois fois supérieur au seuil de positivité du test employé permet de dire que l'individu est positif aux ACPA. La positivité de ce test dirige fortement le praticien sur la piste d'une polyarthrite, surtout si les taux d'ACPA sont très élevés et que l'état clinico-biologique du patient est en adéquation avec une PR (42).

1.6.5. Signes d'imagerie

- Radiographie

La radiographie est l'examen à réaliser en première intention pour poser le diagnostic d'une PR. Elle permet de visualiser les érosions osseuses, les pincements des interlignes articulaires, les synovites ou ténosynovites, et s'il y a des épanchements liquidiens intra-articulaires (figure 10)(4). L'usage de l'échographie voire de l'IRM peut être fait en seconde intention en cas de doute sur le diagnostic (4,35).



Figure 10 : radiographies de mains et de pieds chez un sujet touché par la PR (4)

Légende : l'image A montre une érosion de la deuxième articulation métacarpo-phalangienne (MCP) droite en vue de face ; les images A et B dévoilent un pincement de la deuxième et troisième articulation MCP ; C et D sont des radiographies des pieds de face et montrent une érosion des cinquièmes têtes métacarpiennes et de la quatrième tête métacarpienne droite ; E et F confirment les érosions observées en C et D mais cette fois-ci en vue trois quarts des pieds (4) .

- Échographie

Selon les dernières recommandations de la SFR, l'usage de l'échographie est recommandé en seconde intention. L'échographie peut être utile pour détecter des synovites ou des érosions osseuses afin d'affirmer le diagnostic en cas de doute, dans des situations particulières comme chez un sujet obèse, ou pour quantifier le nombre de sites articulaires touchés (46) (figure 11)(47).

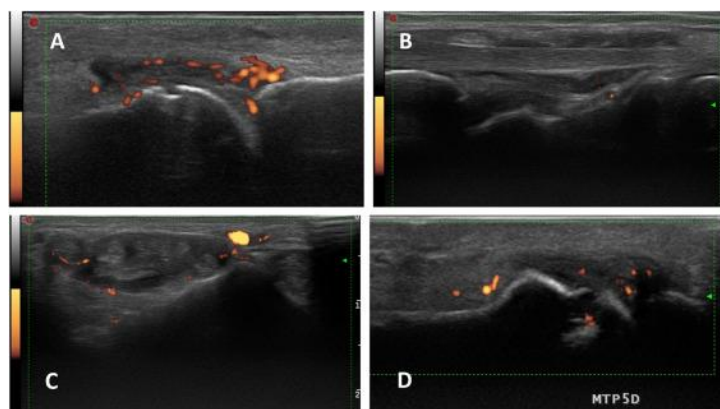


Figure 11 : échographies doppler chez un sujet touché par une PR débutante (47)

Légende : En A : synovite au sein de la quatrième articulation métatarso-phalangienne (MTP) en coupe longitudinale. En B et C : ténosynovite en coupe longitudinale et transversale au niveau des doigts. En D : cinquième articulation MTP touchée par une érosion.

- Imagerie par Résonance Magnétique : IRM

L'IRM est une technique d'imagerie recommandée en seconde intention pour poser le diagnostic d'une PR. L'IRM est utile dans des situations complexes où le diagnostic de PR est difficile à poser, et permet de mettre en évidence des synovites, des épanchements ou des érosions osseuses (figure 12)(45,48,49).

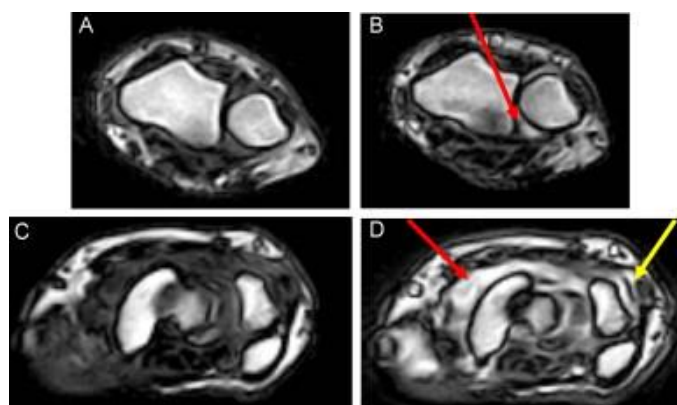


Figure 12 : imageries obtenues par IRM chez un sujet souffrant d'une PR (49)

Légende : en A : coupe axiale de l'articulation radio-ulnaire avant injection de produit de contraste (gadolinium). En B : même articulation qu'en A mais après injection de gadolinium : la flèche rouge dévoile une synovite radio-ulnaire. En C : coupe axiale de l'articulation radio-carpienne avant injection de gadolinium. En D : même articulation qu'en C mais après injection de gadolinium. La flèche rouge en D indique une synovite radio-carpienne, et la flèche jaune montre une ténosynovite de l'extenseur ulnaire du carpe (49).

1.6.6. Diagnostic d'imagerie

Lors de l'usage de la radiographie, le praticien doit systématiquement réaliser des imageries :

- Des mains et des poignets de face,

- Des pieds de face et de trois-quarts,
- Et de toute autre articulation douloureuse et/ou enflée de face et de profil.

Une surveillance radiologique est instaurée une fois le diagnostic de PR établi, puis tous les 6 mois la première année, et tous les ans pendant les trois années suivantes (4,45).

L'utilisation de l'échographie doit être préférentiellement réservée aux rhumatologues expérimentés dans l'interprétation des images échographiques musculosquelettiques (45,50). Un système de notation semi-quantitatif EULAR-OMERACT a été instauré afin de quantifier les dommages articulaires et inflammatoires de la PR. Ce système EULAR-OMERACT permet de classifier une synovite observée par échographie selon 4 grades allant du grade 0 (normal) au grade 3 (synovite sévère). Ce score combiné utilise à la fois l'image obtenue en échelle de gris et l'image par signal Doppler (annexe I).

Si l'utilisation de l'IRM s'avère nécessaire, les machines IRM à haut champ, HF-IRM, doivent être préconisées. Le score RAMRIS (Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System) permet d'établir le niveau d'activité de la maladie. Pour utiliser ce score, les articulations à scanner sont la MCP 1 à 5 et le poignet de la main la plus touchée. Sur ces images sont analysées la présence ou non de synovites, d'ostéites, et de ténosynovites. La notation RAMRIS permet d'obtenir un score total inflammatoire, basé sur ces trois critères. Puis, le praticien doit observer s'il y a ou non des érosions et des rétrécissements de l'espace articulaire : cette analyse permet d'obtenir un score total des dommages articulaires (figure 13 et annexe II) (51,52).

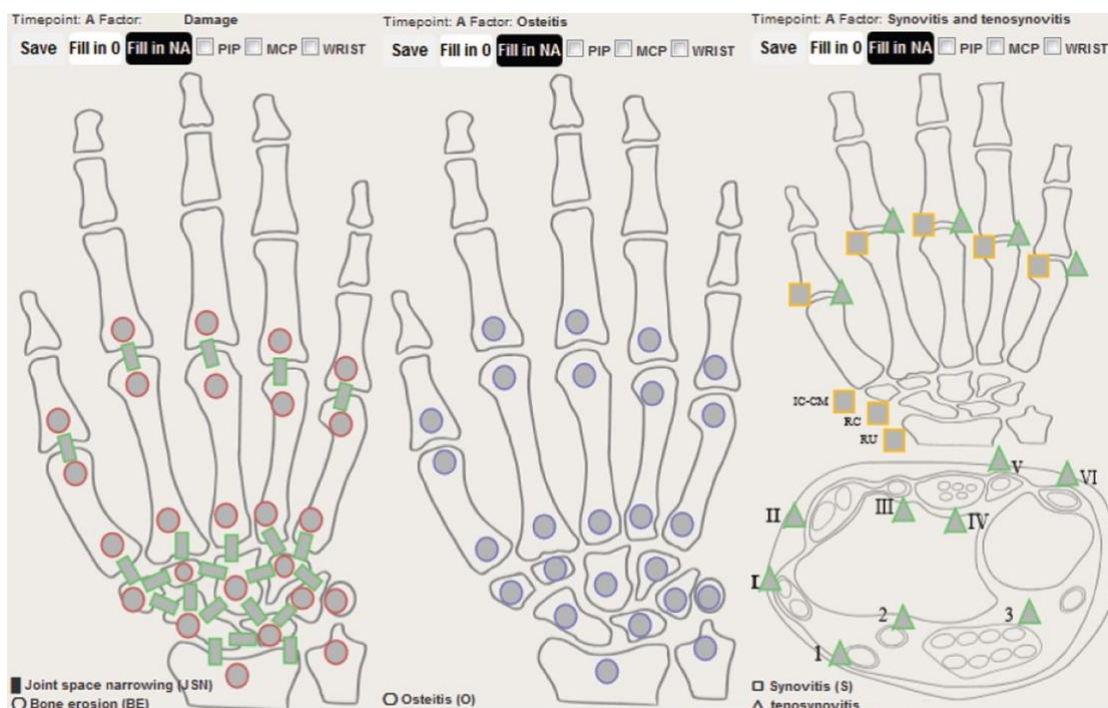


Figure 13 : articulations à visualiser par IRM afin d'appliquer le système de notation RAMRIS (52)

Légende figure 13 : Image de gauche : zones à visualiser pour obtenir le score de dommages articulaires, grâce à la présence ou non d'érosions osseuses (cercles rouges) et de rétrécissements articulaires (rectangles verts). Image centrale : points à observer pour dévoiler ou non la présence d'ostéites (cercles violets). Image de droite : articulations à analyser pour voir s'il y a ou non des synovites (carrés jaunes) et des ténosynovites (triangles verts).

1.6.7. Classification des critères cliniques, biologiques et d'imagerie

Une classification des critères cliniques, biologiques et d'imagerie a été établie en 2010 par l'American College of Rheumatology (ACR) et par l'EULAR afin d'aider les praticiens à diagnostiquer une PR. Le score est calculé selon le nombre et la taille des articulations impactées, selon la durée de la maladie, en fonction de la présence et de la concentration des auto-anticorps FR et ACPA, et selon les valeurs anormalement élevées de la CRP et du taux de sédimentation érythrocytaire. L'analyse de tous ces critères permet d'obtenir un score sur 10. Une fois que l'ensemble des autres causes de synovite sont exclues (cause infectieuse, traumatique ou autre pathologie arthritique inflammatoire), et si le patient présente un score supérieur à 6, le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde est posé (figure 14)(4).

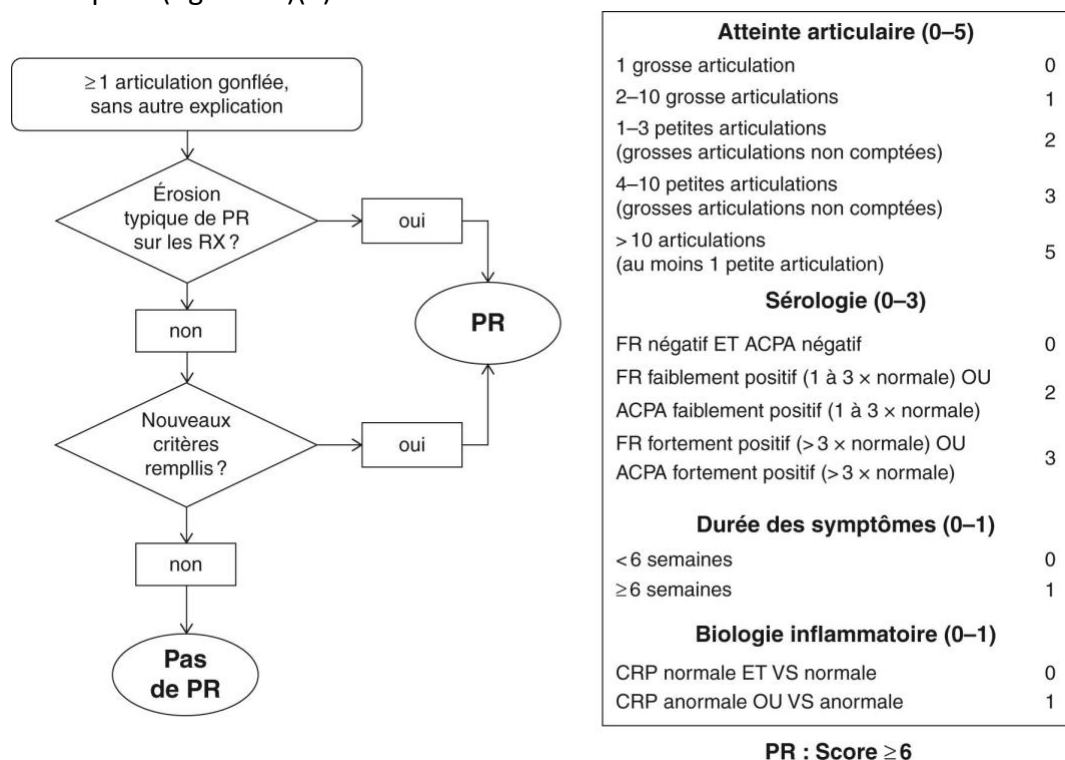


Figure 14 : critères clinico-biologiques et logigramme pour établir le diagnostic (4)

Légende figure 14 : Le terme « grosse articulation » regroupe : les épaules, les coudes, les hanches, les genoux et les chevilles. Les petites articulations correspondent aux articulations MCP et interphalangiennes proximales, de la deuxième à la cinquième articulation MTP, les articulations interphalangiennes du pouce et les poignets.

1.6.8. Niveau de sévérité de la maladie : score DAS28

Pour quantifier la sévérité de la PR et suivre l'évolution de la maladie dans le temps, un score d'activité de la maladie, nommé DAS28 (Disease Activity Score), a été instauré. Ce score permet de contrôler le niveau d'inflammation chez le patient, observer si le traitement instauré est efficace, agir en cas d'évolution rapide de la maladie, ou ajuster les posologies thérapeutiques (53). Le DAS28 se base sur le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, sur 28 sites articulaires. Ces 28 articulations sont observées et évaluées selon leur mobilisation et/ou la douleur ressentie à la pression : l'intensité de la douleur est évaluée selon l'échelle suivante : 0 (absence de douleur), 1 (pression douloureuse), 2 (douleur et grimace), 3 (douleur, grimace et retrait du membre). Pour quantifier le niveau inflammatoire, la VS est mesurée. Pour définir le résultat du score, une formule est détaillée dans un dossier réalisé par la SFR (figure 15) (55). Selon le score obtenu, la PR est classée soit comme étant en rémission ($\text{DAS28} \leq 2,6$), soit comme faiblement active ($2,6 < \text{DAS28} \leq 3,2$), soit comme modérément active ($3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$), ou soit comme très active ($\text{DAS28} > 5,1$) (52).

Calcul

$$\text{DAS} = 0,55 \times (\text{Indice articulaire} : 28) + 0,284 \times (\text{synovites} : 28) + 0,33 \times \log \text{VS} + 0,0142 \times \text{appréciation globale du patient}$$

		Épaule (M)	
		Coude (M+F)	
		Poignet (M)	
		Métacarpo-phalangiennes (F)	
V	IV		I
		Interphalangiennes proximales (F)	
V	IV		I
		Genou (M)	

Résultats

$\text{DAS} \leq 2,6 \Leftrightarrow$ PR en rémission
 $2,6 < \text{DAS} \leq 3,2 \Leftrightarrow$ PR faiblement active
 $3,2 < \text{DAS} \leq 5,1 \Leftrightarrow$ PR modérément active
 $\text{DAS} > 5,1 \Leftrightarrow$ PR très active

Figure 15 : calcul du score DAS28 permettant de déterminer le niveau d'activité de la PR (55)

1.7. Stratégies thérapeutiques

La société européenne EULAR a élaboré ses premières recommandations sur la prise en charge de la PR en 2010, et la dernière en date est celle de 2022. Selon ces dernières préconisations, le choix de la thérapeutique se fait selon l'activité de la maladie, en fonction des comorbidités présentées par le patient, et selon les dommages structuraux présents. Le traitement d'un patient est mené à être modifié, car son état peut nécessiter plusieurs thérapies successives tout au long de l'évolution de la PR. La stratégie thérapeutique instaurée doit viser un objectif de rémission, ou à

défaut une activité de la maladie la plus faible possible (55). La rémission correspond à une absence de signes cliniques inflammatoires, et les critères permettant de définir un état de rémission sont :

- Un score d'activité de la PR DAS28 < 2,6. Si le DAS28 s'élève jusqu'à 3,2, on parlera de faible niveau d'activité de la maladie,
- Une CRP < 1 mg/dL,
- Au maximum une articulation gonflée et/ou douloureuse,
- Et dans l'idéal, une évaluation globale du patient au maximum égale à 1 sur 10 (52).

1.7.1. Première ligne thérapeutique

Selon les dernières recommandations de 2022 de l'EULAR, la première ligne médicamenteuse à utiliser est la famille des médicaments antirhumatismaux synthétiques conventionnels modifiant la maladie, nommés les csDMARDs. Dans cette famille, le méthotrexate (MTX) est la molécule à préconiser en première intention lors de l'instauration d'un traitement de fond. La dose conseillée se situe entre 15 et 25mg une fois par semaine (le dosage recommandé étant de 0,3mg/kg/semaine), en présence d'une supplémentation en acide folique à hauteur minimale de 5mg par semaine à prendre à distance du MTX. La dose maximale de MTX doit être atteinte en 4 à 8 semaines. Si le MTX est contre-indiqué, le rhumatologue peut instaurer un traitement par léflunomide ou par sulfasalazine, aux dosages respectifs de 20mg par jour, et 3000mg par jour sans dose de charge.

En attendant que le csDMARD soit efficace, l'usage de glucocorticoïdes (GC) à court terme peut être envisagé. Cependant, les GC doivent être arrêtés le plus tôt possible : le prescripteur doit définir un schéma de réduction et d'arrêt dès l'instauration d'un GC par voie orale. L'arrêt des GC doit être prévu dans l'idéal dans les trois mois suivant l'initiation, mais leur utilisation peut être tolérée jusqu'à six mois après leur instauration. Si au bout de ce délai le csDMARD ne parvient pas à contrôler la maladie, alors le traitement doit être modifié et les GC interrompus (52). Si la corticothérapie est en place au long court, elle ne doit pas dépasser la dose de 5mg par jour (52).

1.7.2. Seconde ligne thérapeutique

Au bout de 6 mois de traitement de première ligne, l'état du patient est réévalué. Les facteurs de mauvais pronostic à rechercher sont : un taux élevé des autoanticorps ACPA et/ou FR, des érosions osseuses et des atteintes structurales, une activité de la maladie modérée à forte, ou un échec d'au moins deux csDMARDs.

Si l'état du patient ne s'est pas amélioré en 3 mois de traitement, que l'objectif de rémission n'est pas atteint en 6 mois, mais qu'aucun facteur de mauvais pronostic n'est présent, une bithérapie ou une tri-trithérapie peut être instaurée, en utilisant conjointement le MTX avec la sulfasalazine et/ou le léflunomide. Si besoin, l'hydroxychloroquine peut être intégrée à ces thérapies combinées (52).

En cas d'échec des traitements de première ligne, utilisés seuls ou combinés, et si des facteurs de mauvais pronostic sont présents, l'utilisation d'une thérapie ciblée peut s'avérer nécessaire. Des biomédicaments, les bDMARDs (médicaments antirhumatismaux biologiques modifiant la maladie), peuvent être utilisés seuls, mais les recommandations les préconisent combinés au MTX. Parmi ces biomédicaments, on retrouve les anti-TNF α , l'Abatacept, et le Tocilizumab. En cas d'antécédent de lymphome, de sclérose en plaque, de cancer de moins de cinq ans, ou en cas de tuberculose latente ou de risque élevé de tuberculose, le Rituximab peut aussi être utilisé (52). Voici huit biomédicaments indiqués dans le traitement de la PR, ainsi que leur mode d'action :

Ces anti-TNF α sont disponibles sur le marché et disposent d'une AMM pour le traitement de la PR :

- Par voie intra-veineuse en perfusion : Infliximab
- Par voie sous-cutanée : Adalimumab ; Certolizumab-pégol ; Etanercept ; Golimumab

Parmi les autres biomédicaments ayant l'AMM dans le traitement de la polyarthrite, on retrouve :

- L'Abatacept, qui est un modulateur sélectif du signal de costimulation permettant l'activation des LyTCD28.
- Le Tocilizumab, qui va se lier spécifiquement aux récepteurs de l'IL-6, ce qui inhibe la transmission du signal pro-inflammatoire engendré par la fixation de l'IL-6.
- Enfin, le Rituximab se lie spécifiquement sur l'antigène transmembranaire CD20 présent à la surface des lymphocytes pré-B et des LyB matures, entraînant la lyse de ces lymphocytes.

En cas de présence de facteurs de mauvais pronostic, une autre famille de thérapie ciblée peut être utilisée, seule ou associée au MTX : il s'agit des tsDMARDs, ou médicaments antirhumatismaux synthétiques ciblés modifiant la maladie. Parmi ces tsDMARDs, le groupe des inhibiteurs des Janus Kinases, JAKi, est majoritairement représenté. Un inhibiteur de JAK va bloquer la voie de signalisation intracellulaire, engendrée par la fixation d'une cytokine pro-inflammatoire à son récepteur membranaire. Un JAKi peut se fixer sur une ou plusieurs tyrosines kinases JAK, dont notamment JAK1, JAK2, ou JAK3. Les JAKi suivant possèdent l'AMM comme traitement de la PR en deuxième ligne ou lignes ultérieures :

- Le Baricitinib : inhibiteur sélectif et réversible de JAK1 et JAK2
- Le Tofacitinib : inhibiteur sélectif et réversible de JAK1 et JAK3
- L'Upadacitinib et le Filgotinib : inhibiteurs sélectifs et réversibles de JAK1 (56).

1.7.3. Troisième ligne thérapeutique

Après l'échec d'un premier traitement par anti-TNF α , le patient peut recevoir un second anti-TNF α ; ou une autre famille de biomédicament comme l'Abatacept, le Tocilizumab, ou dans certains cas le Rituximab ; ou alors un tsDMARD tel qu'un JAKi. Il n'y a pas d'argument établi pour privilégier une thérapie ciblée par rapport à une autre, il convient de choisir la molécule selon les antécédents du patient, la voie d'administration, ou les effets indésirables engendrés (52,56).

1.7.4. Algorithme de prise en charge thérapeutique

Un algorithme sur les dernières recommandations des traitements disponibles dans la PR a été édité par la SFR, afin d'aider le praticien dans le choix d'un traitement adapté (figure 16) (56).

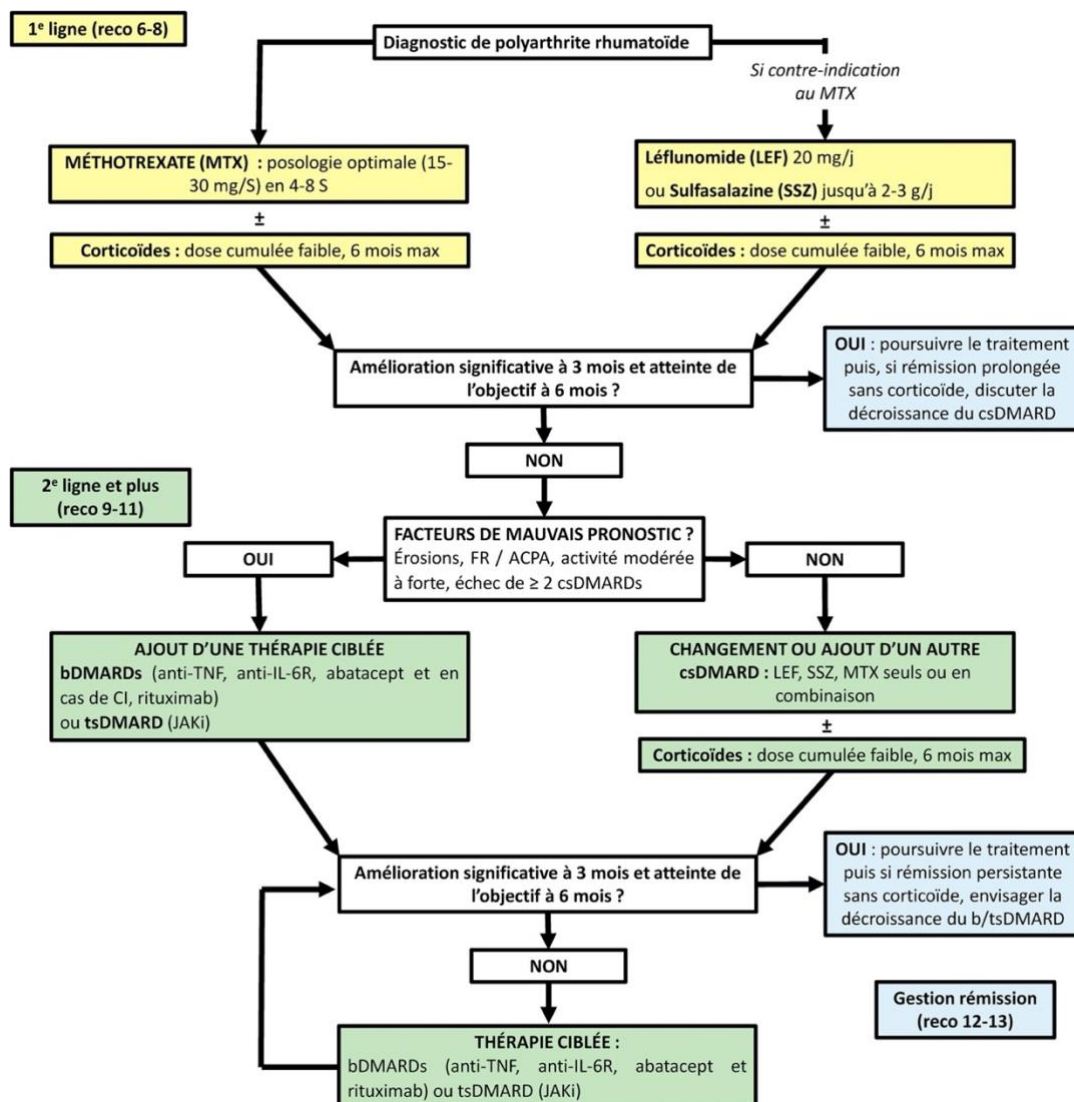


Figure 16 : Algorithme de prise en charge de la PR, selon les recommandations de la SFR de 2018 (56)

1.8. Prise en charge et suivi

Le patient doit être suivi et accompagné dans sa globalité, tout au long de l'évolution de la maladie. De nombreux professionnels sont impliqués dans la prise en charge du patient souffrant de PR (figure 17)(57).

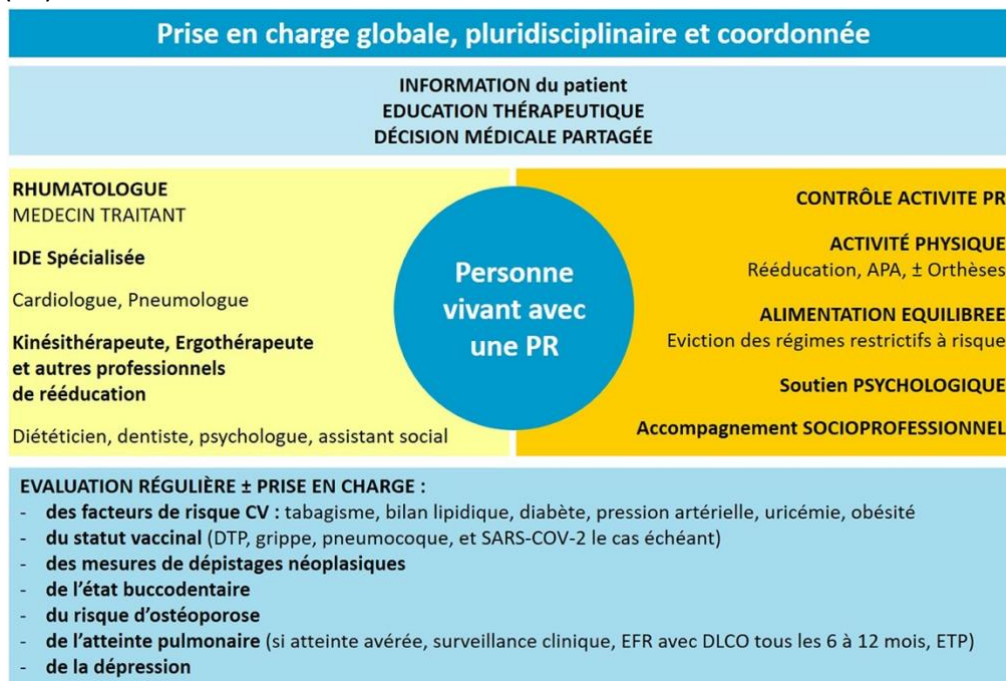


Figure 17 : prise en charge et suivi pluridisciplinaire d'un patient atteint de PR (57)

Le suivi médical est effectué par le rhumatologue et par le médecin traitant du patient. D'autres spécialistes sont aussi impliqués dans le suivi médical, comme un cardiologue et un chirurgien-dentiste (35,52). Le suivi médicamenteux se déroule lors de la délivrance des traitements par le pharmacien d'officine, qui peut proposer au patient des bilans médicamenteux ayant pour but de lui expliquer ses traitements, les potentiels effets indésirables ou les interactions avec d'autres médicaments ou certains aliments.

Selon les dernières recommandations de la SFR, l'accompagnement sur le plan nutritionnel fait partie intégrante de la prise en charge globale du patient atteint de PR. L'intervention d'un diététicien nutritionniste permet d'aider le patient à adopter une alimentation équilibrée et adaptée à sa maladie. L'alimentation peut aussi influencer sur le microbiote intestinal, véritable régulateur de l'homéostasie immunitaire, et ainsi perturber son équilibre, provoquant in fine une aggravation des symptômes de la PR. Ces dernières années, l'impact d'une dysbiose microbienne sur l'augmentation de l'inflammation fait l'objet de nombreuses recherches, dévoilant des résultats bénéfiques pour la prise en charge des patients souffrant de PR : ces découvertes cruciales doivent être mises en lumière afin d'aider les patients à mieux vivre avec leur maladie (46,58).

2. Le microbiote intestinal en lien avec l'auto-immunité

2.1. Principes fondamentaux

Le terme microbiote découle du grec « mikrós » signifiant petit, et « biôtós » exprimant le vivant. Selon l'Institut National de Recherche pour l'Agriculture (INRAE), le microbiote se définit comme l'ensemble des microorganismes ayant la capacité de vivre en communautés complexes. Ces communautés, notamment composées de bactéries, d'archées, de virus et de champignons, peuvent être présentes dans de nombreux sites du corps, constituant alors le microbiote humain (59) (figure 18) (60).

BACTÉRIES SYMBIOTIQUES DU CORPS HUMAIN

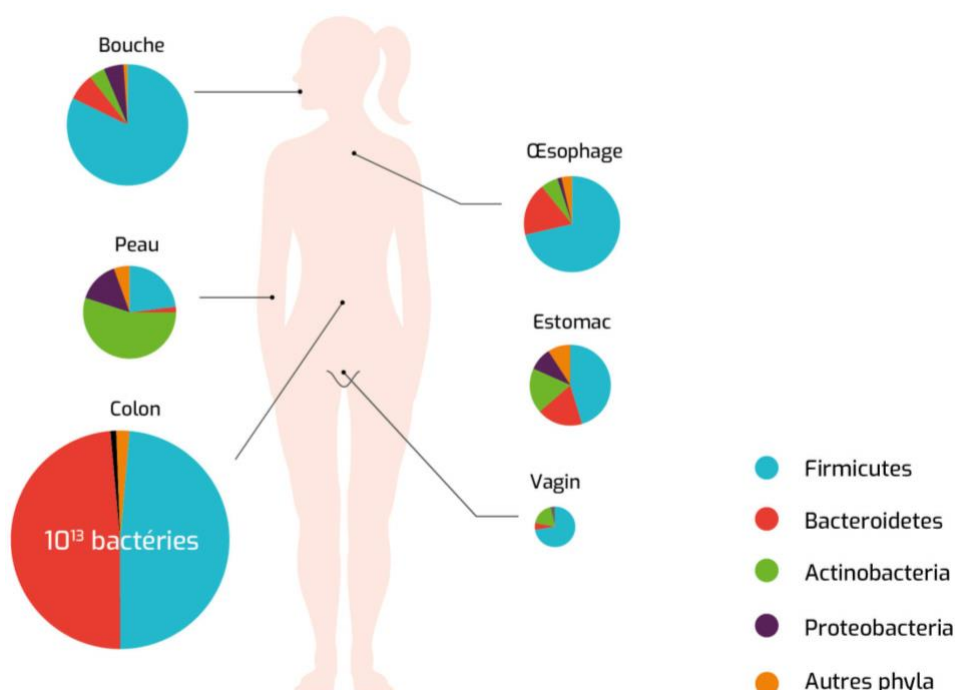


Figure 18 : les différents microbiotes humains (60)

Parmi les microbiotes observés chez l'Homme, le microbiote intestinal (MI) est probablement le microbiote le plus étudié. Le tube digestif stérile du nouveau-né va être colonisé dès la naissance et durant les premières années de vie du bébé grâce tout d'abord au microbiote vaginal, intestinal et cutané de la mère, puis de par les micro-organismes contenus dans le lait maternel, et ensuite grâce aux bactéries présentes dans l'environnement. C'est à partir de l'âge de 3 à 5 ans que l'on parle de MI mature : c'est pourquoi les premières années de vie sont primordiales pour permettre à l'enfant de se composer un microbiote sain, diversifié et en équilibre (61).

Chaque individu vit en symbiose avec tous les micro-organismes vivants qui composent son microbiote : il s'agit de la relation commensale hôte/MI. De même, les divers micro-organismes intestinaux ont la capacité de vivre ensemble et de se développer tout au long de la vie de l'hôte. Le MI constitue un environnement dynamique dont la composition évolue au fil des années, mais doit rester en équilibre pour maintenir l'hôte en bonne santé : on parle d'homéostasie du MI (62).

2.2. Composition du microbiote intestinal

L'utilisation à grande échelle du séquençage de l'ADN a permis d'étudier la composition du MI de l'Homme. Ce dernier se compose de 10^{12} - 10^{14} micro-organismes vivants, principalement des bactéries, qui sont répartis dans quatre principaux phyla bactériens : les *Firmicutes*, les *Bacteroidetes*, les *Actinobactéries* et les *Protéobactéries*. Les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* sont les deux phylas les plus représentés et réunissent respectivement 60 à 80% et 20-40% des bactéries totales. Selon une étude visant à analyser la composition microbiotique de plusieurs individus sains, le MI peut héberger 1000 à 1150 espèces bactériennes différentes, et chaque individu possède environ 160 espèces dans son propre système digestif (63) (figure 19) (64).

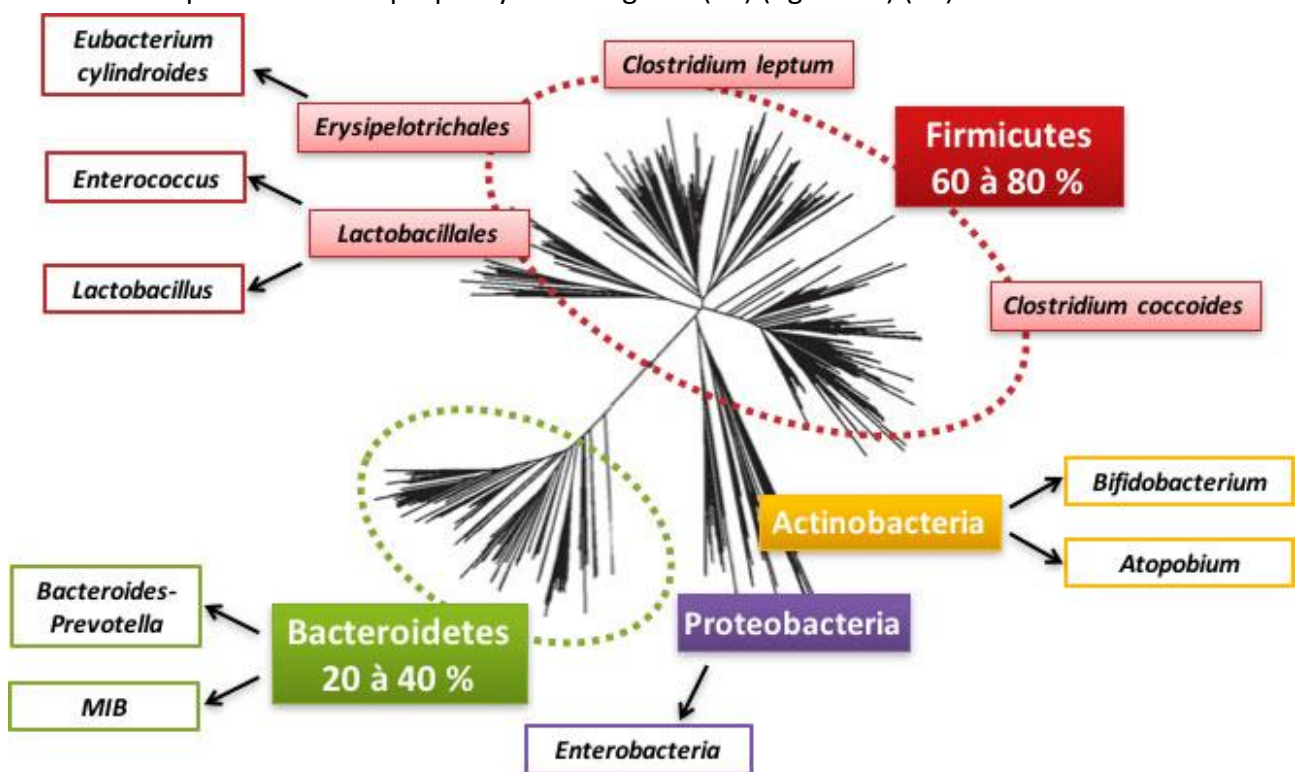


Figure 19 : arbre phylogénétique des différents phyla, familles, genres et espèces bactériennes du MI (64)

Une seconde étude a analysé le microbiome intestinal, c'est-à-dire l'ensemble des gènes du MI, chez 124 individus européens sains. Le séquençage génétique intestinal de chaque individu révèle environ 3,3 millions de gènes microbiens, essentiellement d'origine bactérienne, soit 150 fois plus

que le complexe génétique humain. Environ 38% du microbiome intestinal est commun entre tous les individus. De plus, parmi les 1000 à 1150 espèces bactériennes intestinales, 57 espèces sont présentes chez plus de 90% des participants à l'étude, dont principalement parmi les *Bacteroidetes* et les *Firmicutes* (figure 20)(65). Il a été aussi montré que 75 espèces bactériennes sont communes à plus de 50% des individus ayant participé à l'étude (65).

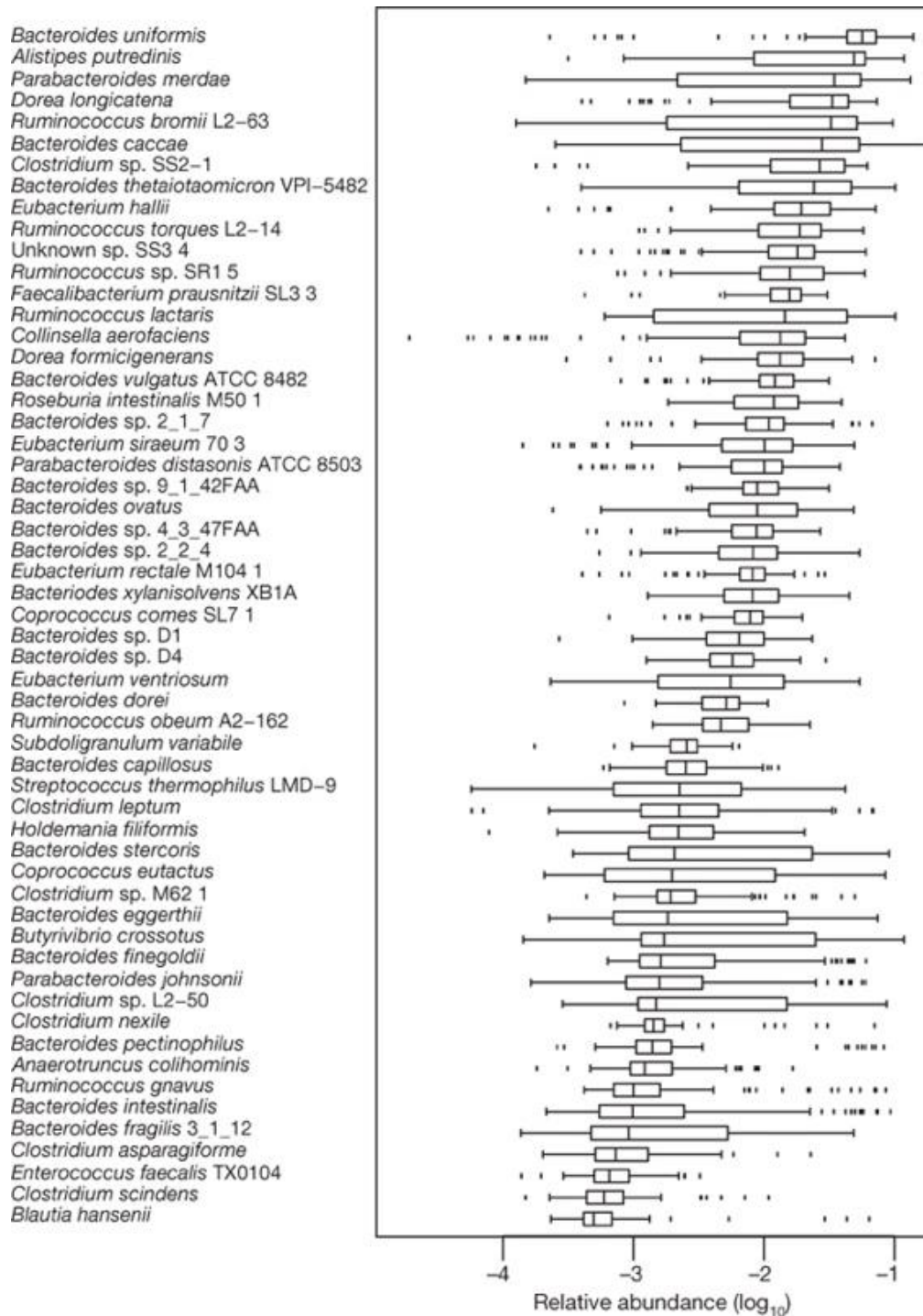


Figure 20 : bactéries intestinales les plus fréquemment rencontrées chez l'Homme (65)

L'environnement au sein du tractus digestif humain n'est pas homogène : de ce fait, les micro-organismes commensaux vont se développer dans le site intestinal leur procurant les éléments et les conditions essentielles à leur croissance. L'estomac est un milieu acide, avec un pH compris entre 1 et 2, où seuls certains genres bactériens peuvent se développer, comme : *Streptococcus*, *Neisseria*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Haemophilus* ou *Clostridium*. L'intestin grêle, à la suite de l'estomac, est divisé en trois parties successives qui proposent un environnement aérobie de moins en moins acide (le pH du duodénum et jéjunum se situe aux alentours de 6, celui de l'iléon va de 7,3 à 7,7). Plus l'on avance vers l'iléon, plus la densité et la diversité bactérienne est importante, avec notamment des Lactobacilles, des Entérocoques et des Streptocoques. Enfin, le gros intestin est peuplé de bactéries principalement anaérobies, dont la majorité appartiennent aux *Firmicutes* et aux *Bacteroidetes*. On dénombre de nombreux genres bactériens, comme : *Bacteriodes*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Ruminococcus* ou *Enterobacter* (figure 21) (62).

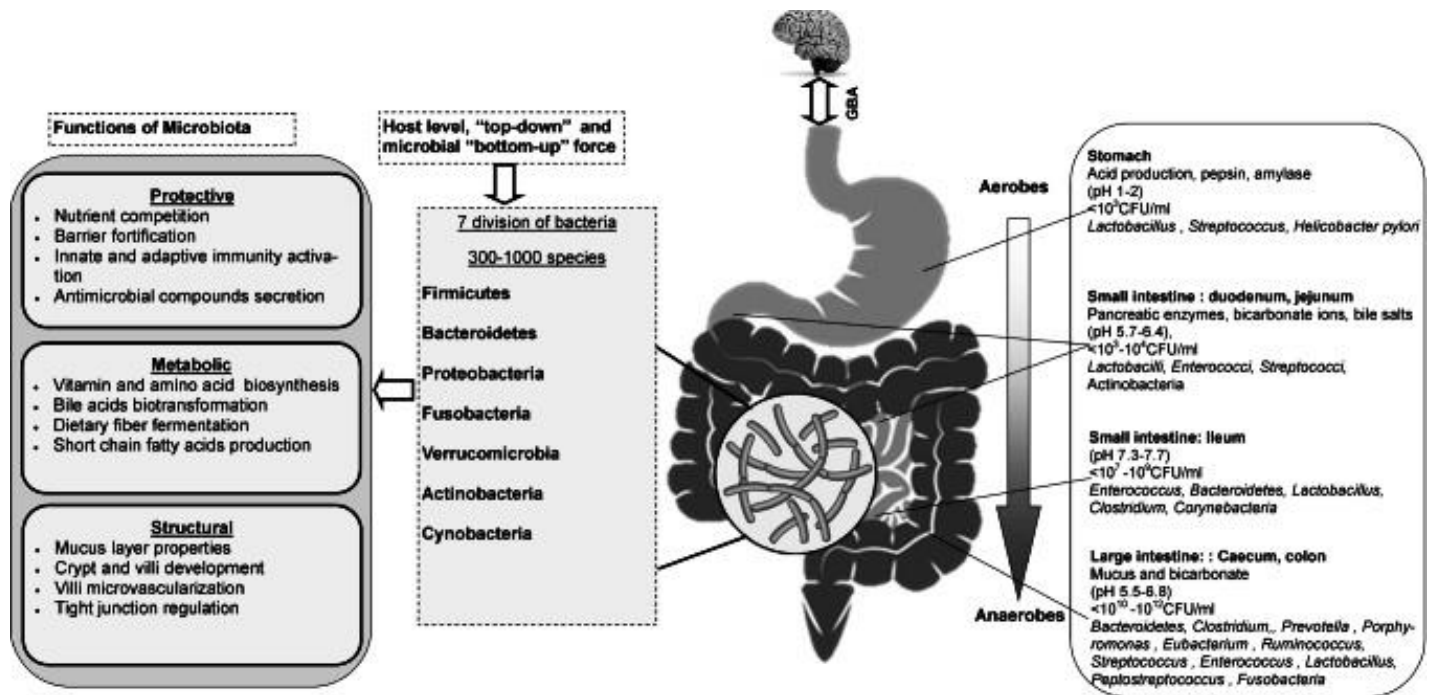


Figure 21 : diversité bactérienne au fil du tractus digestif (62)

2.3. Fonction métabolique du microbiote intestinal

L'une des premières fonctions du MI est de métaboliser les nutriments non digérés par les enzymes de l'hôte. Les glucides, lipides ou protéines non digérés vont être hydrolysés par les bactéries du MI afin de fournir des substrats énergétiques à l'hôte. Ces bactéries symbiotiques peuvent également synthétiser des vitamines (vitamine K ou certaines vitamines B) et des acides aminés essentiels (valine, leucine et isoleucine), mais aussi produire des molécules ayant des rôles variés, comme des molécules de signalisation jouant sur la modulation immunitaire.

2.3.1. Métabolisme des fibres et des glucides

Les fibres sont définies comme des polymères de glucides végétaux, transformés ou synthétiques. Elles sont principalement retrouvées dans des aliments d'origine végétale, comme les céréales peu raffinées, les légumes secs, les fruits et les légumes. Les fibres transformées ou synthétiques possèdent des propriétés similaires à celles d'origine végétale et ne présentent pas de risque pour la santé : on retrouve notamment les fructo-oligosaccharides de synthèse, les oligofructoses dérivés de l'inuline, la cellulose et les amidons (fibres végétales modifiées chimiquement), les maltodextrines résistantes et les amidons résistants (fibres synthétiques) (66).

Certaines fibres alimentaires ne peuvent pas être digérées par les enzymes de l'hôte, comme la lignine, certains polysaccharides et oligosaccharides, ou l'amidon résistant. Ces fibres non digestibles (polyosides) se retrouvent alors en contact avec les bactéries du MI pour être hydrolysées en sucres de plus faible poids moléculaire grâce à des enzymes hydrolases. Puis, ces oses et oligosides sont transformés, tout d'abord en pyruvate (métabolite majeur central), puis ensuite en divers métabolites secondaires tels que des AGCC (acétate, succinate, propionate ou butyrate), mais aussi des gaz (hydrogène, dioxyde de carbone ou méthane) et des alcools (méthanol ou éthanol) : cette étape correspond à la fermentation des glucides. Ces métabolites moins volumineux peuvent ensuite pénétrer la muqueuse intestinale, et pour certains entrer dans le cycle de Krebs pour produire in fine du glucose et de l'adénosine triphosphate (ATP) : la néoglucogenèse intestinale (NGI) est donc activée grâce à ces métabolites. L'activation de cette NGI envoie des signaux à l'hypothalamus induisant notamment une sensation de satiété, une baisse de stockage des lipides, une diminution de la production de glucose hépatique, et améliore le contrôle de la glycémie en augmentant la sensibilité à l'insuline (62,67,68) (figure 22).

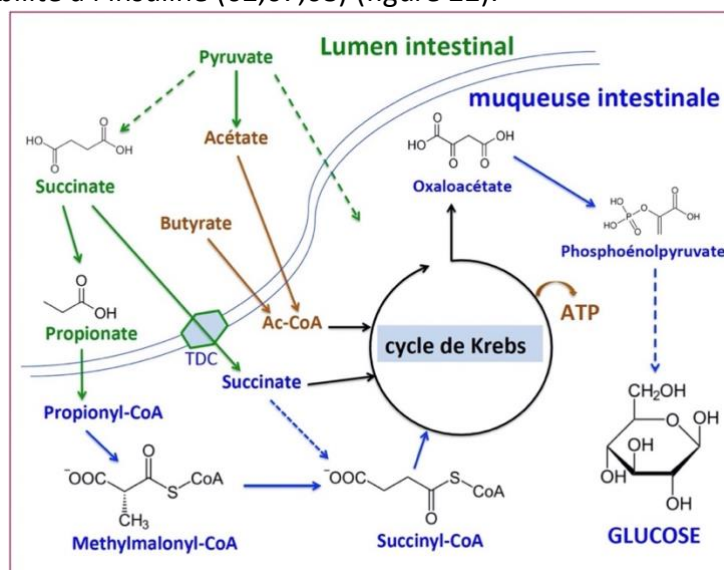


Figure 22 : production de substrats énergétiques suite au métabolisme glucidique par les bactéries du MI (68)

Les populations bactériennes intestinales varient selon l'alimentation de l'hôte : une alimentation riche en fibres et glucides végétaux favorise le développement des espèces appartenant au genre *Prevotella*. Une réduction au long cours de la consommation de fibres peut mener à l'extinction définitive de nombreuses souches bactériennes intestinales, pouvant aboutir à une dysbiose du MI. Une symbiose intestinale et une diversité optimale des souches bactériennes est indispensable pour le métabolisme des fibres alimentaires. En effet, les espèces appartenant aux *Firmicutes* et aux *Actinobactéries* sont principalement impliquées dans la transformation des fibres, grâce à leur machinerie enzymatique permettant de réaliser les premières étapes de dégradation de ces composés (69).

2.3.2. Métabolisme des protéines

Les protéines n'ayant pas pu être métabolisées par les enzymes de l'hôte sont hydrolysées par les bactéries du MI en peptides (grâce aux enzymes protéases) puis en acides aminés (grâce aux enzymes peptidases), afin de leur fournir du carbone et de l'azote comme substrat nutritif. Les bactéries du MI peuvent aussi transformer ces peptides et acides aminés en de nombreux métabolites comme des AGCC, des AGCC ramifiés, mais aussi en métabolites toxiques comme des phénols, des indoles, ou de l'ammoniac. Les phénols et indoles, toxiques pour l'Homme, sont excrétés dans les urines. Pour l'ammoniac (NH_3), deux voies métaboliques sont possibles : soit il est transporté par la veine porte jusqu'au foie, puis métabolisé en urée pour être excrété dans les urines ; soit il est métabolisé par des enzymes bactériennes du MI en acides aminés nécessaires à la croissance des bactéries (67,70) (figure 23).

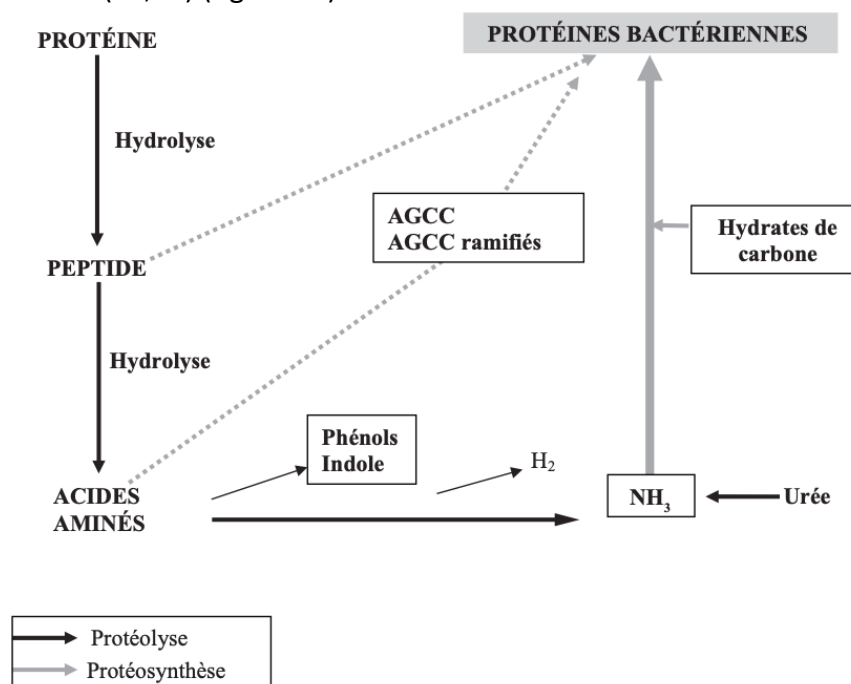


Figure 23 : principales voies de dégradation des protéines par les bactéries du microbiote intestinal (70)

2.3.3. Métabolisme des lipides

Les bactéries du MI ont la capacité de synthétiser une grande diversité de lipides, mais aussi de métaboliser les lipides non digérés par les enzymes hépatiques de l'hôte. Les lipides sont essentiels à la survie des bactéries du microbiote car ils font partie intégrante de leur membrane : le lipide majoritairement synthétisé par les bactéries du MI, et étant leur principal constituant lipidique membranaire, est la phosphoéthanolamine (PE). De plus, certains lipides membranaires bactériens jouent le rôle de molécules de signalisation en modulant le système immunitaire de l'hôte. Par exemple, parmi les sulfonolipides, la sulfobacine, présente dans les membranes d'espèces appartenant au phylum des *Bacteroidetes* (*B. chryseobacterium* entre autres), procure un effet pro-inflammatoire en tant qu'agoniste des récepteurs TLR4, récepteurs présents sur les cellules immunitaires innées de l'hôte (macrophages ou cellules dendritiques). Autre exemple, les souches appartenant aux *Bacteroidetes* peuvent synthétiser mais aussi biotransformer les sphingolipides alimentaires : ceux contenant de l'acide sialique sont métabolisés par des sialidases bactériennes afin de libérer de l'acide sialique, messenger immunitaire impliqué dans la lutte contre les phénomènes infectieux (71).

Les acides gras sont métabolisés par les bactéries du MI via de nombreux procédés, tels que l'hydrolyse, l'oxydation, la réduction, ou l'hydroxylation. Des enzymes lipases permettent d'hydrolyser des triglycérides à chaînes longues ou des acides gras insaturés à 18 atomes de carbone, afin d'obtenir des métabolites de plus faible poids moléculaire. Des enzymes phospholipases, majoritairement présentes chez les bactéries à Gram-positives, permettent d'obtenir des métabolites tels que des diglycérides ou des inositol triphosphates jouant un rôle de messenger intracellulaire.

La famille des stérols se compose principalement du cholestérol, des acides biliaires et des hormones stéroïdiennes. Certaines espèces des *Firmicutes* possèdent une enzyme, lsmA, capable de métaboliser le cholestérol en coprostanol, ce qui in fine permet de réduire le taux de cholestérol sérique. De même, certaines bactéries du microbiote possèdent des sulfotransférases qui permettent aussi de catalyser le cholestérol et d'autres stérols alimentaires. Les acides biliaires primaires, synthétisés par le foie, sont métabolisés en acides biliaires secondaires par les bactéries du MI, principalement appartenant au genre *Clostridium*, via des étapes de déconjugaison, d'oxydation ou de désulfatation. Les acides biliaires secondaires ainsi formés sont les acides désoxycholique et lithocholique. Les hormones stéroïdiennes sont métabolisées par des enzymes glucuronidases et sulfatases portées principalement par des bactéries des genres *Bacteriodes*, *Clostridium*, *Lactobacillus* et *Eubacterium*, afin d'obtenir des hormones déconjuguées (67).

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6 ne peuvent pas être synthétisés de novo, et doivent donc être apportés par l'alimentation. Les espèces bactériennes des genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* possèdent dans leur arsenal enzymatique la CLA-HY, enzyme capable de métaboliser le précurseur des oméga-6, l'acide linoléique, en une molécule produisant un signal anti-inflammatoire. De même, ces souches bactériennes peuvent aussi métaboliser l'acide alpha-linolénique, précurseur de l'oméga-3, en isomères conjugués de l'acide linoléique, jouant un rôle dans l'homéostasie immunitaire (71).

2.4. Fonction immunitaire du microbiote intestinal

2.4.1. Le système immunitaire intestinal

Ces dernières décennies, la composante intestinale du système immunitaire a fait l'objet de nombreux travaux, permettant de mettre en évidence ses différents acteurs aux activités complémentaires. Une couche de mucus est présente au niveau de l'intestin et du colon, et se compose de mucines et de peptides antimicrobiens comme des défensines. Ce mucus sert d'interface de fixation pour les bactéries du MI. En deçà du mucus se trouvent les cellules épithéliales reliées entre elles par des jonctions serrées, formant ainsi la barrière épithéliale intestinale. Cette barrière limite la pénétration d'agents pathogènes, mais sécrète aussi des peptides antimicrobiens et des médiateurs immunitaires comme des cytokines.

Les cellules immunitaires présentes au niveau intestinal sont nombreuses : des lymphocytes B, des cellules dendritiques (DC) et des lymphocytes T au sein de ganglions mésentériques, font partie du tissu lymphoïde associé à l'intestin, communément appelé GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue), jouant le rôle d'organe lymphoïde secondaire.

Un autre type cellulaire impliqué dans le système immunitaire de la muqueuse intestinale a été récemment découvert : il s'agit des cellules lymphoïdes innées (ILC). Ces cellules sont dérivées de progéniteurs lymphoïdes communs issus de la moelle osseuse, lesquels vont se différencier sous l'action de facteurs de transcription pour aboutir in fine à la synthèse de ces ILC. Morphologiquement, les ILC ont des similarités avec les LyT mais ne présentent pas de récepteurs spécifiques à l'antigène à leur surface : les ILC1, ILC2 et ILC3 sont respectivement les équivalents innés des LyTh1, LyTh2 et LyTh17. Les ILC adaptent leurs fonctions selon les changements présents au sein de leur environnement : cette adaptation se traduit sous le terme de plasticité. Concernant leurs caractéristiques, les ILC1 contribuent à la lutte contre les agents pathogènes viraux et bactériens : de fortes concentrations d'IL-12, d'IL-15 ou d'IL-18 stimulent les ILC1, les incitant à produire du TNF et de l'IFN- γ pour lutter contre l'invasion de micro-organismes pathogènes. Les ILC2

sont stimulés par la présence d'IL-25 et d'IL-33, ce qui leur permet de libérer de l'IL-5, IL-6, IL-9 et IL-13 : ces messagers permettent de lutter contre l'invasion par les vers (nématodes), mais aussi de restaurer l'intégrité de la barrière intestinale. Enfin, les ILC3 activés peuvent sécréter de l'IL-17A, de l'IL-22 et du TNF afin de participer à la résistance aux bactéries extracellulaires, de maintenir l'homéostasie intestinale, et de promouvoir la réparation des tissus lymphatiques (72).

Les ILC interagissent avec les bactéries du MI via des récepteurs de formes moléculaires microbiennes, comme les TLR, ou par le biais de métabolites produits par le MI (AGCC par exemple) (73). Une étude menée par Mortha et al a cherché à mettre en évidence le lien entre le microbiote intestinal et les ILC3, dans le but de maintenir l'homéostasie intestinale. Le facteur de stimulation des colonies 2 (Csf2) des cytokines, anciennement nommé facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages GM-CSF, est un messenger impliqué dans la différenciation de la lignée myéloïde, afin d'optimiser le fonctionnement des cellules immunitaires intestinales comme les macrophages et les DC. Dans l'intestin grêle et le gros intestin d'un individu sain, la cytokine Csf2 est principalement produite et libérée par des ILC3 exprimant le récepteur lié à l'acide rétinoïque γ t (ROR γ t). En cas de rupture de tolérance intestinale, les bactéries commensales libèrent des médiateurs ayant la capacité d'induire la libération de cytokines, dont l'IL-1 β , par les cellules immunitaires innées intestinales, ce qui provoque également la libération de Csf2 par les ILC3 intestinales. La Csf2 libérée agit à son tour sur les DC et macrophages, afin de permettre la régulation des phénomènes inflammatoires intestinaux via les LyTreg. Autre résultat observé : en cas de diminution des taux de Csf2 (suite à une antibiothérapie à large spectre par exemple), le nombre de DC et macrophages intestinaux est drastiquement réduit, et leur capacité à produire des cytokines anti-inflammatoires telle que l'IL-10 est altérée : in fine, l'homéostasie intestinale s'en retrouve perturbée, notamment à cause de la perturbation des LyTreg. Cette étude a mis en évidence le rôle primordial du MI dans le maintien de l'homéostasie intestinale, en étant l'intermédiaire dans le dialogue entre les macrophages (sécréteurs de l'IL-1 β) et les ILC3 (qui libèrent le Csf2) (74).

2.4.2. La genèse du MI et l'éducation du système immunitaire intestinal

Le process de colonisation bactérienne au niveau intestinal s'initie dès la naissance grâce aux micro-organismes présents aux niveaux vaginal et cutané de la mère. De ce fait, un accouchement par voie basse ou par césarienne auront un impact différent sur la colonisation bactérienne chez le nouveau-né : un accouchement par voie basse offre une diversité bactérienne plus importante et bénéfique pour le nourrisson, notamment grâce à la présence majeure de *Lactobacillus* au niveau vaginal. De même, l'environnement au contact de l'enfant lors de sa naissance joue sur la

colonisation bactérienne : un accouchement à domicile se déroule dans un milieu riche en micro-organismes, par l'allée et venue de nombreuses personnes et par le milieu environnant moins aseptisé qu'en milieu hospitalier (75).

Le fœtus se développe dans un milieu stérile, c'est-à-dire exempt de tout micro-organisme. Cependant, une observation simple a permis de remettre en question cette idée : en effet, deux nourrissons nés au même âge gestationnel possèdent des profils microbiens intestinaux différents. De récentes études ont mis en évidence la présence de bactéries in utero, pouvant ainsi coloniser le microbiote intestinal du fœtus. En effet, des espèces microbiennes ont été détectées suite au séquençage de l'ARN 16S à partir de prélèvements de placenta, liquide amniotique, et organes fœtaux comme l'intestin, la peau et les poumons. Parmi les genres bactériens les plus fréquemment rencontrés in utero, on retrouve : *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Flavobacterium*, *Afipia* ou *Brevundimonas*. A noter que la distribution de ces genres bactériens est hétérogène entre les tissus du fœtus, mais une majorité de ces bactéries sont détectées au niveau de l'intestin fœtal (76). Par microscopie électronique à balayage, des bactéries de type cocci, de taille moyenne de 1 µm, regroupées en grappes dans la lumière intestinale ont été observées dans des échantillons d'intestins fœtaux à 14 semaines de gestation. Cependant, ces études sont sujettes à de nombreux débats, notamment sur la potentielle contamination microbienne des échantillons tout cours des étapes allant du prélèvement in utero à l'analyse de l'échantillon : c'est pourquoi de nouvelles études restent nécessaires pour affirmer cette notion de colonisation bactérienne in utero (76).

Une nouvelle notion sur l'alimentation fœtale jusqu'à la naissance puis des enfants durant leurs premières années de vie s'est imposée ces dernières années : il s'agit de la nutrition des mille premiers jours, communément nommée « the first 1000 days of life ». L'alimentation de la mère pendant sa grossesse joue un rôle chez son bébé sur le risque de développer une maladie chronique à l'âge adulte : un nouveau-né présentant un poids de naissance inférieur à 2,5 kg possède un risque quatre fois plus élevé de développer à l'âge adulte un diabète de type 2 et/ou une hypertension artérielle. Cette découverte scientifique se résume sous le terme « d'empreinte métabolique » : la nutrition durant ces 1000 premiers jours conditionne le risque de maladie chronique future. Ce constat incite les futures mères à adopter des comportements nutritionnels préventifs, comme favoriser l'allaitement maternel afin de réduire le risque infectieux chez le nouveau-né, mais aussi réduire le risque futur d'obésité et de pathologies chroniques, notamment métaboliques et cardiovasculaires (77).

2.4.3. Fonction barrière de l'intestin : le « pare-feu » immunitaire intestinal

Un rôle important du système immunitaire intestinal est sa capacité à différencier les agents pathogènes des bactéries commensales du MI : on parle de tolérance immunitaire. C'est l'association de la couche de mucus, de la production des peptides antimicrobiens et de la synthèse d'IgA sécrétoires qui constitue ce « pare-feu intestinal », permettant de garder à distance les bactéries du MI avec le système immunitaire de l'hôte pour maintenir la tolérance immunologique intestinale (62).

Les entérocytes, cellules principales de l'épithélium intestinal, participent au maintien de l'homéostasie immunitaire intestinale. Ces cellules entérocytaires sont reliées étroitement entre elles par des jonctions serrées, permettent de par leur taille et leur sélectivité de charge de limiter le passage d'espèces pathogènes aux travers de la paroi épithéliale intestinale. La libération accrue de cytokines pro-inflammatoires au niveau intestinal (l'IL-1 β , IL-6, IL-13 ou TNF α) agit sur ces jonctions serrées et provoque une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale : une fuite d'agents pathogènes est observée aux travers de la membrane épithéliale de l'intestin. En revanche, la présence de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL-17 ou TGF- β) restaure la fonctionnalité de ces jonctions serrées et permet de diminuer la perméabilité de cette barrière (62).

Les entérocytes peuvent synthétiser des cytokines inflammatoires et des peptides antimicrobiens, mais aussi fabriquer du mucus constituant une couche à la surface épithéliale intestinale, afin de limiter l'adhésion bactérienne. Concernant les peptides antimicrobiens sécrétés par les cellules épithéliales intestinales, on retrouve principalement les défensines, mais aussi les cathélicidines et les lectines de type C, qui sont de petites protéines cationiques localisées dans la couche de mucus. En se liant aux parois bactériennes chargées négativement, ou en attaquant enzymatiquement les membranes de bactéries, ces peptides antimicrobiens défendent l'adhésion microbienne à la muqueuse intestinale et restreignent la pénétration des pathogènes aux travers de la couche épithéliale de l'intestin (62).

Les IgA sécrétoires, troisième ligne de défense intestinale, limitent la sur prolifération des espèces bactériennes commensales de l'épithélium intestinal, et permettent également de piéger les bactéries pathogènes dans la couche de mucus afin de bloquer leur accès aux cellules épithéliales de l'intestin. Leur rôle dans la différenciation des espèces pathogènes des espèces commensales est primordial, afin de maintenir la tolérance immunitaire au sein du MI. De cette façon, la densité d'agents pathogènes intestinaux par rapport à la densité d'espèces commensales détermine la sécrétion de ces IgA par les plasmocytes de l'intestin, grâce aux niveaux de cytokines pro ou anti-

inflammatoires libérés suite à la reconnaissance des espèces bactériennes pathogènes ou commensales par les cellules immunitaires intestinales (62).

Les bactéries commensales constituant le MI jouent aussi dans le maintien de l'homéostasie intestinale. Les *Firmicutes* induisent les LyTreg qui participent à l'établissement de la tolérance immunitaire intestinale. Au sein du tractus gastro-intestinal sont présentes des cellules présentatrices d'antigènes, telles que des cellules dendritiques (DC) résidentes de l'intestin. Ces DC peuvent reconnaître de nombreux lipides ou acides nucléiques de surface des bactéries intestinales, tels que le lipopolysaccharide (LPS) bactérien ou des lipoprotéines, grâce à leurs récepteurs TLR. Suite à cette reconnaissance, les DC synthétisent des messagers cytokiniques comme du TGF- β ou de l'acide rétinoïque, qui vont induire l'activation de LyTreg spécifiques aux antigènes reconnus par les DC à la surface des bactéries, de façon à contrôler les relations immunitaires hôte/microbiote. De plus, lors du métabolisme des fibres par ces bactéries, des AGCC peuvent être produits. Ces derniers, dont principalement le butyrate, peuvent favoriser l'induction des LyTreg au sein de l'environnement intestinal en régulant l'expression de gènes via l'inhibition des histones désacétylases (figure 24) (78)(79).

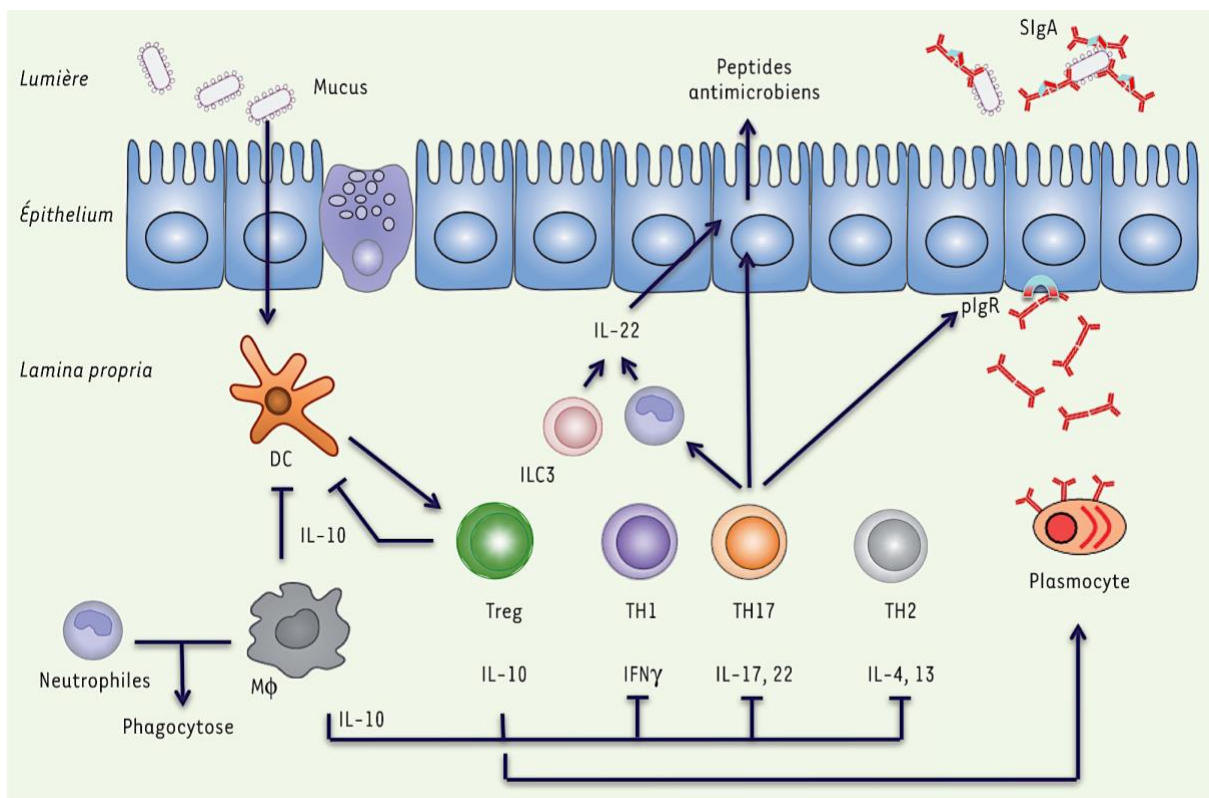


Figure 24 : cascades immunologiques suite à la reconnaissance d'une bactérie pathogène au niveau du MI (78)

Cet environnement riche en bactéries commensales peut être perturbé par la venue de microbes pathogènes. Les bactéries du MI agissent pour résister à la colonisation du pathogène en lui limitant l'accès aux nutriments, ce qui altère les capacités de croissance des agents infectieux.

De même, les AGCC produits lors du métabolisme glucidique peuvent inhiber l'expression des gènes de virulence des agents pathogènes. Les bactéries commensales vont également produire un environnement hostile pour le pathogène, en modulant par exemple le pH du milieu, et peuvent synthétiser des peptides antimicrobiens ciblant directement les agents pathogènes à éliminer (78).

2.4.4. Régulation de l'inflammation intestinale

Plusieurs acteurs jouent dans le processus de tolérance immunitaire intestinale, comme les LyTregs épithéliaux intestinaux qui produisent des cytokines anti-inflammatoires, permettant de limiter l'activité des LyTh1 et LyTh2, et donc d'empêcher le déclenchement de réactions immunitaires exagérées (80).

Autre acteur majeur impliqué dans la régulation inflammatoire intestinale : les ILC, qui agissent dans la lutte contre les micro-organismes pathogènes et dans la régénération des tissus muqueux. De par leur localisation à la surface de la muqueuse intestinale, les ILC sont sensibles aux perturbations de l'homéostasie du MI, mais aussi sont liées à l'alimentation de l'hôte : par exemple, une carence en vitamine A entraîne une diminution des ILC3. Lors du métabolisme des glucides, les AGCC produits par les bactéries du MI induisent la libération d'IL-22, favorisant ainsi la production d'ILC3 (72).

Les AGCC produits lors du métabolisme des glucides par les bactéries du MI peuvent induire un effet anti-inflammatoire. En effet, les AGCC néosynthétisés peuvent se fixer sur des récepteurs couplés aux protéines G, dont principalement sur trois sous-types de récepteurs : les FFA2, FFA3 et GRP109A. Ces récepteurs sont retrouvés partout dans le corps, mais ils sont localisés préférentiellement dans certains sites, comme les FFA2 majoritairement présents au niveau de cellules immunitaires (PNN, cellules dendritiques ou monocytes), ou les FFA3 au niveau du pancréas et des tissus adipeux. En se fixant sur ces récepteurs, et notamment sur les FFA2, les AGCC enclenchent des cascades de signalisation en aval, qui aboutissent entre autres à une activation d'une voie de signalisation aux effets anti-inflammatoires en inhibant le NF- κ B, qui correspond au facteur nucléaire kappa B impliqué dans les réponses pro-inflammatoires. Le blocage du NF- κ B permet d'inhiber l'expression de nombreux gènes pro-inflammatoires, tels que les gènes impliqués dans la synthèse des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-8 et le TNF- α . Grâce à leur fixation sur ces récepteurs couplés aux protéines G, les AGCC permettent in fine de réguler l'inflammation en limitant la synthèse accrue de cytokines pro-inflammatoires pouvant mener à la perte de tolérance immunitaire. Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt des AGCC dans le traitement des maladies inflammatoires, et notamment auto-immunes comme la PR (81).

2.5. L'axe intestin-articulation

De récents travaux ont mis en évidence qu'une dysbiose intestinale pouvait induire le développement de pathologies inflammatoires articulaires. Une méta-analyse de 92 études publiée en 2022 par Wang et al relève le fait qu'une dysbiose intestinale est associée au développement de maladies rhumatismales, avec une altération non spécifique et partagée de microbes peuplant le système intestinal de ces patients. Ces changements bactériens induisent des perturbations dans les réponses immunitaires, altèrent la tolérance immunitaire intestinale et favorisent le développement d'évènements auto-immuns. Parmi les acteurs biologiques impliqués, les espèces bactériennes en surnombre au sein du MI en état de dysbiose produisent de la zonuline, protéine ayant la capacité d'altérer les jonctions serrées de la barrière épithéliale : une perméabilité accrue est observée, ce qui favorise le passage de bactéries pathogènes et de métabolites microbiens aux travers de la paroi de l'intestin. Par liaison à des cellules présentatrices d'antigènes, ces éléments étrangers vont activer les LyT pro-inflammatoires, les LyB, et les plasmocytes générés vont libérer des auto-anticorps néfastes pour l'individu. Par la suite, ces acteurs pro-inflammatoires peuvent migrer vers d'autres organes et tissus, comme par exemple des articulations favorisant le déclenchement de la PR (82)(figure 25 point D (83)).

Ce constat a permis de mettre en évidence le concept d'axe intestin-articulation, ou « gut-joint axis » dans les pays anglo-saxons, avec plusieurs acteurs impliqués dans ces processus tels que le mimétisme moléculaire, la production de métabolites bactériens néfastes telle que la zonuline, la perte d'intégrité de la barrière épithéliale intestinale ainsi que des réactions inflammatoires inappropriées. Le mimétisme moléculaire consiste en une similitude séquentielle entre des antigènes commensaux, notamment des antigènes bactériens appartenant aux *Firmicutes* et aux *Protéobactéries*, et des agents pathogènes : cette ressemblance active à tort les Ly T et B auto-réactifs, initiant des réactions inflammatoires exagérées, pouvant se localiser au niveau articulaire dans le synovium d'articulations (84).

2.6. Axe intestin-articulation dans la PR

Un déséquilibre du microbiote intestinal a été mis en évidence chez les patients atteints de PR. Selon le stade de la maladie, différentes espèces bactériennes se retrouvent augmentées ou au contraire diminuées (figure 25)(83). Cette dysbiose va engendrer une suractivation du système immunitaire inné de l'hôte, avec une libération de cytokines pro-inflammatoires et une baisse de production de l'IL-10, mais également induire une présence accrue de LyTh17 pro-inflammatoires.

Cette boucle activée va entraîner in fine les symptômes typiques de la PR : destruction articulaire, osseuse et cartilagineuse ; douleur ; œdème ; raideur articulaire ; ...

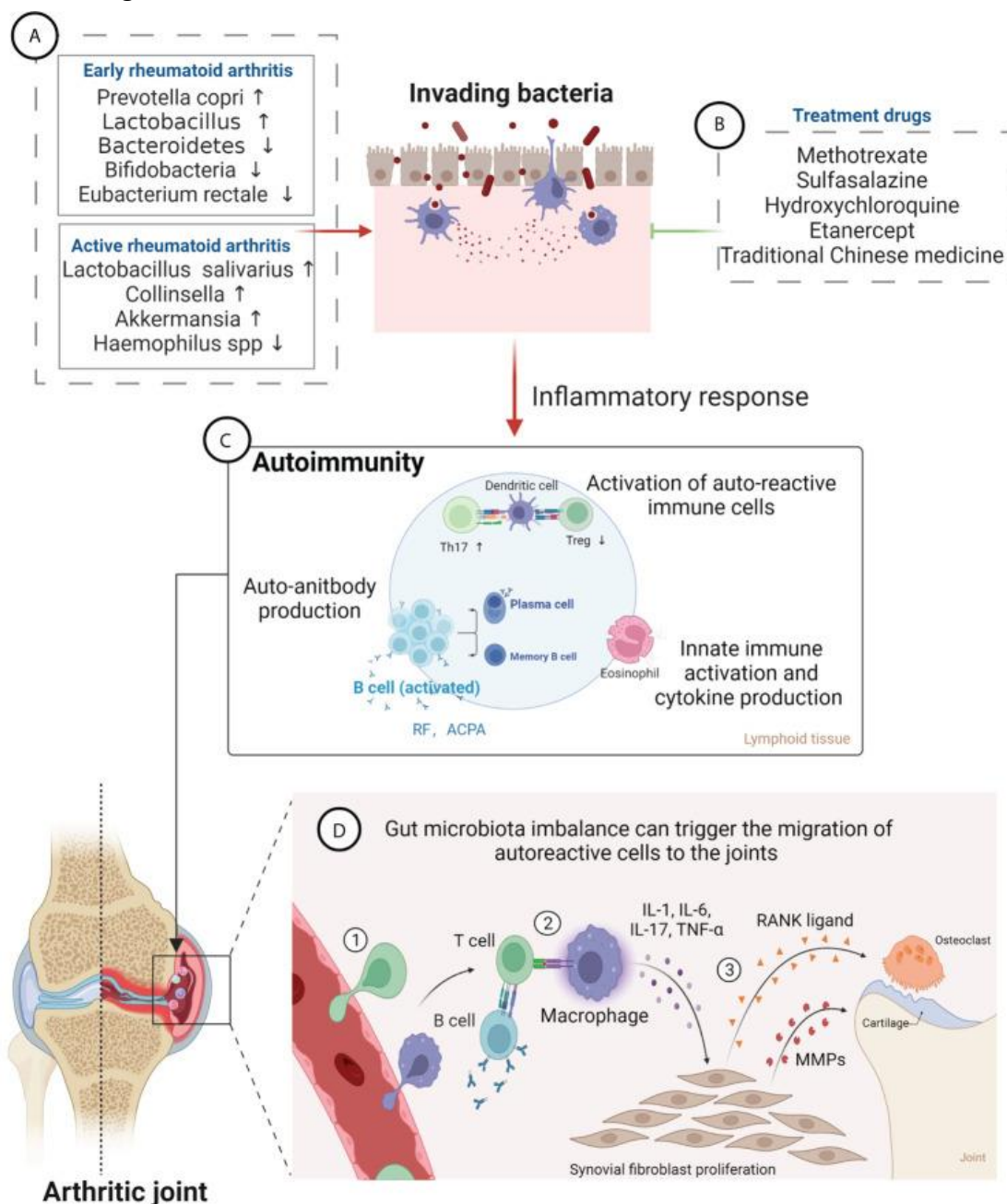


Figure 25 : déséquilibre microbiotique et développement de l'auto-immunité dans la PR (83)

2.6.1. Déséquilibre du microbiote en amont de la maladie

Une étude a été menée en 2020 sur deux groupes de patients dans deux pays différents. L'objectif était de voir s'il existait un lien entre la susceptibilité génétique à la PR chez des sujets n'ayant pas développé la maladie, et un déséquilibre de leur microbiote intestinal. La première cohorte de patients, sélectionnée au Royaume-Uni, regroupait 1650 participants non atteints de PR mais présentant un score de risque polygénique (PRS) élevé pour la PR. La seconde cohorte, provenant de Suisse, se composait de 133 sujets, parents au premier degré de patients atteints de

PR. Le PRS prend notamment en compte la positivité à l'allèle HLA-DRB1. Pour l'ensemble des participants, une augmentation des taux de *Prevotella spp* a été détectée. Au stade pré-clinique de la maladie, une augmentation de l'espèce *Prevotella copri* a été retrouvée. L'abondance de *P. copri* est directement corrélée avec l'aggravation de la maladie, et contribue au maintien de ce milieu pro-inflammatoire, aggravant la pathologie (85).

2.6.2. Déséquilibre du microbiote pendant la maladie

En phase active de la maladie, des déséquilibres bactériens s'installent et se propagent au sein de la flore intestinale. Une étude récente publiée en mars 2024 dévoile les changements observés au sein de la flore intestinale de sujets atteints de PR. Parmi les phylums anormalement augmentés, on retrouve les Verrucomicrobactéries et les Protéobactéries. A contrario, les *Bacterioidetes* et les *Firmicutes* sont moins représentés chez les sujets malades. En zoomant au niveau des genres, on retrouve notamment *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Flavobacterium*, *Bacterioides* et *Prevotella* qui sont augmentés. Cependant, parmi les genres sous-représentés, on répertorie entre autres : *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Serratia*, *Staphylococcus*, *Bifidobacterium* et *Gemella* (86).

Une méta-analyse publiée en mars 2023 met en évidence le rôle protecteur des Lactobacilles dans la PR, notamment en limitant la production de LyTh17 et en potentialisant la production de LyTreg. Parmi ces espèces protectrices, on retrouve notamment : *L. casei*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* et *L. fermentum* (87).

2.7. De la dysbiose intestinale à la PR : mécanismes immunologiques

2.7.1. Rupture de la tolérance immunitaire

De par ses nombreuses fonctions, et notamment immunologique, le MI peut jouer sur la perte de tolérance immunitaire, et donc sur le développement de phénomènes auto-immuns. Il existe plusieurs mécanismes pouvant jouer sur le déclenchement d'une auto-immunité suite à une dysbiose intestinale. En effet, un déséquilibre au sein du MI peut altérer les proportions des diverses populations de LyT au niveau de l'intestin, tels que les LyTh1, Th2, Th17 et Treg. Ces déséquilibres immunologiques peuvent être déclenchés suite à l'abondance de bactéries filamenteuses segmentées fixées au niveau de l'épithélium intestinal, notamment des *Clostridium*, ce qui entraîne une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-17 ou l'IFN- γ , induisant l'activation des LyTh17 pro-inflammatoires (88). Les bactéries appartenant aux genres *Lactobacillus*

et *Bifidobacterium* permettent de réguler les réponses inflammatoires en activant des LyTreg, dans le but de maintenir l'homéostasie locale et la tolérance immunitaire. En cas de diminution des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* et lors d'une présence accrue de bactéries pathogènes telles qu'*Escherichia* et *Shigella*, on observe une libération de cytokines pro-inflammatoires au niveau intestinal telles que le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-17, provoquant ainsi une réaction inflammatoire localisée pouvant mener à la perte de la tolérance immunitaire intestinale (89).

Chez les sujets prédisposés génétiquement à la PR, les espèces bactériennes se développant en surnombre en phase pré-clinique de la maladie (notamment *Prevotella* spp) induisent la rupture de l'homéostasie du MI et la libération en masse de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-23 ou le TNF- α . En phase active de la maladie, on observe notamment au niveau du MI une augmentation anormale des genres *Streptococcus*, *Akkermansia*, et *Verrucomicrobie*, ainsi qu'une diminution des *Bacteriodes* et *Fecalibacterium*. Ces perturbations se traduisent par une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-2, l'IL-4, l'IL-6 et l'IL-10 (89). Ces cytokines peuvent activer les LyTh17 pro-inflammatoires, induire la coopération lymphocytaire B-T, permettant aux plasmocytes de sécréter des autoanticorps pathogènes dans la PR, tels que les ACPA. Or, les personnes prédisposées génétiquement à la PR possèdent au niveau intestinal plusieurs peptides citrullinés, dont trois d'entre eux sont reconnus par les autoanticorps ACPA (la vimentine citrullinée, le fibrinogène-alpha et l'actine). Ce processus de citrullination de peptides intestinaux est réalisé par des enzymes de bactéries présentes en surnombre suite à la rupture de l'homéostasie du MI, dont notamment des espèces appartenant aux genres *Lactobacillus*, *Clostridium* et *Prevotella*, ainsi que certaines espèces du phylum des Actinobactéries. Puis, une fois ces peptides citrullinés, ils sont reconnus par les ACPA ce qui enclenche les cascades immunologiques de la PR, induisant la rupture d'homéostasie immunitaire et donc le déclenchement de la maladie (90).

2.7.2. Mimétisme moléculaire

Un autre mécanisme peut se dérouler conjointement au niveau intestinal : suite à une dysbiose du MI, des motifs de surface appartenant aux bactéries commensales en surnombre peuvent être reconnus comme étrangers par les DC et les cellules épithéliales de l'intestin, et ces motifs antigéniques sont ensuite présentés aux LyT. Vient ensuite le processus de coopération lymphocytaire B-T : cette fixation induit l'activation des LyB, leur permettant de se différencier en plasmocytes sécréteurs d'auto-anticorps auto-réactifs. Les LyTreg intestinaux sont impliqués dans le maintien de la tolérance immunitaire et de l'homéostasie intestinale, en limitant les réponses immunitaires excessives. Cependant, une dysbiose au sein du MI peut déséquilibrer le rapport

LyTh17/LyTreg avec une surproduction de LyTh17, ce qui induit les cascades pro-inflammatoires, enclenchant le processus auto-immun (90).

Le mimétisme moléculaire participe au développement de l'auto-immunité chez les sujets prédisposés à la PR. En effet, des protéines dérivées de motifs bactériens intestinaux, à savoir l'acétyl-glucosamine-6-sulfatase et la filamine A, sont reconnues comme des autoantigènes par les DC intestinales via leurs récepteurs TLR. Ces DC vont activer les LyT, notamment les LyTh17, et s'en suit la boucle pro-inflammatoire citée ci-dessus, déclenchant le développement de la PR. De même, la détection du LPS de surface des bactéries commensales à Gram-négatif déclenche la cascade cytokinique pro-inflammatoire (IL-6 et chimiokines), conduisant aussi à l'activation de cellules lymphocytaires Th1, Th17 et des synoviocytes pathogènes localisés au niveau d'articulations inflammatoires (90,91).

2.7.3. Augmentation de la perméabilité intestinale

Lors d'une rupture de l'homéostasie intestinale, une altération de la fonction barrière de l'épithélium intestinal est observée. Ce phénomène, communément appelé « Leaky Gut Syndrome » ou syndrome de l'intestin perméable, se traduit par une perturbation des jonctions serrées. Ces dernières, ayant pour rôle de relier les cellules épithéliales afin de réduire la perméabilité de la barrière de l'intestin, se retrouvent perturbées en cas de dysbiose, induisant ainsi une perméabilité intestinale accrue et donc une fuite d'agents pathogènes. Les mécanismes de tolérance immunitaire présents au niveau de l'intestin ne permettent pas de protéger ces agents bactériens ailleurs dans l'organisme : une réaction immunitaire locale et systémique est enclenchée suite à la reconnaissance de ces bactéries pathogènes, entraînant le début d'une auto-immunité (88). Une autre perturbation au sein du MI peut accentuer cette diminution de la perméabilité intestinale : en effet, un fort taux de cytokines pro-inflammatoires au niveau intestinal, comme le TNF- α ou l'IFN- γ , favorisent la perte d'intégrité de la barrière intestinale, entraînant ainsi la fuite d'agents pathogènes (92).

Chez les personnes atteintes de PR, on retrouve des taux anormalement élevés de cellules lymphoïdes innées au niveau intestinal, dont principalement des ILC3. Ces ILC3 sont les homologues innés des LyTh17, et jouent dans les réponses immunitaires innées dans la lutte contre les agents pathogènes. Les ILC3 participent aussi au maintien de la tolérance immunitaire intestinale face aux bactéries et métabolites commensaux. Les ILC3 ont la capacité de sécréter de l'IL-17 et de l'IL-22. En cas de forte sécrétion d'IL-22, les ILC3 permettent d'améliorer l'intégrité de la barrière intestinale, en favorisant la sécrétion de peptides antimicrobiens et en augmentant la production de mucine. Cependant, un fort taux d'IL-17 sécrété engendre un recrutement de PNN et endommage la barrière

T : de ce fait, le nombre de LyTreg est augmenté, et les niveaux de cytokines pro-inflammatoires ainsi que des LyTh1 et LyTh17 abaissés (91) (figure 27).

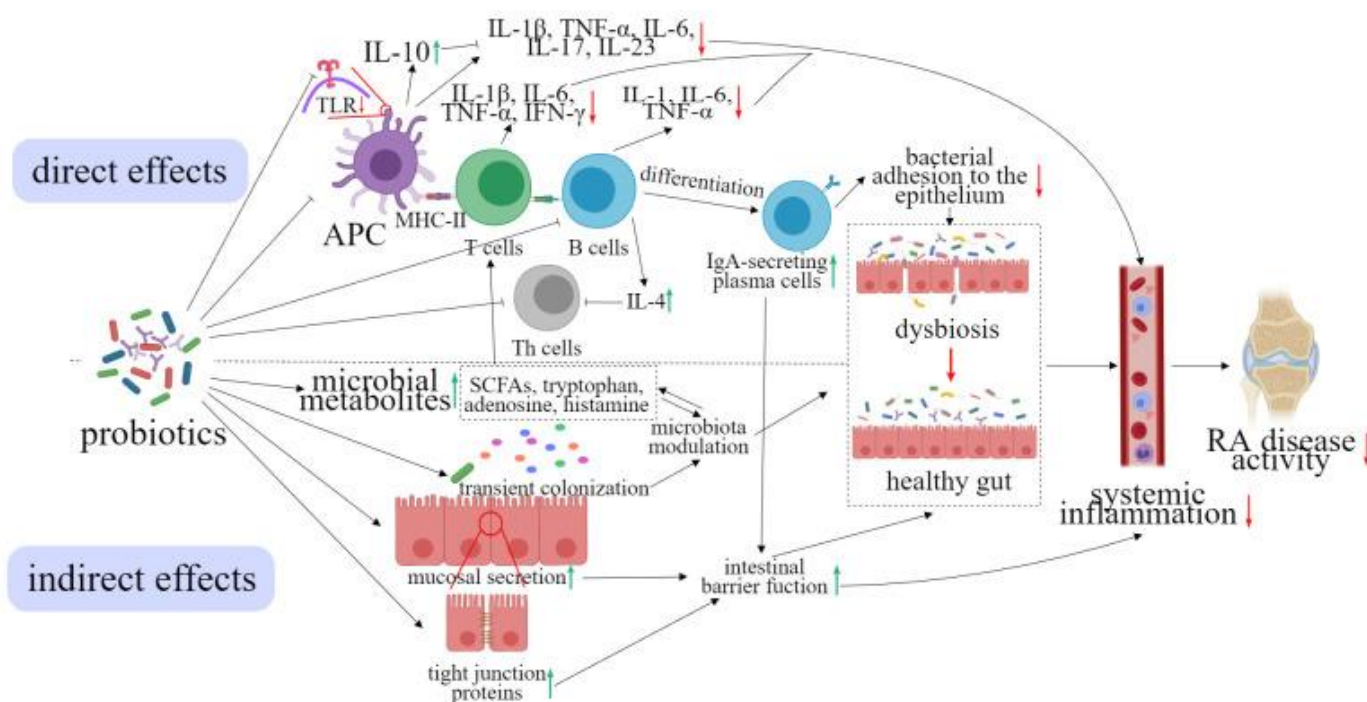


Figure 27 : du mode d'action jusqu'aux effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs des probiotiques (91)

Un essai clinique mené en 2014 sur 46 patients atteint de PR s'est intéressé à l'effet des probiotiques sur cette maladie. Suite à l'administration orale d'une capsule contenant l'espèce *Lactobacillus casei* à une concentration minimale de 108 unités formant colonies pendant 8 semaines, les taux de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-12, l'IL-17 ou TNF-α ont été diminués, et la cytokine régulatrice IL-10 s'est retrouvée augmentée. L'état des participants à l'essai s'est amélioré au bout de 2 mois de traitement par probiotiques car le niveau inflammatoire des patients a été significativement réduit (diminution de la CRP, du nombre d'articulations sensibles et enflées, ainsi que du DAS28)(94). D'autres espèces appartenant au genre *Lactobacillus* sont aussi bénéfiques pour les patients atteints de PR, comme *L. fermentum*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri* et *L. acidophilus* ; mais aussi des espèces appartenant au genre *Bifidobacterium* comme *B. bifidum*, *B. lactis* et *B. longum* (95).

Les prébiotiques, définis par l'OMS comme étant des ingrédients alimentaires non digestibles et fermentescibles permettant de potentialiser la multiplication et l'activité de bactéries commensales intestinales en vue d'améliorer la santé de l'hôte, sont aussi employés dans les stratégies thérapeutiques de la PR. Les prébiotiques sont tous des glucides comme par exemple : les fructanes (l'inuline, le premier prébiotique avéré, appartient à cette famille glucidique), le lactulose, les oligogalactosides, les oligoxylosides ou les amidons résistants. Tous ces prébiotiques présentent une

structure chimique différente, ce qui induit des propriétés fonctionnelles différentes et un usage varié selon les espèces bactériennes commensales qui les utilisent (96). Les prébiotiques sont notamment retrouvés dans les aliments riches en fibres, tels que les fruits, les légumes verts, les oléagineux, les céréales et les légumineuses. Un régime alimentaire riche en fibres (à savoir au minimum 25 grammes de fibres par jour pour les femmes et 38 grammes pour les hommes selon l'OMS) permet d'apporter aux bactéries commensales du MI une quantité suffisante de prébiotiques, ce qui favorise une diversité accrue des populations bactériennes intestinales, une croissance adéquate et une bonne fonctionnalité de ces micro-organismes (97). L'inuline est capable de moduler la production cytokinique en diminuant les messagers pro-inflammatoires tels que le TNF- α . Les prébiotiques agissent également sur la composition bactérienne du MI, en diminuant l'abondance de souches en surnombre néfastes pour l'hôte (91). Une étude a été menée en 2016 sur l'effet de l'inuline chez les rats dans la prévention de la progression de la PR : l'administration quotidienne d'inuline sur 35 jours a permis de réduire considérablement les taux de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α), le nombre d'articulations enflées est moindre par rapport aux animaux ayant reçu un régime sans inuline, et les taux sanguins d'amyloïde sérique A et de fibrinogène sont réduits (98).

La transplantation fécale consiste en un transfert du MI d'un donneur sain, à partir d'un prélèvement de selles, dans le tractus digestif du patient présentant une dysbiose intestinale : les bactéries commensales du donneur sain ont la capacité de coloniser le système digestif du malade, afin de rééquilibrer les souches bactériennes et d'améliorer in fine les symptômes de la maladie. L'ensemble de ces mécanismes bénéfiques induits par la transplantation fécale permettent in fine de réduire les scores d'activité de la PR et de restaurer l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale (83,91). Une étude menée en 2020 s'est intéressée aux effets de la transplantation de microbiote fécal chez une patiente atteinte de PR réfractaire aux traitements conventionnels : le score d'activité de la PR DAS28 a chuté suite à la transplantation fécale (DAS28 de 1,9 42 jours après la transplantation, puis DAS28 de 1,4 78 jours post-transplantation). Le titrage du FR diminue progressivement au fil du temps après la transplantation fécale, de même que la prise de corticoïde qui décroît dans les mois suivants la transplantation fécale (99). D'autres études ont été menées sur l'animal et sur l'Homme afin d'évaluer à plus grande échelle les effets de la transplantation fécale sur la PR : même si les études cliniques sur ce sujet chez l'Homme sont rares, les résultats actuels montrent une diminution de l'activité de la maladie suite à la colonisation du MI des patients par les bactéries commensales des donneurs sains (100).

2.8.2. Interactions entre le MI et les traitements conventionnels de la PR

Au-delà du fait que la modulation du MI fait partie intégrante des stratégies thérapeutiques de la PR, les traitements antirhumatismaux et les bactéries du MI peuvent interagir ensemble, permettant de restaurer la symbiose au sein du MI des patients atteints de PR. Bodkhe et al ont analysés l'échange entre les bactéries commensales du MI et les traitements fréquemment utilisés dans la PR, dont voici quelques exemples évocateurs de ce bénéfice réciproque (101) :

- Le méthotrexate, csDMARD de première ligne utilisé dans la PR, réduit l'abondance des *Enterobacteriaceae* et des *Bacteroides* présents en surnombre au sein du MI de ces patients, notamment grâce à l'action inhibitrice de la dihydrofolate réductase du méthotrexate, empêchant la synthèse de novo de bases pyrimidiques et puriques. De même, le méthotrexate restaure les concentrations et la diversité bactérienne au sein du MI.
- La sulfasalazine, médicament antirhumatismal inclus dans la famille des csDMARDs, induit un effet antibactérien grâce au sulfonamide, fraction antibiotique portée par la sulfasalazine, en ciblant notamment des bactéries aérobies, des espèces anaérobies non sporeuses, des *Entérobactéries*, des *Bacteroides*, ainsi qu'*Escherichia coli*, ce qui diminue leurs concentrations au sein du MI, permettant de restaurer l'équilibre au sein de ce micro-environnement bactérien. De même, le MI active et agit bénéfiquement dans l'action de la sulfasalazine grâce à un clivage enzymatique bactérien, permettant d'obtenir le métabolite actif de ce médicament grâce à ce processus d'acétylation : l'acide 5-aminosalicylique.
- Des molécules antagonistes du TNF- α telle que l'Etanercept peuvent enrichir la flore intestinale en bactéries bénéfiques, comme des *Notocophycideae* et *Nostocales* apparentés, qui produisent des métabolites aux propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives via l'inhibition de la division cellulaire et la limitation de l'action de protéases. Un traitement par Etanercept diminue également le nombre de *Clostridiaceae* et *Deltaproteobactéries*, retrouvées en surnombre chez les individus atteints de pathologies inflammatoires intestinales et extra-intestinales. L'Etanercept apporte ces effets bénéfiques au MI grâce à son effet inhibiteur de l'action du TNF- α et grâce à la suppression des voies pro-inflammatoires en aval associées à l'activation du TNF- α .

L'ensemble des traitements médicamenteux administrés dans le cadre d'une PR interagissent avec les bactéries du MI, ces dernières ayant la capacité de moduler la distribution, le métabolisme et l'élimination de ces molécules : la symbiose du MI chez le sujet atteint de PR est donc primordiale en vue d'une réponse optimale aux thérapeutiques utilisées (83,101).

3. Alimentation et Polyarthrite rhumatoïde : zoom sur certains nutriments et régimes alimentaires

Le régime alimentaire adopté par chaque individu tout au long de sa vie joue sur la diversité et le fonctionnement de son MI. Cet impact alimentaire s'observe déjà avant la naissance : le transfert microbien placentaire permet la colonisation in utero de certaines bactéries placentaires au sein du MI fœtal, mais d'autres études sur le sujet sont nécessaires pour confirmer ces données (102). Le régime alimentaire maternel influe également la colonisation du MI de son bébé lors de l'allaitement. Le lait maternel procure au nourrisson de nombreuses bactéries aptes à coloniser son MI, comme certaines appartenant aux genres *Lactobacillus*, *Enterococcus* ou *Bifidobacterium* (75). Par la suite, l'alimentation adoptée pendant l'enfance puis à l'âge adulte module la diversité et les proportions de chaque population bactérienne au sein du MI. Un régime alimentaire occidental perturbe l'équilibre de ces bactéries, pouvant mener à des situations de surpoids voire d'obésité, mais aussi au développement de pathologies chroniques telles que le diabète ou la PR. Il semble intéressant d'étudier l'impact de plusieurs aliments dans le régime alimentaire de sujets atteints de PR.

3.1. Oméga 3 et oméga 6

3.1.1. Description et rôles en santé humaine

Ces dernières années, les acides gras poly-insaturés (AGPI) oméga 6 et oméga 3 ont pris une place majeure d'une part dans les études scientifiques nutritionnelles, mais aussi dans les campagnes publicitaires des produits alimentaires industriels. Les acides gras oméga 3 sont classés comme essentiels, et le corps est capable de les fabriquer uniquement si leur précurseur, l'acide alpha-linolénique (ALA), est apporté par l'alimentation. Les AGPI oméga 3, dont les acides eïcosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA), sont indispensables à la bonne santé de l'Homme. Ils interviennent sur le fonctionnement optimal du cerveau et du système nerveux, sur le développement rétinien et la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, améliorent la santé mentale (lutte contre la dépression et la démence), et dans la sphère cardiovasculaire ils diminuent la pression artérielle et les taux de triglycérides sanguins (103). Les AGPI oméga 6, non synthétisables par l'Homme et indispensables au bon fonctionnement de l'organisme, sont fabriqués à partir de l'acide linoléique (LA) en d'autres AGPI oméga 6 comme l'acide arachidonique. Ce dernier intervient dans la composition membranaire, mais aussi joue comme précurseur dans la synthèse de médiateurs lipidiques et comme régulateur de l'expression des gènes (104).

Afin de subvenir aux besoins nutritifs essentiels du corps, le régime alimentaire de chaque individu devrait apporter les AGPI omégas 6/3 selon les proportions 5/1. Cependant, le régime occidentalisé procure un ratio omégas 6/3 qui s'approche de 20/1. Cette surcharge en AG oméga 6 installe un milieu pro-inflammatoire, propice au développement d'un syndrome métabolique et à la survenue d'évènements cardiovasculaires voire de pathologies chroniques inflammatoires. Les AGPI oméga 3 sont anti-inflammatoires car ils inhibent l'expression de gènes inflammatoires, ce qui diminue la libération d'IL-1 β , d'IL-6 et de TNF- α . Les oméga 3 contribuent également à la réduction des taux de lipoprotéine de basse densité LDL, dit le « mauvais » cholestérol. Les AGPI oméga 6 ne sont pas à diaboliser pour autant, car en quantités adéquates, ils jouent un rôle anti-inflammatoire et contribuent aussi à la baisse des taux de LDL cholestérol. Cependant, au-delà du rapport oméga 6/3 de 10/1, les effets bénéfiques des AGPI oméga 6 deviennent néfastes en favorisant l'accumulation de triglycérides et de LDL cholestérol, ce qui enclenche des processus pro-inflammatoires au niveau des parois vasculaires. Afin de rééquilibrer le ratio omégas 6/3, il convient d'abaisser les apports en AGPI oméga 6, en diminuant par exemple la consommation de viandes rouges et d'huiles de tournesol et de maïs, mais aussi de consommer davantage d'aliments riches en AGPI oméga 3 tels que les poissons gras, les noix ou l'huile de soja, qui sont les aliments constituant le régime méditerranéen (105).

3.1.2. Résultats d'études : régimes riches en oméga 3 bénéfiques dans la PR

Selon de récentes recherches, les AGPI omégas 3 diminueraient la production d'auto-anticorps anti-CCP, ce qui laisse à penser que ces acides gras soient des acteurs importants dans la prévention du développement de la PR (106). Une étude menée chez plus de 32 000 femmes, publiée en 2014 par Di Giuseppe et al, montre qu'un apport en omégas 3 de plus de 0,21 g/jour pendant une période d'au moins sept ans est associé à une baisse de 35% du risque de développer la PR par rapport à une alimentation moins riche en AGPI omégas 3. Ce risque de PR continue de diminuer si l'apport en omégas 3 reste supérieur à 0,21 g/jour au long cours : la baisse de risque de PR passe de 35% à 52% si ce régime riche en AGPI omégas 3 est poursuivi au quotidien (107). Une méta-analyse publiée en 2021 a comparé les résultats de cinq études de cohorte et cinq études cas-témoins à propos de la consommation de poisson et du risque de PR. Après analyse des résultats, une consommation d'omégas 3 entre 33 et 67,85g/jour réduit le risque relatif de PR de 0,89 par rapport aux sujets consommant entre 0 et 10g d'omégas 3 par jour. Cependant, après exclusion de deux études présentant plus de biais, les bénéfices des omégas 3 sur la prévention de la PR sont plus légers : le risque de PR diminue de 15% suite à un apport de 100g par jour d'omégas 3 par rapport à une

alimentation avec moins de 100g d'omégas 3 quotidiennement. Même s'il est reconnu à l'heure actuelle que l'apport en AGPI omégas 3 est bénéfique en prévention de la PR mais aussi de façon générale pour améliorer la santé humaine, les résultats chiffrés des études publiées à ce sujet sont à interpréter avec prudence (108).

Une méta-analyse parue en novembre 2021 s'est donné comme objectif de synthétiser les données existantes concernant l'impact des régimes anti-inflammatoires (à savoir les régimes méditerranéen, végétarien ou végétalien) sur la douleur dans la PR. A l'opposé du régime alimentaire occidental, ces régimes anti-inflammatoires apportent moins d'acides gras omégas 6, précurseurs des eicosanoïdes qui sont impliqués dans des phénomènes pro-inflammatoires. Ces régimes anti-inflammatoires procurent également un apport supérieur en acides gras omégas 3 (EPA et DHA), qui réduisent la teneur en acide arachidonique (oméga 6 précurseur des eicosanoïdes), et sont impliqués dans les phénomènes anti-inflammatoires. Sur la majorité des essais contrôlés randomisés sélectionnés, les régimes riches en acides gras omégas 3 procuraient chez les patients atteints de PR une diminution significative de la douleur, du score d'activité DAS28 de la maladie, et dans certains cas du taux de CRP. A noter que les participants ayant suivi un régime anti-inflammatoire ont perdu plus de poids que les sujets avec un régime occidental classique. Le MI des participants à l'étude a également participé à cette perte de poids : certaines populations bactériennes (par exemple *Lactobacillus paracasei* ou *Akkermansia muciniphila*) peuvent limiter le stockage des lipides, permettant ainsi de lutter contre la prise de poids (109). Certains AGPI, dont principalement les omégas 3, permettent de limiter les phénomènes pro-inflammatoires de la PR en limitant l'expression de molécules d'adhésion, en favorisant la synthèse de médiateurs lipidiques anti-inflammatoires (protectines, résolvines), et en régulant la libération des cytokines pro- et anti-inflammatoires, ce qui permet de contrôler la prolifération lymphocytaire T. Ces résultats d'études présentent quelques biais comme l'impossibilité d'aveugler le régime alimentaire, la douleur qui reste un élément autodéclaré et subjectif, ainsi que la durée des protocoles qui ne sont pas effectués au long cours : de prochaines études sont à réaliser sur un plus grand nombre de sujets atteints de PR et sur une période d'au moins 6 mois (110).

Une méta-analyse a comparé 20 études (18 essais contrôlés randomisés et 2 essais contrôlés non randomisés) à propos des interventions diététiques avec ou sans supplémentation en oméga 3 dans la gestion de la PR. Au bout de 3 mois de supplémentation en omégas 3, des sujets atteints de PR traités par méthotrexate ont vu leurs taux de CRP diminuer, passant en moyenne de 2,03 à 1,69 mg/dL, et les niveaux de leucotriènes LTB4 ont également été réduits. De même, une

supplémentation en AGPI omégas 3 lors d'une étude croisée en double aveugle de 8 mois a révélé une baisse significative du TNF- α . La supplémentation en omégas 3 tend à diminuer la raideur matinale, qui passe en moyenne de 33 à 22 minutes suite à l'apport en huile de poisson au long cours. A noter que l'apport en AGPI omégas 3 permet d'abaisser le score d'activité DAS28 de la PR, et le nombre d'articulations sensibles et enflées diminue suite à l'introduction d'un régime anti-inflammatoire complété par 30mg/kg d'huile de poisson. Enfin, les sujets consommant au quotidien une dose suffisante d'huile de poisson et un régime anti-inflammatoire ont réduits considérablement leur dose de corticostéroïdes. La supplémentation en AGPI omégas 3 offre des bénéfices aux patients souffrant de PR, en complément d'une alimentation anti-inflammatoire comme un régime méditerranéen et d'une activité physique régulière adaptée au patient (111).

Regroupés ensemble, les résultats des études sur ce sujet vont dans le même sens : l'augmentation des apports alimentaires en omégas 3 est corrélée avec une diminution du risque de déclenchement de la PR, une moindre douleur ressentie, une amélioration de la qualité de vie, une diminution de la sévérité de la maladie, une meilleure réponse aux thérapies antirhumatismales, ainsi que des taux accrus de rémission de la PR. Selon les recommandations de la SFR de mars 2022 relatives à l'alimentation des patients ayant un rhumatisme inflammatoire chronique, une supplémentation de 2 à 3 g par jour d'AGPI oméga 3 est à conseiller à ces patients, par exemple sous forme de capsules d'huiles de poisson (contenant essentiellement des EPA et DHA), en complément du traitement antirhumatismal de fond déjà instauré. Cette supplémentation doit être effectuée pendant 3 à 6 mois, période à réévaluer par un spécialiste selon les effets observés par le patient (14). De même, la consommation d'aliments riches en AGPI oméga 3 doit être recommandée chez ces patients, en complément d'un régime alimentaire équilibré type diète méditerranéenne, d'une activité physique adaptée, et de la poursuite des traitements antirhumatismaux instaurés.

3.2. Produits laitiers

3.2.1. Description, propriétés et métabolisme par le microbiote intestinal

Tout produit alimentaire dérivé exclusivement du lait est défini comme étant un produit laitier. Parmi eux, on retrouve :

- Les yahourts, laits fermentés et spécialités laitières assimilées,
- Les fromages blancs, petits suisses et spécialités laitières assimilées,
- Les fromages et spécialités fromagères assimilées,

- Ainsi que les desserts lactés composés d'au moins 50% de matières premières laitières, comme les crèmes desserts, flans, riz ou semoules au lait, mousses, ...

Les beurres et les crèmes fraîches sont classés dans la famille des matières grasses, en raison de leur forte teneur en lipides et de leur taux limité en calcium (112,113).

Les produits laitiers sont indispensables à l'Homme tout au long de sa vie, mais plus particulièrement chez l'enfant, de la naissance jusque dans ses premières années de vie, et chez les personnes âgées. Les produits laitiers sont source de calcium, à différentes teneurs selon le produit, mais aussi apportent des protéines de façon non négligeable, et à de plus faibles proportions des glucides et lipides. Ces produits contribuent, notamment grâce au calcium et à la vitamine D retrouvée dans l'alimentation ou fabriquée par le corps suite à l'exposition aux rayons solaires, à la fabrication et à la solidité osseuse, à la contraction musculaire, mais aussi participent aux phénomènes de coagulation sanguine ou de conduction nerveuse (112).

Selon les dernières recommandations de Santé Publique France et du Programme National Nutrition Santé (PNNS) 4, un adulte âgé de moins de 55 ans doit manger 2 produits laitiers par jour, en limitant les fromages gras et salés. Dans l'enfance et l'adolescence, puis au-delà de 55 ans, l'individu doit consommer 3 à 4 laitages par jour. A noter qu'une portion de laitage équivaut à 150 mL de lait, 125g de yaourt, ou 30g de fromage (figure 28) (114).



Figure 28 : correspondance produit laitier et portions recommandées (114)

Le lait de vache se compose de :

- 87% d'eau,
- 4,8% de glucides, essentiellement représentés par le lactose et des oligosaccharides.
- 4,2% de lipides, qui comprennent plus de 400 AG différents : 60 à 70% d'AGS et 30 à 40% d'AGMI (principalement de l'acide oléique).

- 3,2% de protéines, qui correspondent aux caséines (80% des protéines totales), d'autres protéines solubles (19% des protéines totales) telles que des lactoperoxydases, des lactoferrines, des mucines ou des lysozymes, ainsi que 1% d'enzymes.
- 0,7% de minéraux et oligo-éléments, dont principalement du calcium, mais aussi du phosphore, du magnésium, du sodium et du potassium. Les oligoéléments majoritaires du lait sont le zinc, l'iode, le sélénium et le molybdène.
- Et des vitamines dont principalement les vitamines A, B, D et K (115).

Que ce soit chez un nourrisson nourri par le lait de sa mère, ou un adulte consommant un produit laitier à base de lait de vache, brebis ou autre, le métabolisme intestinal des oligosaccharides suit le même processus. Ces oligosaccharides sont non digestibles, ils arrivent donc intacts au niveau du gros intestin et sont métabolisés par certaines Bifidobactéries du MI, comme par exemple :

- Chez le nourrisson et le jeune enfant : *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. bifidum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. infantis*, ou *B. kashiwanohense*.
- Chez l'adulte : *Bifidobacterium adolescentis*, *B. pseudocatenulatum*, *B. catenulatum*, *B. longum* ou *B. dentium*.

Tous ces oligosaccharides métabolisés permettent d'obtenir principalement des AGCC (acétate, propionate et butyrate), mais aussi des acides lactiques aromatiques grâce au processus de fermentation du lactose, des polysaccharides, des monosaccharides comme le fucose, ainsi que de l'acide linoléique. Ces métabolites apportent des effets bénéfiques à l'hôte, comme les AGCC impliqués dans le maintien de l'homéostasie intestinale et immunitaire, le lactate jouant dans le renforcement de la barrière épithéliale de l'intestin, ou le fucose utilisé comme substrat nutritif par certaines espèces bactériennes (*B. breve*, *B. bifidum* ou *B. infantis* par exemple) (116).

3.2.2. Source d'inflammation ou effet bénéfique dans la Polyarthrite rhumatoïde ? Des études en opposition

Selon les dernières recommandations diététiques éditées par la SFR en mars 2022, les patients atteints de PR ne devraient pas éliminer les produits laitiers de leur alimentation. De façon générale, il a été démontré que la muqueuse intestinale de ces patients ne sur-réagit pas aux protéines de lait de vache. De même, les sujets souffrant de PR sont plus à risque d'ostéoporose, de par la maladie en elle-même et à cause de l'usage prolongé de corticostéroïdes. Les produits laitiers sont source de calcium qui est engagé dans la lutte contre la destruction osseuse, permet d'initier des phénomènes

d'ostéogénèse ainsi que de renforcer la solidité de l'os. Enfin, les produits laitiers, notamment fermentés, réduisent le risque d'évènements cardiovasculaires, de diabète de type 2 ainsi que le risque de syndrome métabolique. Il est donc recommandé pour ces patients de consommer deux portions de produits laitiers par jour, en favorisant les produits laitiers fermentés (kéfir de lait, yahourts et fromages fermentés) (117).

En 2019, les résultats d'une étude de cohorte suédoise menée pendant 12 ans auprès de 35 600 patientes ont été publiés, afin de dévoiler le lien potentiel entre la consommation de produits laitiers et le risque de PR chez les femmes. Les sujets ont été classés en quatre groupes selon leur consommation de produits laitiers par semaine. Aucune association n'est observée entre la consommation totale de produits laitiers et le développement de la PR. Ces résultats ne concordent pas avec ceux obtenus auprès de la majorité des travaux réalisés sur ce sujet, qui démontrent une relation inverse entre la consommation de produits laitiers et l'incidence de la PR. Malgré le fait que cette étude soit réalisée sur un laps de temps important et sur un nombre de patientes conséquent, ces résultats doivent être interprétés avec prudence et comparés à d'autres études mises en place auprès de sujets homme et femme, sur des tranches d'âge plus larges, et sur des sujets issus de zones géographiques variées (118).

En janvier 2024 sont parus les résultats d'une étude transversale menée par Chen et al aux Etats-Unis sur 12 813 participants, dont 1 252 d'entre eux souffrant de PR. Le but était de montrer s'il existait un lien entre la consommation de produits laitiers et cette maladie. Après analyse des données obtenues au cours de six cycles de 30 jours, les sujets consommant des produits laitiers à hauteur d'une fois par semaine ou plus, et ceux consommant souvent des produits laitiers (une fois par jour ou plus) avaient une probabilité plus faible de développer une PR par rapport à ceux consommant rarement ou jamais des produits laitiers. D'autres études menées antérieurement s'accordent avec ces résultats, même si certains travaux concluent sur le fait que les produits laitiers n'apportent aucun effet sur la PR. De tels écarts de résultats peuvent s'expliquer par les modalités de réalisation des études, comme le nombre de participants inclus, les caractéristiques des sujets sélectionnés (uniquement des femmes ou tout sexe confondu, la tranche d'âge choisie, l'origine géographique des patients, le stade de la maladie, l'hygiène de vie et le régime alimentaire habituel des sujets, ...). La durée choisie pour ces études ainsi que les produits laitiers inclus ou exclus selon les travaux peuvent également impacter les résultats (119).

Une étude publiée en novembre 2024 s'est intéressée à l'association entre le régime alimentaire chez 109 591 femmes ménopausées avec le risque de développer une PR. Les patientes ont été

classées en 4 groupes selon leur régime alimentaire adopté au quotidien, évalué grâce à l'indice d'alimentation saine (le premier groupe est qualifié comme ayant un indice d'alimentation saine faible, et le dernier groupe est défini comme suivant un régime sain). Après analyse des résultats chiffrés, une tendance linéaire inverse est observée entre la consommation de produits laitiers et le risque de PR incidente : pour une consommation en moyenne de 0,54 équivalents de tasse de produits laitier par jour, le nombre de cas de PR incident est de 1658. En revanche, pour une consommation moyenne de 3,11 équivalents de tasse de produits laitiers par jour, le nombre de cas déclarés chute à 1363. Cette association inverse entre la consommation de produits laitiers et le risque de PR a été ici démontrée uniquement chez des patientes ménopausées, mais ces résultats s'accordent avec d'autres études réalisées sur des échantillons incluant des tranches d'âges plus larges et tout sexe confondu (120).

Même si la majeure partie des données obtenues concourent à dire qu'une consommation élevée de produits laitiers (3 à 4 par jour) est inversement corrélée au développement et à la sévérité de la PR, de futures études menées à grande échelle et interethniques sont nécessaires pour confirmer ce constat. A noter que le choix des produits laitiers à privilégier chez les patients atteint de PR est important : ces personnes doivent favoriser ceux moins riches en lipides, moins salés et inclure des produits laitiers fermentés dans leur régime alimentaire.

3.2.3. Lien avec la vitamine D : effets positifs dans la Polyarthrite rhumatoïde

La vitamine D, possédant des propriétés liposolubles, est bénéfique pour la santé humaine en jouant notamment sur la construction et la solidité osseuse, mais agit également sur les systèmes musculaire et immunitaire. L'apport nutritionnel conseillé en vitamine D chez l'adulte est de 15 microgrammes par jour, or un adulte sain n'en consomme actuellement que 3,1 microgrammes en moyenne. Pour couvrir ce déficit, deux voies permettent à l'organisme de s'enrichir en vitamine D :

- L'exposition solaire durant 15 à 20 minutes, permettant d'assurer l'apport journalier conseillé
- La consommation de certains aliments riches en vitamine D permettent de compléter les besoins nutritionnels en vitamine D. Par exemple, les poissons gras, le jaune d'œuf ou le chocolat noir sont riches en cette vitamine, mais surtout les produits laitiers qui procurent à eux seuls 25% des apports en vitamine D chez l'adulte (121).

La vitamine D favorise l'absorption intestinale de calcium et de phosphore. Le lait de vache contient entre 0,125 et 1 g/L de vitamine D, mais sa teneur dans le lait maternel est très faible. De même, le lait apporte 120 mg de calcium pour 100 mL, et les apports nutritionnels conseillés en

calcium pour un adulte sont de 950 mg par jour. La vitamine D agit comme immunomodulateur, en régulant les systèmes immunitaires inné et adaptatif. Cette vitamine agit sur la production et la perméabilité des barrières cutanée, intestinale et sur les cellules de l'épithélium des voies respiratoires, permettant de limiter l'invasion d'agents infectieux. La vitamine D potentialise la libération de cytokines anti-inflammatoires par les cellules dendritiques, et favorise la production de LyTregs, impliqués dans la tolérance immunitaire (122–124).

En contrepartie, il a été prouvé qu'une carence vitaminique D contribue au développement et à la sévérité de maladies auto-immunes, dont la PR. Une méta-analyse publiée en avril 2023 par Lambros et al dévoile les résultats de plusieurs études réalisées sur le sujet. La majorité d'entre elles s'alignent sur le fait que le risque de PR est plus élevé chez les sujets ayant un faible apport en vitamine D. Une fois la maladie installée, l'activité et la sévérité de cette dernière s'accroissent proportionnellement à l'importance de la carence vitaminique D. Cette relation inverse observée entre la vitamine D et le score DAS28 de la PR renforce le rôle primordial de cette vitamine dans la régulation immunitaire, en jouant notamment sur les populations lymphocytaires B et T. Plusieurs travaux ont évalué l'impact d'une supplémentation en vitamine D chez des sujets atteints de PR, et la majorité d'entre eux s'accordent sur le fait qu'une amélioration significative de l'activité de la maladie est observée suite à l'administration de cholécalciférol chez ces patients. De même, cette supplémentation agit sur l'ostéoporose en potentialisant la densité minérale osseuse chez les patients ayant reçu une dose de plus de 1000 UI par jour de cholécalciférol. Enfin, l'ajout de vitamine D dans les traitements quotidiens de ces patients permet de diminuer le risque de récurrence de la maladie, et limite les douleurs et gonflements articulaires décrits par les patients (125).

Une méta-analyse publiée en février 2025 par Ranjbar et al confirme ces informations après avoir interprété les résultats de onze travaux à propos de la supplémentation en vitamine D chez les patients atteints de PR. Cet ajout de cholécalciférol dans les stratégies thérapeutiques des sujets a montré au bout de plusieurs semaines une nette diminution du score DAS28 par rapport aux patients ayant reçu un placebo. De même, la supplémentation vitaminique D abaisse les niveaux de CRP, réduit le taux de sédimentation érythrocytaire, et améliore significativement les concentrations sériques de vitamine D. Cependant, cette vitamine n'agit pas sur le score obtenu au questionnaire d'évaluation de la santé, ni sur la douleur évaluée grâce à l'échelle visuelle analogique (126).

L'ensemble des résultats obtenus au cours des dernières années affirme le rôle bénéfique de la supplémentation en vitamine D chez les sujets atteints de PR. Cette vitamine présente des effets anti-inflammatoires si elle est prise à des doses inférieures à 3500 UI par jour, en inhibant

notamment le facteur de transcription pro inflammatoire du facteur nucléaire Kappa B. Ajoutée aux traitements antirhumatismaux mis en place chez les patients, la supplémentation en vitamine D permet de limiter les symptômes ressentis, améliorer les marqueurs sanguins de l'inflammation et augmenter les taux sériques en vitamine D (126).

3.3. Régime cétogène

3.3.1. Description, composition et potentiel effet dans la Polyarthrite rhumatoïde

Ces dernières années, la notion de régime anti-inflammatoire a vu le jour, mettant en lumière son rôle bénéfique sur l'amélioration générale de la santé humaine. Parmi ces thérapies nutritionnelles, le régime cétogène (KD), appelé aussi « keto diet » dans les pays anglo-saxons, s'est illustré pour ses potentiels pouvoirs antiépileptique, anti hyperglycémiant par réduction des taux d'insuline et par amélioration de la sensibilité à l'insuline, et amaigrissant en raison de son effet réducteur de l'appétit. Ses mérites sont vantés dans le cadre d'une perte de poids, d'un diabète, d'épilepsie mais aussi dans l'aide à la prise en charge de certaines pathologies telles que le cancer, la maladie d'Alzheimer ou des pathologies inflammatoires comme la maladie de Crohn ou la PR (127).

Cette diète est définie comme une restriction sévère de l'apport en glucides, en limitant l'usage des féculents, des légumineuses, des fruits mais surtout des sucreries : les glucides ne doivent pas dépasser 5% des apports énergétiques quotidiens, soit environ 50g par jour. Le KD préconise d'intégrer à la place des glucides plus de lipides (70 à 75% de l'apport énergétique quotidien total), tout en conservant un apport protéique normal (environ 20%). Le but du KD est d'entraîner la production de corps cétoniques afin de fournir de l'énergie à l'organisme : les faibles réserves glucidiques du corps et les apports glucidiques drastiquement diminués incitent l'organisme à entrer en lipolyse, induisant une destruction des tissus graisseux. Les acides gras sont soit oxydés au niveau hépatique en acétyl-CoA, soit les acides aminés des AG sont convertis en corps cétoniques : parmi les corps cétoniques produits, on retrouve majoritairement le β -hydroxybutyrate, mais aussi de l'acétoate ou de l'acétone (127,128).

La réduction de la libération sanguine d'insuline, la synthèse du β -hydroxybutyrate ainsi que l'augmentation des taux sanguins de glucagon sont les trois facteurs induits par le KD qui semblent bénéfiques dans les phénomènes inflammatoires chroniques. De même, la perte de poids induite par le KD améliore l'état de santé des patients atteints de PR en réduisant les douleurs articulaires et en améliorant leur qualité de vie en général (figure 29) (128).

Cependant, le KD expose ses utilisateurs à quelques risques comme des carences nutritionnelles (vitamines, sels minéraux, oligoéléments), une déshydratation, des troubles digestifs tels qu'une alternance diarrhée/constipation ou des nausées, de la fatigue, des maux de tête, ainsi qu'un effet dit « yo-yo » avec des patients qui reprennent rapidement du poids suite à une interruption de cette diète (129).

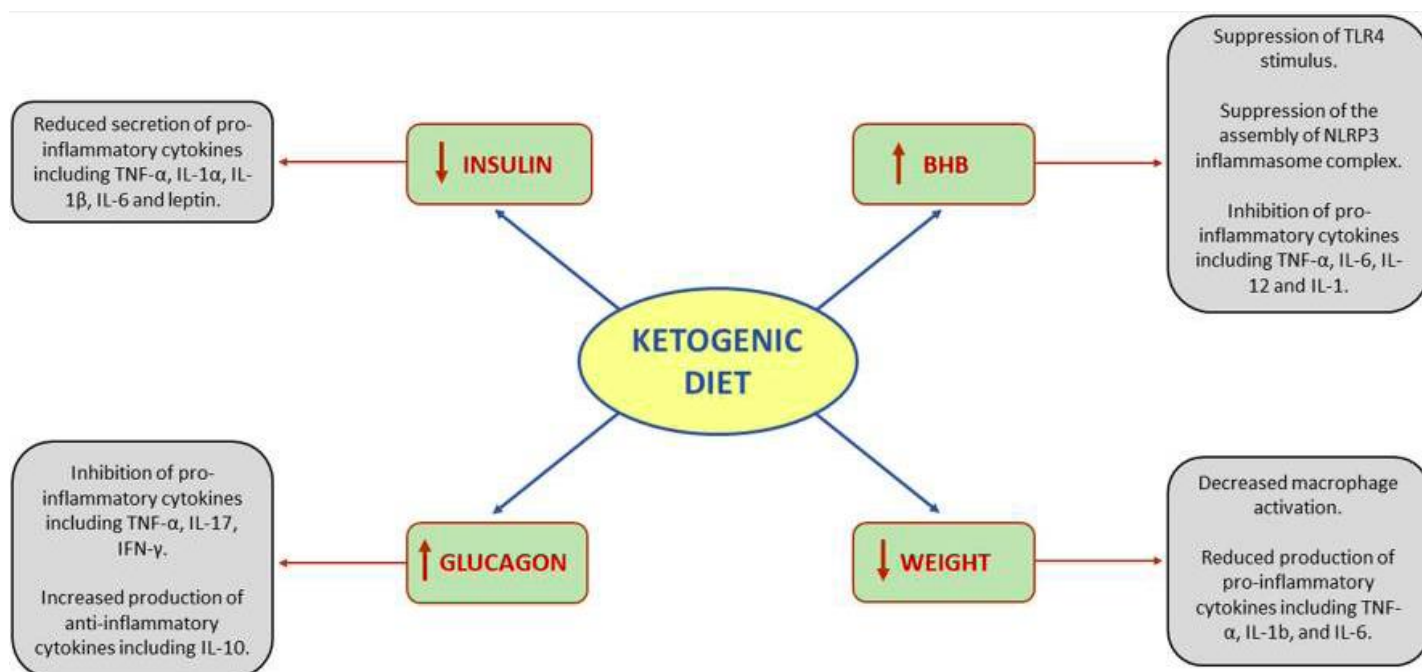


Figure 29 : effets bénéfiques du régime cétogène sur l'inflammation (128)

3.3.2. Résultats d'études : régime cétogène chez les patients souffrant de Polyarthrite rhumatoïde

Une revue publiée par Ciaffi et al en 2021 suggère, suite à l'analyse des preuves scientifiques disponibles, que le KD est bénéfique chez les patients atteints de PR en réduisant les symptômes ressentis et en induisant une perte de poids, favorable dans la PR. Le jeûne et la restriction calorique induits par le KD sembleraient réduire le niveau d'activité de la PR. Cependant, trop peu de travaux ont été réalisés sur le lien entre le KD et la PR, et le faible niveau de preuve découlant des quelques études sur le sujet ne permet pas de conclure de manière certaine à l'efficacité du KD dans la PR. De plus, les quelques effets bénéfiques observés peuvent être dus à la restriction calorique générale, et non à la composition du KD : ce biais d'interprétation incite d'autant plus à analyser ces résultats avec prudence (128).

Une méta-analyse publiée en novembre 2024 a cherché à mettre en évidence l'effet des régimes anti-inflammatoires sur la douleur chez les patients atteints de PR, dont les régimes méditerranéen, végétarien, végétalien et cétogène. Après analyse des travaux effectués sur le sujet, aucune étude

éligible n'a évalué l'impact du régime cétogène sur la PR, pour cause d'un régime difficile à suivre dans le temps notamment par son aspect restrictif trop poussé dans la vie de tous les jours (130).

Un examen de la littérature scientifique publié en 2018 par Kayo Masuko explique clairement la nécessité d'apport de glucides chez les patients atteints de PR, notamment à cause de la dépense énergétique au repos accrue chez ces patients de par l'inflammation chronique. Par ailleurs, une diminution des apports glucidiques entraîne in fine une augmentation des apports lipidiques et protéiques en compensation, augmentant le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires et de complications rénales chez ces sujets. Le tout est de consommer de façon régulière et appropriée chaque macronutriment (glucides, lipides et protéines) pour permettre un apport calorifique suffisant et un maintien de l'homéostasie intestinale. Un apport insuffisant en glucides et fibres entraîne une baisse de production d'AGCC par les bactéries du MI, provoquant in fine le développement de phénomènes auto-immuns et de réactions inflammatoires chroniques chez l'individu (figure 30) (131). Un régime restrictif ne semble donc pas adapté chez un sujet atteint de PR, ou du moins ne devrait être effectué que sous conseil et suivi par un médecin et un diététicien nutritionniste.

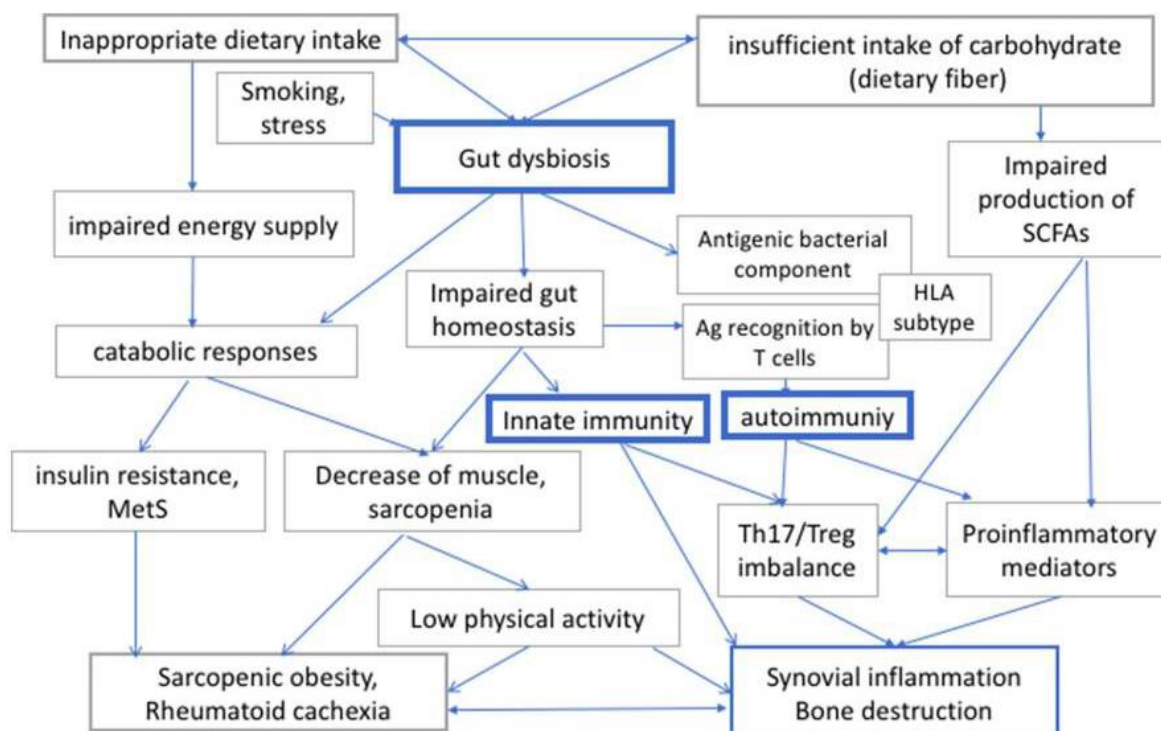


Figure 30 : impact d'un régime pauvre en glucides sur le microbiote intestinal et l'auto-immunité (131)

Les fibres, contenues principalement dans les fruits, les légumes et les produits céréaliers, sont source de polymères glucidiques. Leur rôle bénéfique dans la PR est amplement démontré : elles sont source d'AGCC indispensables pour le maintien de l'homéostasie du MI, leur rôle prébiotique est indispensable pour les bactéries intestinales, elles sont source d'énergie pour l'organisme, et régulent également les réponses immunitaires. La limitation stricte des glucides dans l'alimentation

imposée par le régime cétogène conduit inévitablement à réduire la consommation de fibres : par conséquent, le KD semble non approprié chez les sujets atteints de PR.

Selon les dernières recommandations de la SFR relatives aux préconisations alimentaires chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique, les régimes d'exclusion sont à éviter chez les patients souffrant de PR, en raison de la difficulté à suivre ces régimes au long cours, mais aussi des risques de carences nutritionnelles induites par l'exclusion de certaines catégories alimentaires. Ces recommandations incitent également les professionnels de santé à prendre en compte les effets articulaires mais aussi extra-articulaires, notamment cardiovasculaires et osseux, des régimes proposés. Le KD, régime enrichi en lipides, potentialise le risque de survenue d'évènement cardiovasculaire, or un sujet atteint de PR est à risque accru de troubles cardiovasculaires de par sa maladie. L'accompagnement par un diététicien est préférable pour ces patients afin de leur proposer d'adopter un régime alimentaire non exclusif, équilibré et varié. Enfin, le régime adopté doit limiter l'apport de glucides simples et raffinés, notamment retrouvés dans les boissons sucrées et les aliments industriels ultra-transformés, qui sont source cachée de glucides ajoutés. L'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) préconise de consommer moins de 100g de glucides par jour (hors lactose et galactose, présents naturellement dans les produits laitiers), et pas plus d'un verre de boisson sucrée quotidiennement (132).

Le régime cétogène n'est donc pas à envisager chez un sujet souffrant de PR : son effet bénéfique dans l'amélioration des symptômes ressentis et de l'état de santé général n'est pas prouvé, et le risque de carence nutritionnelle et de survenue d'effets indésirables est supérieur au bénéfice apporté par la perte de poids induite par le KD.

3.4. Régime méditerranéen

3.4.1. Description, composition et métabolisme par le microbiote intestinal

La notion de régime méditerranéen (RM), ou régime crétois, a été instaurée dans les années 1960 en référence au mode alimentaire et aux habitudes de vie des habitants de la Grèce et du sud de l'Italie. Ces personnes présentaient une incidence de maladies cardiovasculaires bien plus faible que les pays occidentaux tels que la France ou les Etats-Unis. Ce constat a permis de s'intéresser à leur régime alimentaire et à leur mode de vie, différents de ceux des pays industrialisés (133).

La composition de la diète méditerranéenne suit ces lignes directrices (tableau I) (133,134) :

Aliments	Quantités	Fréquence
<u>Céréales complètes</u> : pain, pâtes, riz, millet, semoule, ...	Une à deux portions/repas	Quotidiennement
<u>Fruits et légumes</u> : de saison et locaux : tomates, courges, aubergines, salade, artichauts, raisins, melons, oranges, ...	<i>Légumes</i> : deux portions/repas, dont au moins une portion crue. <i>Fruits</i> : une à deux portions/repas	Quotidiennement
<u>Légumineuses et fruits secs</u> : haricots, lentilles, pois chiches, noix, noisettes, amandes, pistaches, ...	Une à deux portions/j	Quotidiennement
Épices, aromates, ail, oignon, olives, herbes	A privilégier dans la préparation des plats	Quotidiennement
Huile d'olive extra vierge	Modérément en cuisine	Quotidiennement
<u>Produits laitiers, boissons fermentées</u> : yaourts à faible teneur lipidique, yaourts grec, fromages frais (fêta, mozzarella, burrata) et fermentés, kéfir	<i>Produits laitiers</i> : deux portions/j. <i>Boissons fermentées</i> : un verre/j pour les femmes et deux verres/j pour les hommes.	Quotidiennement
<u>Protéines animales</u> : poisson, viande blanche, œuf, viande rouge	<i>Poissons/fruits de mer</i> : deux portions ou plus/semaine, dont un poisson gras. <i>Viande blanche</i> : 2 portions/semaine. <i>Viande rouge</i> : moins de 2 portions/semaine. <i>Œufs</i> : 2 à 4 par semaine	Hebdomadaire
Aliments sucrés, transformés et ultra-transformés, salés, riches en AG saturés	Très faibles quantités : charcuteries, plats industriels, confiseries, sucreries, ...	Occasionnel
Vin rouge	Avec modération, respect des coutumes méditerranéennes	Occasionnel, lors d'un repas
Eau et infusions	Sans modération, au moins 2L/j	Quotidiennement

Tableau I : lignes directrices du régime méditerranéen (133,134)

Le RM intervient dans la réduction des lipides, permettant in fine de renforcer le rôle protecteur du HDL cholestérol. De même, de par sa forte teneur en agents anti-oxydants (comme les polyphénols, flavonoïdes, vitamines C et E), le RM agit dans la lutte contre la formation de plaques athérosclérotiques, et réduit la pression artérielle. A noter que le RM procure des effets hypoglycémiants, antiviraux, antimicrobiens, antitumoraux, neuroprotecteurs, cardioprotecteurs mais aussi anti-inflammatoires (135). Ce dernier bénéfice semble intéressant en prévention de la PR, mais aussi pour soulager les symptômes articulaires des patients atteints de cette maladie.

Concernant la modulation du microbiote intestinal médiée par le RM, plusieurs études dévoilent que les sujets suivant ce régime au long cours présentent une diversité bactérienne accrue au sein du MI, avec une abondance de bactéries capables de métaboliser les fibres alimentaires (comme certaines espèces appartenant au genre *Bifidobacterium*), par rapport aux personnes suivant un régime occidental. De même, le RM permet le développement d'espèces appartenant aux *Bacteriodes*, ainsi qu'une diminution de certains *Firmicutes* : les bactéries induites par le RM présentent l'arsenal enzymatique adéquat pour métaboliser les fibres et glucides végétaux complexes, de façon à procurer un effet probiotique au sein du MI grâce à la libération d'AGCC. L'adhésion au RM module positivement le MI des sujets suivant cette diète, en induisant le développement de certains taxons bactériens procurant des effets anti-inflammatoires et probiotiques pour le MI (136).

Concernant les macro et micronutriments majoritairement apportés par le RM (Tableau I), on retrouve des fibres, des AGCC dont principalement des AGMI et AGPI, ainsi que des agents antioxydants tels que les polyphénols, les flavonoïdes, les phytostérols, les vitamines ou les terpènes.

Les polyphénols, métabolites secondaires d'origine végétale dérivants de la tyrosine et de la phénylalanine, sont de puissants régulateurs de gènes. Ils présentent également des effets anti-inflammatoires, grâce à leur métabolisme par les bactéries du MI, permettant la synthèse d'AGCC bénéfiques dans l'immuno-modulation comme le butyrate. Une consommation d'huile d'olive extra vierge semble améliorer les niveaux des marqueurs pro-inflammatoires, avec une augmentation de l'adiponectine sérique ainsi qu'une baisse des taux de TNF- α , d'IL-6 ou de myéloperoxydase.

Les fibres alimentaires favorisent la diversité du MI en potentialisant le développement des espèces appartenant aux *Bifidobactéries*, aux *Bacteriodes*, ainsi que d'autres bactéries productrices d'AGCC comme *Clostridium leptum*. Ces glucides complexes maintiennent l'état de symbiose au sein du MI et améliorent la protection immunitaire intestinale.

Les AGPI omégas 3, apportés par les poissons, les fruits de mer et les noix, agissent dans la lutte contre les phénomènes inflammatoires auto-immuns et améliorent la fonction barrière de l'épithélium intestinal. Ces AG bénéfiques induisent également une réduction de certaines espèces bactériennes appartenant aux *Firmicutes*, qui souvent potentialisent la libération de TNF- α : les omégas 3 apportés par le RM favorisent l'instauration d'un milieu anti-inflammatoire au sein du MI.

Le RM se définit comme étant pauvre en glucides raffinés, AG saturés, AG trans et aliments ultra-transformés. Parmi les glucides raffinés, on retrouve le fructose qui influence positivement le développement de bactéries pro-inflammatoires au sein du MI, et favorise la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 ou le TNF- α . Le fructose est aussi impliqué dans le « Leaky Gut Syndrome », ou syndrome de l'intestin perméable en perturbant le fonctionnement des jonctions serrées intestinales. Le métabolisme des AG saturés et trans nécessite l'apport d'oxygène, or les bactéries du MI sont très majoritairement anaérobies strictes. Cette non fermentation des AG saturés et trans enclenche des phénomènes bactéricides au sein du MI, entraînant une baisse de la diversité et du nombre des bactéries intestinales. Le RM, appauvri en glucides raffinés et AG saturés, permet de maintenir un état de symbiose au sein du MI, et améliore l'état de santé des sujets ayant adopté cette diète (137).

3.4.2. Résultats d'études : régime méditerranéen chez les patients souffrant de Polyarthrite rhumatoïde

Une revue systématique portant sur le rôle préventif du RM dans le risque de développer une PR, publiée en 2023, a analysé les données issues de 27 études sur le sujet. Selon les études évaluées, le poisson procure un effet variable en termes de prévention de la PR : trois études de cohorte et une étude cas-témoin ne signalent aucun lien entre la consommation de poisson et le risque de PR, tandis que deux études de cohorte suggèrent un effet protecteur du poisson pour cette maladie. Ces résultats variables montrent que chaque type de poisson devrait être étudié séparément, mais de façon générale plusieurs travaux soulignent l'effet bénéfique du poisson en prévention de la PR. Des apports élevés de viande rouge montrent un risque accru de PR dans une étude de cohorte, mais tous les autres travaux sur le sujet s'accordent pour dire qu'il n'existe aucune association entre la viande rouge et le risque de développer une PR. Peu d'informations claires sont disponibles sur la relation entre la consommation de fibres, de fruits et légumes, avec le risque de PR. Cette revue systématique met en évidence le manque de preuves sur le lien entre le RM et le risque de PR, ainsi que les biais trop importants qui découlent des études publiées sur le sujet. Tout de même, les

résultats pris ensemble montrent qu'un régime alimentaire sain type RM pourrait réduire le risque de déclencher la PR (138).

En janvier 2023, Papandreou et al ont publié les résultats d'un essai clinique contrôlé randomisé, ayant pour but de mettre en évidence les effets du RM et de l'activité physique sur 12 semaines chez 40 patientes atteintes de PR. Les participantes ayant suivi le RM et pratiqué une activité physique adaptée ont vu le score DAS28 de la maladie significativement réduit (passant de 2,83 à 2,71 au bout de 12 semaines), ainsi que leur IMC diminuer (passant en moyenne de 26,13 à 25,42 kg/m²) par rapport au groupe contrôle. De même, le RM apporte aux patientes une meilleure perception de la PR ainsi que de leur santé en général. Cependant, le RM n'a pas agi sur les niveaux sanguins de CRP. Bien que les effets bénéfiques du RM ressortent amplement des résultats de cette étude, la faible taille de l'échantillon ainsi que le biais d'auto déclaration des aliments consommés limitent l'interprétation de ces données (139).

En avril 2024, Mostafaei et al ont publié les résultats de leur étude portant sur l'association entre le score de RM et l'activité de la PR, chez 184 femmes iraniennes ayant un médicament antirhumatismal pour cette maladie. Les patientes sont divisées en trois groupes (tertiles 1, 2 et 3) correspondants à une composition du RM variable : le tertile 3 propose un RM avec un apport le plus élevé en fruits, légumes, poissons, légumineuses, noix, ainsi qu'un faible apport de viandes rouges et aliments transformés par rapport aux deux tertiles inférieurs. Les marqueurs sanguins analysés (CRP, anticorps ACPA, FR) ne sont pas impactés par le RM quel que soit l'intensité du régime. De même, le score DAS28 n'a pas subi de changement chez toutes les patientes suivies. Cette étude descriptive ne doit pas être interprétée de façon certaine et définitive car aucun groupe témoin n'a été mis en place, la notion d'intensité du RM est non représentative du RM généralement instauré dans les essais cliniques, et la taille de l'échantillon n'est pas assez conséquente pour conclure à cette non association entre le score du RM et l'activité de la PR (140).

Une étude transversale portant sur l'association entre le RM et la perception de la PR par les patients a été effectuée sur 205 sujets atteints de cette maladie depuis plusieurs années. Les résultats montrent une légère diminution du score DAS28 et du résultat au questionnaire d'évaluation de la santé HAQ, une amélioration de la santé générale, ainsi qu'une baisse de l'IMC chez les participants. En revanche, les niveaux de CRP sanguins restent inchangés après l'intervention diététique. Le principal outil utilisé pour évaluer l'impact du RM sur la perception de la maladie par les patients est le score RAID, qui se compose de 7 domaines évalués par les patients selon un score allant de 0 (meilleur) à 10 (pire). La médiane de ce score total RAID en début d'étude

était de 2,42, et le coefficient de régression de cette valeur totale RAID obtenue en fin d'étude est de -0,08. Parmi les éléments évalués par le score RAID : la douleur ressentie par les patients s'est améliorée grâce au RM (coefficient de régression moyen de -0,08), le handicap fonctionnel est également moindre (coefficient de régression de -0,13), la fatigue ressentie est diminuée (coefficient de régression de -0,05), les difficultés à trouver le sommeil sont aussi à la baisse (coefficient de régression de -0,08), le bien-être physique et émotionnel sont améliorés (régressions respectives du score de -0,08 et -0,05), et la capacité à faire face à la maladie par les patient est jugée meilleure (coefficient de régression du score de -0,11). L'adhésion au RM chez les patients atteints de PR montre une amélioration des symptômes perçus par ces participants, mais surtout agit sur la santé et le bien-être général des sujets et limite l'impact négatif de la maladie. Le RM n'agit pas sur un seul facteur spécifique, mais aide le patient à mieux vivre avec la PR, en complément d'une activité physique régulière adaptée, d'un mode de vie sain et d'une poursuite des traitements antirhumatismaux instaurés (141).

Enfin, selon les dernières recommandations diététiques de la SFR, les symptômes articulaires ressentis par les patients atteints de PR et leur risque accru de présenter un évènement cardiovasculaire doivent inciter tout professionnel de santé à leur proposer d'adopter un régime méditerranéen au quotidien. Les bénéfices apportés par la mise en place d'une diète méditerranéenne sont supérieurs aux risques encourus chez les patients atteints de PR : la promotion du RM par tout professionnel de santé doit être mise en place auprès de ces patients dans le but d'améliorer leur qualité de vie et la perception de leur maladie (14,117).

3.5. Le régime adapté en cas de Polyarthrite rhumatoïde

Suite à l'analyse de tous ces composants alimentaires et régimes, une liste des aliments à privilégier et ceux à éviter semble émerger. De plus, Rondanelli et al ont publié en mars 2021 une revue évaluant les preuves scientifiques disponibles à propos de la meilleure approche diététique pour les patients atteints de PR. La pyramide alimentaire proposée illustre les différents aliments que ces patients doivent intégrer dans leur alimentation, avec les quantités à consommer et la fréquence appropriée, afin de limiter l'inflammation chronique chez les sujets atteints de PR (figure 31)(142).

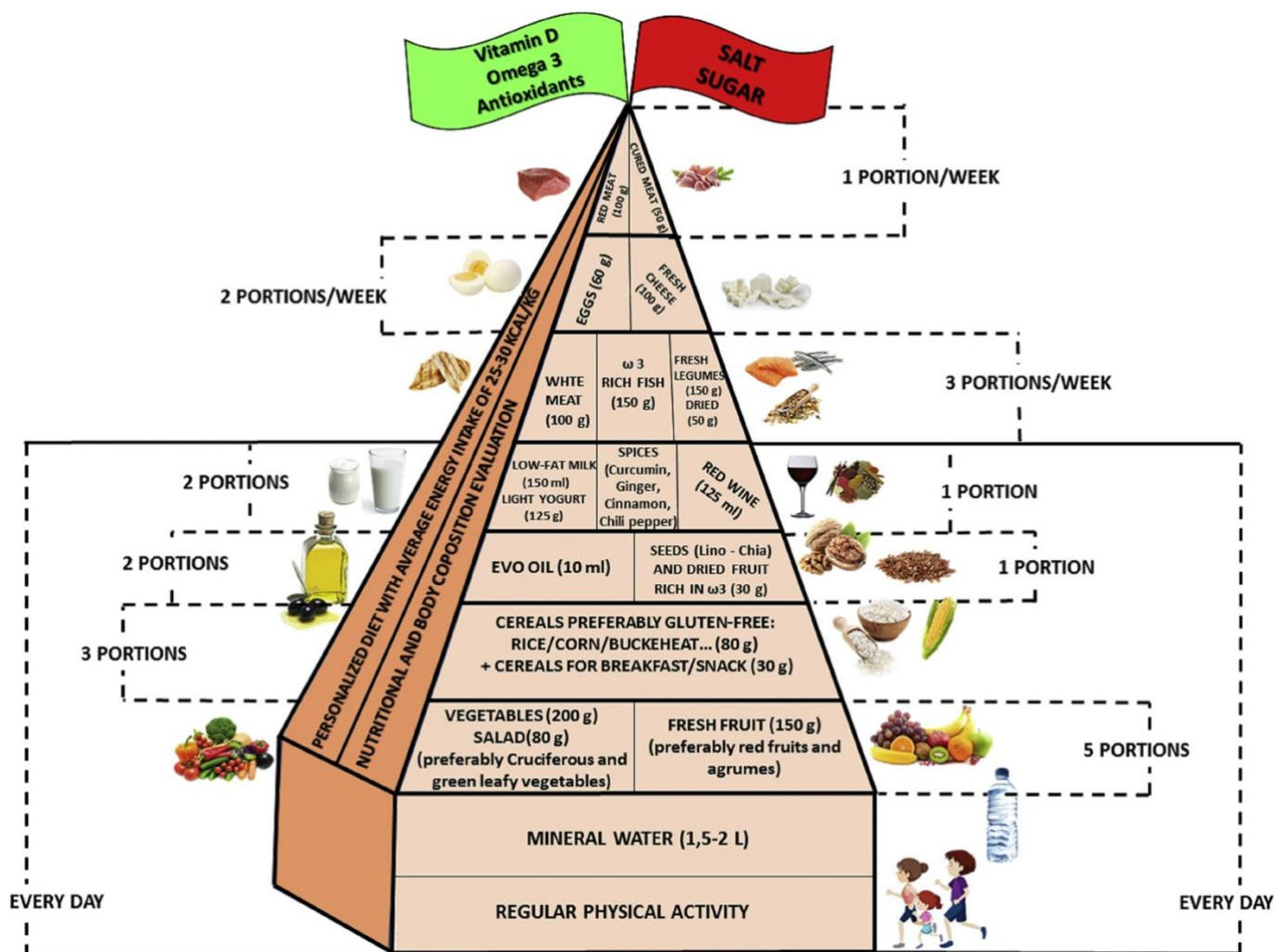


Figure 31 : pyramide alimentaire idéale pour les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (142)

Les résultats des 227 études analysées ont permis d'établir que les glucides doivent faire partie de l'alimentation quotidienne des sujets atteints de PR, à hauteur de trois portions de grains entier, de préférence sans gluten. De même, cinq portions de fruits et légumes quotidiens sont recommandés, soit trois fruits et deux légumes (un cuit et un cru). Les produits laitiers font partie de la stratégie alimentaire pour ces patients, avec deux à trois portions de produits laitiers quotidiens, tels qu'un yaourt léger, 200mL de lait allégé en matières grasses. A noter qu'une portion de produit laitier peut être fermenté, afin d'apporter des bénéfices au sein du MI des utilisateurs. L'huile d'olive extra vierge doit être utilisée dans la préparation quotidienne des plats, à hauteur de 2 à 3 portions par jour, et un verre de vin quotidien est toléré dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients. Par semaine, trois portions de poissons, trois portions de viande blanche, deux portions de légumineuses, deux œufs et deux portions de fromages frais sont recommandés. La viande rouge et les aliments transformés ne devraient pas être consommés au-delà d'une fois par semaine. La boisson à utiliser sans restriction est l'eau, à hauteur d'1,5L à 2L quotidiennement. Le café peut être consommé à des quantités raisonnables (4 à 5 tasses par jour), car sa consommation

n'est pas en corrélation avec le risque de PR, ni avec les symptômes ressentis par les patients. Les sujets atteints de PR devraient être supplémentés en vitamine D, en AG oméga 3 et en antioxydants. Cependant, leur consommation de sel et de sucre, notamment les sucres simples et raffinés, doit être réduite (142).

Ce régime alimentaire idéal devrait être préconisé par tout professionnel de santé auprès des sujets souffrant de PR. Une alimentation saine, équilibrée, variée et de saison soulage les symptômes ressentis par les patients, améliore la qualité de vie et aide chacun à devenir acteur de sa maladie et de sa santé. Un régime non restrictif permet également de faciliter sa mise en place au quotidien et au long cours, tout en évitant le risque de carence nutritionnelle. Au-delà de ce régime alimentaire idéal, la pratique d'une activité physique régulière et adaptée à l'état du patient doit être encouragée, tout en continuant la prise des traitements antirhumatismaux instaurés (143).

4. Le gluten : un ennemi dans la Polyarthrite rhumatoïde ?

Dans le cadre de cette thèse, une revue de littérature portant sur l'impact du gluten chez les patients atteints de Polyarthrite rhumatoïde est en cours d'écriture. Cette revue a pour but de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur le gluten et son implication sur l'état de santé de ces patients. Cette revue sera prochainement soumise dans le journal « *Frontiers in Immunology* ».

Gluten : an enemy in rheumatoid arthritis ?

Mélanie Champagne¹, Marjolaine Vareille-Delarbre², Bertrand Evrard³, Justine Cosme^{3*}

¹Immunology Department, CHU Clermont-Ferrand, Service d'immunologie, Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand F-63000, France.

²Université Clermont Auvergne, CNRS 6023, LMGE, F-63000 Clermont–Ferrand, France.

³Immunology Department, CHU Clermont-Ferrand, Service d'immunologie, Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand F-63000, France.

*Corresponding author.

Email: justine.cosme@chu-dijon.fr

ABSTRACT

This review explores the multifaceted impacts of gluten, focusing on its role in patients with rheumatoid arthritis (RA) and synthesizes current scientific evidence on the effects of gluten in RA. The working group—composed of one author and two reviewers—selected relevant studies based on predefined inclusion criteria. Among the six studies retained, four reported moderate improvements in RA symptoms among participants adhering to a gluten-free diet. These improvements included reductions in joint pain and swelling, shorter durations of morning stiffness, and an enhanced quality of life. Furthermore, a Mendelian randomization analysis using genomic data from healthy individuals suggested that a gluten-free diet may be a protective factor against RA. However, these findings must be interpreted with caution, as the diets assessed in the included studies did not isolate gluten as the sole variable. This introduces a significant risk of confounding factors. While gluten-containing foods may warrant limitation in the diets of RA patients, they are not currently contraindicated. Robust, large-scale studies specifically isolating gluten as the variable of interest are needed to validate these preliminary findings.

Keywords: rheumatoid arthritis ; gluten ; gluten free diet ; gluten proteins ; gut microbiota ; inflammation

Conclusion

La Polyarthrite rhumatoïde, pathologie auto-immune inflammatoire, peut survenir à tout âge, même si les femmes âgées entre 35 et 50 ans sont plus à risque de développer cette maladie. La cause spécifique de déclenchement de la PR est encore méconnue, mais la prédisposition génétique, l'exposition aux polluants environnementaux, le tabagisme, l'obésité et une dysbiose au sein du microbiote intestinal semblent tous impliqués dans la perte de tolérance immunitaire. La PR, provoquant d'importantes douleurs, gonflements et déformations articulaires, peut également entraîner une raideur matinale, une perte d'amplitude dans les mouvements et une force de préhension réduite. La PR impacte la qualité de vie de ces patients, avec une perturbation du sommeil, une perte d'autonomie ou même l'apparition d'un syndrome dépressif. Même si cette maladie ne se guérit pas, les traitements antirhumatismaux permettent de ralentir l'évolution de la PR, de limiter les symptômes ressentis par les patients, ainsi que d'améliorer leur vie au quotidien.

Depuis plusieurs années, les preuves scientifiques révèlent qu'un composant majeur de l'organisme humain, le microbiote intestinal, contribue fortement à la santé générale de son hôte. Un mode de vie de plus en plus aseptisé, un usage abusif d'antibiotiques, ou un régime alimentaire occidental appauvri en fibres sont des facteurs contribuant à la fragilisation de l'équilibre présent au sein du MI. Cette dysbiose intestinale met le sujet à risque de développer plusieurs maladies comme l'obésité, la maladie de Crohn, le cancer colorectal, et même des pathologies chroniques auto-immunes telle que la PR. Les résultats de récentes études sont formels : la diversité en espèces bactériennes et le nombre de micro-organismes au sein du MI de sujets atteints de PR est diminué par rapport aux sujets sains. Une altération de la fonction barrière de l'épithélium intestinal, une abondance de bactéries pathogènes intestinales, et une réaction immunitaire exagérée sont observés en cas de PR. La notion d'axe intestin-articulation est aujourd'hui approuvée scientifiquement, et certifie ce lien entre une dysbiose du MI et l'aggravation des signes cliniques articulaires de la PR. La consommation quotidienne d'au moins 25 grammes de fibres, porteuses d'un effet prébiotique, permet de servir de substrat nutritif aux bactéries du MI, et donc contribue au bon fonctionnement de l'organisme. L'usage de probiotiques peut compléter ces recommandations diététiques : en rééquilibrant la composition du MI, l'administration de probiotiques permet de renforcer la barrière intestinale, de limiter la colonisation des bactéries pathogènes par un effet antibactérien, et d'induire un effet anti-inflammatoire au niveau intestinal. Enfin, l'ajout d'un aliment fermenté par jour, comme le kéfir de lait, un yaourt ou un fromage fermenté, permet d'enrichir et d'équilibrer le MI.

En complément de la prise en charge médicamenteuse, les sujets atteints de PR sont incités à adapter leur mode de vie afin de mieux vivre avec cette pathologie. Un régime alimentaire équilibré est fondamental pour préserver au mieux son capital santé. Il en est de même en cas de PR : une diète adaptée joue dans la lutte contre l'inflammation chronique, limite les douleurs articulaires, régularise le poids corporel, et permet de réduire le risque cardiovasculaire et ostéoporotique accru chez ces patients. L'augmentation des apports alimentaires en acides gras poly-insaturés oméga 3 est corrélée avec une diminution du risque de PR, une moindre douleur ressentie et une meilleure réponse aux thérapies antirhumatismales. Une supplémentation de 2 à 3 g par jour d'acides gras oméga 3 pendant 3 à 6 mois est à conseiller à ces patients, en complément du traitement antirhumatismal de fond déjà instauré. Malgré des données en opposition, la plupart des dernières études sur le lien entre les produits laitiers et la PR concourent toutes à dire qu'un apport de deux à trois laitages quotidiens est inversement corrélé au développement et à la sévérité de la PR. Les régimes d'exclusion sont à éviter chez les patients souffrant de PR, notamment à cause des risques de carences nutritionnelles. Le régime cétogène n'est donc pas à envisager chez un sujet souffrant de PR : son effet bénéfique dans l'amélioration des symptômes ressentis et de l'état de santé général n'est pas prouvé. Bien que n'agissant pas sur les marqueurs inflammatoires sanguins, le régime méditerranéen limite le risque de déclenchement de la PR, réduit l'activité de la maladie, mais surtout améliore la qualité de vie des patients. A noter que cette diète est utile dans la prévention des événements cardiovasculaires, dont les patients souffrant de PR sont plus à risque que la population générale.

En vue de limiter leurs symptômes et d'améliorer leur autonomie, les patients atteints de PR doivent être informés, notamment par le pharmacien d'officine, sur toutes les stratégies liées au mode de vie intéressantes à adopter, conjointement aux traitements antirhumatismaux instaurés. En effet, le maintien d'un poids corporel normal, une bonne hygiène bucco-dentaire, une activité physique adaptée et régulière, l'arrêt du tabac ainsi qu'un régime alimentaire sain, équilibré et non exclusif sont indispensables à tout patient atteint de PR afin de mieux vivre avec sa maladie.

Madame Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,

Monsieur Le Président du Jury,

Christiane FORESTIER

Adrien ROSSARY

Références

1. Boissier M-C. Inserm [En ligne]. 19 juin 2023. Polyarthrite rhumatoïde · Inserm, La science pour la santé [cité le 28 déc 2023]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/polyarthrite-rhumatoide/>
2. Kinanah Y. Édition professionnelle du Manuel MSD [En ligne]. 1 nov 2022. Polyarthrite rhumatoïde (PR) - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif [cité le 28 déc 2023]. Disponible: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/troubles-articulaires/polyarthrite-rhumato%C3%AFde-pr>
3. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford). 2020;59(10):2661-70. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa232
4. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Lecofer [En ligne]. 2017. Polyarthrite rhumatoïde [cité le 7 mars 2023]. Disponible: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-17-0.php>
5. van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ, Schreuder GMTh, Breedveld FC, de Vries RRP, Toes REM. An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(9):2637-44. DOI: 10.1002/art.21272
6. Ha E, Bae S-C, Kim K. Large-scale meta-analysis across East Asian and European populations updated genetic architecture and variant-driven biology of rheumatoid arthritis, identifying 11 novel susceptibility loci. *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group Ltd; 2021;80(5):558-65. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219065
7. Sigaux J, Biton J, André E, Semerano L, Boissier M-C. Air pollution as a determinant of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(1):37-42. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.03.001
8. De RAJ, Koehoorn M, Tamburic L, Davies HW, Brauer M. Proximity to Traffic, Ambient Air Pollution, and Community Noise in Relation to Incident Rheumatoid Arthritis. *Environmental Health Perspectives*. *Environmental Health Perspectives*; 2014;122(10):1075-80. DOI: 10.1289/ehp.1307413
9. Pierdominici M, Maselli A, Cecchetti S, Tinari A, Mastrofrancesco A, Alfè M, et al. Diesel exhaust particle exposure in vitro impacts T lymphocyte phenotype and function. *Part Fibre Toxicol*. 2014;11(1):74. DOI: 10.1186/s12989-014-0074-0
10. Padyukov L. Genetics of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2022;44(1):47-62. DOI: 10.1007/s00281-022-00912-0
11. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA–DR (shared epitope)–restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(1):38-46. DOI: 10.1002/art.21575
12. Heluany CS, Scharf P, Schneider AH, Donate PB, dos Reis Pedreira Filho W, de Oliveira TF, et al. Toxic mechanisms of cigarette smoke and heat-not-burn tobacco vapor inhalation on rheumatoid arthritis. *Science of The Total Environment*. 2022;809:151097. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.151097
13. Organisation Mondiale de la Santé. who [En ligne]. 2024. Obésité et surpoids [cité le 29 oct 2024]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
14. Daien C, Czernichow S, Letarouilly J-G, 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. *Revue du Rhumatisme*. 2022;89(2):116-27. DOI: 10.1016/j.rhum.2021.09.013
15. Alvarez-Nemegyei J, Pacheco-Pantoja E, González-Salazar M, López-Villanueva RF, May-Kim S, Martínez-Vargas L, et al. Association between overweight/obesity and clinical activity in rheumatoid arthritis. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2020;16(6):462-7. DOI:

10.1016/j.reumae.2018.11.014

16. Clavel G, Sigaux J, Semerano L. Impact de l'obésité sur l'expression et le devenir de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2018;85(1):42-7. DOI: 10.1016/j.monrhu.2017.11.003
17. Schäfer C, Keyßer G. Lifestyle Factors and Their Influence on Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(23):7179. DOI: 10.3390/jcm11237179
18. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Franco MD. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients*. 2020;12(5):1456. DOI: 10.3390/nu12051456
19. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*. 2020;110:102400. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102400
20. Klareskog L, Malmström V, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunology*. 2011;23(2):92-8. DOI: 10.1016/j.smim.2011.01.014
21. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020;9(4):880. DOI: 10.3390/cells9040880
22. Dumontet E, Bigot-Corbel E. Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012;2012(446):65-72. DOI: 10.1016/S1773-035X(12)71738-0
23. Perdriger Aleth. *larhumatologie* [En ligne]. 2019. Qu'est-ce qu'une polyarthrite rhumatoïde (PR) ? | la rhumatologie pour tous [cité le 29 août 2024]. Disponible: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/quest-ce-quune-polyarthrite-rhumatoide-pr>
24. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020;9(4):880. DOI: 10.3390/cells9040880
25. Perdriger Aleth. [En ligne]. 2019. Comment se manifeste la polyarthrite rhumatoïde ? | la rhumatologie pour tous [cité le 7 août 2024]. Disponible: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/comment-se-manifeste-la-polyarthrite-rhumatoide>
26. Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. [En ligne]. 2013. La polyarthrite rhumatoïde - Centre hospitalier universitaire (CHU) de Toulouse [cité le 7 août 2024]. Disponible: <https://www.chu-toulouse.fr/-la-polyarthrite-rhumatoide->
27. Bindee Kuriya. [En ligne]. 2023. Polyarthrite rhumatoïde Symptômes et diagnostic [cité le 7 août 2024]. Disponible: <https://arthrite.ca/a-propos-de-l-arthrite/les-types-d-arthrite-de-a-a-z/types/polyarthrite-rhumatoide/polyarthrite-rhumatoide-symptomes-et-diagnostic>
28. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(2):102735. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102735
29. Pena-Verdeal H, Garcia-Queiruga J, Sabucedo-Villamarin B, Garcia-Resua C, Giraldez MJ, Yebra-Pimentel E. Association between dry eye disease subtypes and rheumatoid arthritis. *The Egyptian Rheumatologist*. 2024;46(4):161-5. DOI: 10.1016/j.ejr.2024.06.002
30. Marazzi P. Édition professionnelle du Manuel MSD [En ligne]. 2024. Nodules rhumatoïdes (pied) [cité le 12 août 2024]. Disponible: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pages-with-widgets/images?mode=list>
31. Thomas T. Lecofer [En ligne]. 2017. Polyarthrite rhumatoïde [cité le 15 avr 2023]. Disponible: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-17-0.php>
32. Díaz Cuña C, Consani S, Rostan S, Fernández L, Moreira E, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis: extra articular manifestations and comorbidities. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)*. 2022;29(3):196-204. DOI: 10.1016/j.rcreue.2021.03.003
33. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints,

- the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(2):102735. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102735
34. Colquhoun M, Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2022;50(3):138-42. DOI: 10.1016/j.mpmed.2021.12.002
 35. Haute Autorité de Santé. [En ligne]. sept 2007. Polyarthrite rhumatoïde [cité le 7 mars 2023]. Disponible: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/polyarthrite_rhumatoide_-_synthese_de_lensemble_des_recommandations.pdf
 36. Daïen C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):135-50. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.10.002
 37. Boissier M-C, Biton J, Semerano L, Decker P, Bessis N. L'origine de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. 2019;86:A19-24. DOI: 10.1016/S1169-8330(19)30353-9
 38. Pape JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2021;51(1):219-29. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.005
 39. Harrison M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Aust Prescr*. 2015;38(3):93-4. DOI: 10.18773/austprescr.2015.034
 40. Talukdar M, Barui G, Adhikari A, Karmakar R, Ghosh UC, Das TK. A Study on Association between Common Haematological Parameters and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(1):EC01-4. DOI: 10.7860/JCDR/2017/23524.9130
 41. Bergemer-Fouquet A-M. Examen cytologique du liquide synovial. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2023;2023(553):46-54. DOI: 10.1016/S1773-035X(23)00134-X
 42. Musset L, Ghillani-Dalbin P. La polyarthrite rhumatoïde : apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2013;28(5):281-6. DOI: 10.1016/j.immbio.2013.05.001
 43. Pape JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2021;51(1):219-29. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.005
 44. Tishkowski K, Gupta V. Erythrocyte Sedimentation Rate [En ligne]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité le 16 août 2024]. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557485/>
 45. Toro-Gutiérrez CE, Arbeláez-Cortés Á, Fernández-Aldana AR, Mejía-Romero RA, Méndez Patarroyo P, Quintana L. G, et al. Clinical practice guidelines for the early detection, diagnosis, treatment, and follow-up of patients with rheumatoid arthritis. *Colombian Association of Rheumatology, 2022. Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)*. 2024;31(2):205-22. DOI: 10.1016/j.rcrue.2023.02.012
 46. Daïen 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. *Revue du Rhumatisme*. 2019;86(1):8-24. DOI: 10.1016/j.rhum.2018.09.008
 47. Mouterde G, Gandjbakhch F, Le Goff B, Gaudin P, D'Agostino M-A. Recommandations pour une utilisation pratique de l'échographie dans la polyarthrite rhumatoïde par le groupe français GEISPER. *Revue du Rhumatisme*. 2021;88(5):329-37. DOI: 10.1016/j.rhum.2021.06.012
 48. Ranganath VK, Hammer HB, McQueen FM. Contemporary imaging of rheumatoid arthritis: Clinical role of ultrasound and MRI. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2020;34(6):101593. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101593
 49. Etchepare F, Gandjbakhch F. Nouvelles imageries de la PR échographie et IRM : critères et interprétation. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2010;77(1):36-42. DOI: 10.1016/j.monrhu.2010.01.002

50. Forien M, Ottaviani S. Ultrasound and follow-up of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):531-6. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.08.003
51. Østergaard M, Peterfy CG, Bird P, Gandjbakhch F, Glinatsi D, Eshed I, et al. The OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging (MRI) Scoring System: Updated Recommendations by the OMERACT MRI in Arthritis Working Group. *The Journal of Rheumatology*. *The Journal of Rheumatology*; 2017;44(11):1706-12. DOI: 10.3899/jrheum.161433
52. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. 2014;81(4):303-12. DOI: 10.1016/j.rhum.2014.04.009
53. Van Riel P.L, Renskers L. Clin Exp Rheumatol [En ligne]. 18 oct 2016. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis [cité le 21 août 2024]. Disponible: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=11135>
54. Société Française de Rhumatologie. [En ligne]. Boîte à outils | La Société Française de Rhumatologie [cité le 21 août 2024]. Disponible: <https://sfr.larhumatologie.fr/formations-ressources/boite-outils>
55. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group Ltd; 2023;82(1):3-18. DOI: 10.1136/ard-2022-223356
56. Daïen 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. *Revue du Rhumatisme*. 2019;86(1):8-24. DOI: 10.1016/j.rhum.2018.09.008
57. Fautrel B, Kedra J, Rempennault C, Juge P-A, Drouet J, Avouac J, et al. Actualisation 2024 des recommandations de la Société française de rhumatologie pour le diagnostic et la prise en charge des personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. 2024; DOI: 10.1016/j.rhum.2024.09.016
58. Varoquier C, Salmon J-H, Danion F, Chatelus E, Sordet C, Javier RM, et al. Les effets des régimes et des stratégies diététiques dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. 2015;82(5):283-90. DOI: 10.1016/j.rhum.2014.11.016
59. Alvarez Anne-Sophie, Filleux Sarah-Louise, Foucaud-Scheunemann Catherine, Ladet Nicole, Regnier Elodie. inrae [En ligne]. 2023. Microbiote, un monde de microorganismes | INRAE [cité le 3 sept 2024]. Disponible: https://www.inrae.fr/alimentation-sante-globale/microbiote_intestinal
60. Les entreprises du médicament. leem [En ligne]. 2019. Le microbiote [cité le 26 sept 2024]. Disponible: <https://www.leem.org/le-microbiote>
61. Enaud R. Microbiote intestinal. *Perfectionnement en Pédiatrie*. 2023;6(3, Supplément 1):3S18-20. DOI: 10.1016/S2588-932X(23)00149-3
62. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2018;76(3):473-93. DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4
63. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. 2016;37(6):418-23. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.012
64. Anne-Marie C, Muriel, THOMAS. Encyclopédie de l'environnement [En ligne]. 8 févr 2019. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé [cité le 26 sept 2024]. Disponible: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
65. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. Nature Publishing Group;

2010;464(7285):59-65. DOI: 10.1038/nature08821

66. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. anses [En ligne]. 2002. Fibres alimentaires : définitions, méthodes de dosage, allégations nutritionnelles [cité le 7 nov 2024]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Fibres.pdf>
67. Gérard P, Bernalier-Donadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2007;42:28-36. DOI: 10.1016/S0007-9960(07)91318-8
68. Vily-Petit J, Mithieux G. Le rôle de l'intestin et du microbiote dans les fonctions métaboliques. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2024; DOI: 10.1016/j.mmm.2024.09.002
69. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host & Microbe*. 2018;23(6):705-15. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.012
70. Bernalier-Donadille A. Activités métaboliques du microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2010;34(4, Supplement 1):17-23. DOI: 10.1016/S0399-8320(10)70003-8
71. Brown EM, Clardy J, Xavier RJ. Gut microbiome lipid metabolism and its impact on host physiology. *Cell Host Microbe*. 2023;31(2):173-86. DOI: 10.1016/j.chom.2023.01.009
72. Guo Y, Liu Y, Rui B, Lei Z, Ning X, Liu Y, et al. Crosstalk between the gut microbiota and innate lymphoid cells in intestinal mucosal immunity. *Front Immunol*. 2023;14:1171680. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1171680
73. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 2021;44(7):519-35. DOI: 10.1016/j.gastre.2021.01.002
74. Mortha A, Chudnovskiy A, Hashimoto D, Bogunovic M, Spencer SP, Belkaid Y, et al. Microbiota-Dependent Crosstalk Between Macrophages and ILC3 Promotes Intestinal Homeostasis. *Science*. 2014;343(6178):1249288. DOI: 10.1126/science.1249288
75. Tochitani S. Vertical transmission of gut microbiota: Points of action of environmental factors influencing brain development. *Neuroscience Research*. 2021;168:83-94. DOI: 10.1016/j.neures.2020.11.006
76. Mishra A, Lai GC, Yao LJ, Aung TT, Shental N, Rotter-Maskowitz A, et al. Microbial exposure during early human development primes fetal immune cells. *Cell*. Elsevier; 2021;184(13):3394-409. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.039
77. Darmaun D. La nutrition des mille premiers jours : quels enjeux ? *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2020;34(3):183-93. DOI: 10.1016/j.nupar.2020.04.004
78. Belkaid Y, Hand TW. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell*. Elsevier; 2014;157(1):121-41. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011
79. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *Med Sci (Paris)*. Éditions EDK, Groupe EDP Sciences; 2016;32(11):961-7. DOI: 10.1051/medsci/20163211011
80. Ma H, Qiu Y, Yang H. Intestinal intraepithelial lymphocytes: Maintainers of intestinal immune tolerance and regulators of intestinal immunity. *J Leukoc Biol*. 2020;109(2):339-47. DOI: 10.1002/JLB.3RU0220-111
81. Li M, van Esch BCAM, Wagenaar GTM, Garssen J, Folkerts G, Henricks PAJ. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *European Journal of Pharmacology*. 2018;831:52-9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.05.003
82. Wang Y, Wei J, Zhang W, Doherty M, Zhang Y, Xie H, et al. Gut dysbiosis in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of 92 observational studies. *eBioMedicine*. 2022;80:104055. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104055
83. Zhao T, Wei Y, Zhu Y, Xie Z, Hai Q, Li Z, et al. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1007165. DOI:

10.3389/fimmu.2022.1007165

84. Longo UG, Lalli A, Bandini B, de Sire R, Angeletti S, Lustig S, et al. Role of the Gut Microbiota in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Spondylarthritis: An Update on the Gut–Joint Axis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3242. DOI: 10.3390/ijms25063242
85. Wells PM, Adebayo AS, Bowyer RCE, Freidin MB, Finckh A, Strowig T, et al. Associations between gut microbiota and genetic risk for rheumatoid arthritis in the absence of disease: a cross-sectional study. *The Lancet Rheumatology.* 2020;2(7):418-27. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30064-3
86. Peng Y, Huang Y, Li H, Li C, Wu Y, Wang X, et al. Associations between rheumatoid arthritis and intestinal flora, with special emphasis on RA pathologic mechanisms to treatment strategies. *Microbial Pathogenesis.* 2024;188:106563. DOI: 10.1016/j.micpath.2024.106563
87. Dong Y, Yao J, Deng Q, Li X, He Y, Ren X, et al. Relationship between gut microbiota and rheumatoid arthritis: A bibliometric analysis. *Front Immunol. Frontiers;* 2023;14. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1131933
88. Luckey D, Gomez A, Murray J, White B, Taneja V. Bugs & us: The role of the gut in autoimmunity. *The Indian Journal of Medical Research.* 2013;138(5):732.
89. Zhao M, Chu J, Feng S, Guo C, Xue B, He K, et al. Immunological mechanisms of inflammatory diseases caused by gut microbiota dysbiosis: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023;164:114985. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114985
90. Horta-Baas G, Romero-Figueroa M del S, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárate ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res.* 2017;2017:4835189. DOI: 10.1155/2017/4835189
91. Lin L, Zhang K, Xiong Q, Zhang J, Cai B, Huang Z, et al. Gut microbiota in pre-clinical rheumatoid arthritis: From pathogenesis to preventing progression. *Journal of Autoimmunity.* 2023;141:103001. DOI: 10.1016/j.jaut.2023.103001
92. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2021;12:673708. DOI: 10.3389/fimmu.2021.673708
93. Srivastava RK, Sapra L, Bhardwaj A, Mishra PK, Verma B, Baig Z. Unravelling the immunobiology of innate lymphoid cells (ILCs): Implications in health and disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 2023;74:56-75. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2023.09.002
94. Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, Sharif S-K, Asghari-Jafarabadi M, Zavvari S. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition.* 2014;30(4):430-5. DOI: 10.1016/j.nut.2013.09.007
95. Yang Y, Hong Q, Zhang X, Liu Z. Rheumatoid arthritis and the intestinal microbiome: probiotics as a potential therapy. *Front Immunol.* 2024;15:1331486. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1331486
96. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. anses [En ligne]. 2005. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte [cité le 24 nov 2024]. Disponible: https://www.google.com/search?q=pr%C3%A9biotique+d%C3%A9finition+AFFSA&client=safari&ca_esv=bb0627a757e7aa61&rls=en&ei=31IDZ7-QIK3gkdUPyqHbuQU&ved=0ahUKEwj_-uQt_WJAXUtcKQEHcrQNIcQ4dUDCA8&uact=5&oq=pr%C3%A9biotique+d%C3%A9finition+AFFSA&gs_lp=Egxnd3Mtd2l6LXNlcniAiHnByw6liaW90aXF1ZSBkw6lmaW5pdGlvb2lBRkZTQTIHECEYoAEYCKjUGIDXA1jAGHACeAGQAQCYAXWgAYoFqgEDNS4yuAEDyAEA-AEBmAIJoAlBcCChAAGLADGNYEGEFcAg0QABiABBiWAXhDGIoFwgIFEAAyGATCAgYQABgWGB7CAggQABgWGAoYHsICBRAhGKABmAMAIaYBkAYKkgcDNS40oAe_Gw&sclient=gws-wiz-serp
97. Allan S. Fondation Canadienne de la Santé Digestive [En ligne]. 2023. Les prébiotiques comparés aux fibres alimentaires [cité le 24 nov 2024]. Disponible: <https://cdhf.ca/fr/les->

prebiotiques-compares-aux-fibres-alimentaires/

98. Abhari K, Shekarforoush SS, Hosseinzadeh S, Nazifi S, Sajedianfard J, Eskandari MH. The effects of orally administered *Bacillus coagulans* and inulin on prevention and progression of rheumatoid arthritis in rats. *Food & Nutrition Research*. Taylor & Francis; 2016;60(1):30876. DOI: 10.3402/fnr.v60.30876
99. Zeng J, Peng L, Zheng W, Huang F, Zhang N, Wu D, et al. Fecal microbiota transplantation for rheumatoid arthritis: A case report. *Clin Case Rep*. 2020;9(2):906-9. DOI: 10.1002/ccr3.3677
100. Belvoncikova P, Maronek M, Gardlik R. Gut Dysbiosis and Fecal Microbiota Transplantation in Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10729. DOI: 10.3390/ijms231810729
101. Bodkhe R, Balakrishnan B, Taneja V. The role of microbiome in rheumatoid arthritis treatment. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19844632. DOI: 10.1177/1759720X19844632
102. Ruiz-Triviño J, Álvarez D, Cadavid J. ÁP, Alvarez AM. From gut to placenta: understanding how the maternal microbiome models life-long conditions. *Front Endocrinol*. Frontiers; 2023;14. DOI: 10.3389/fendo.2023.1304727
103. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. anses [En ligne]. 2022. Les acides gras oméga 3 [cité le 22 janv 2025]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-omega-3>
104. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. anses [En ligne]. 2011. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras [cité le 22 janv 2025]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2006sa0359Ra.pdf>
105. Bishekolaei M, Pathak Y. Influence of omega n-6/n-3 ratio on cardiovascular disease and nutritional interventions. *Human Nutrition & Metabolism*. 2024;37:200275. DOI: 10.1016/j.hnm.2024.200275
106. Saidane O, Semerano L, Sellam J. Could omega-3 fatty acids prevent rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine*. 2019;86(1):9-12. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.05.007
107. Giuseppe DD, Wallin A, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women. *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group Ltd; 2014;73(11):1949-53. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203338
108. Asoudeh F, Jayedi A, Kaviani Z, Ebrahimi-Mousavi S, Nielsen SM, Mohammadi H. A systematic review and meta-analysis of observational studies on the association between animal protein sources and risk of rheumatoid arthritis. *Clinical Nutrition*. 2021;40(7):4644-52. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.05.026
109. Auger S, Chatel J-M. Rôle de la dysbiose du microbiote intestinal dans les maladies métaboliques. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2025; DOI: 10.1016/j.mmm.2025.01.003
110. Schöenberger KA, Schüpfer A-C, Gloy VL, Hasler P, Stanga Z, Kaegi-Braun N, et al. Effect of Anti-Inflammatory Diets on Pain in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(12):4221. DOI: 10.3390/nu13124221
111. Raad T, Griffin A, George ES, Larkin L, Fraser A, Kennedy N, et al. Dietary Interventions with or without Omega-3 Supplementation for the Management of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;13(10):3506. DOI: 10.3390/nu13103506
112. Santé Publique France. mangerbouger [En ligne]. 2024. Aller vers une consommation de produits laitiers suffisante mais limitée [cité le 13 févr 2025]. Disponible: <https://www.mangerbouger.fr/l-essentiel/les-recommandations-sur-l-alimentation-l-activite-physique-et-la-sedentarite/aller-vers/aller-vers-une-consommation-de-produits-laitiers-suffisante-mais-limitée>
113. Groupe d'Etude des Marchés de Restauration Collective et Nutrition. [En ligne]. 2015. Recommandations nutritionnelles sur les produits laitiers dont les desserts lactés [cité le 13 févr

2025].

Disponible:

https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/daj/marches_publics/oeap/gem/nutrition/fiche-nutrition-produits-laitiers.pdf

114. Assurance Maladie. ameli [En ligne]. 2024. Les produits laitiers [cité le 13 févr 2025]. Disponible: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/alimentation-adulte/alimentation-adulte-types-aliments/produits-laitiers>

115. Centre national interprofessionnel de l'économie laitière. iplc [En ligne]. 2015. Le lait Disponible:

https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://iplc.fr/content/download/221/3907/version/1/file/QS%2B8b%2BLAIT.pdf&ved=2ahUKEwjI9LePwsWLAxV5cKQEHW18lc4QFnoECDgQAQ&usq=AOvVaw2GuM30V_NgRvTA4xNodLUz

116. Lordan C, Roche AK, Delsing D, Nauta A, Groeneveld A, MacSharry J, et al. Linking human milk oligosaccharide metabolism and early life gut microbiota: bifidobacteria and beyond. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2024;88(1). DOI: 10.1128/mmbr.00094-23

117. Daien C, Czernichow S, Letarouilly J-G, Nguyen Y, Sanchez P, Sigaux J, et al. Dietary recommendations of the French Society for Rheumatology for patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine.* 2022;89(2):105319. DOI: 10.1016/j.jbspin.2021.105319

118. Sundström B, Ljung L, Di Giuseppe D. Consumption of Meat and Dairy Products Is Not Associated with the Risk for Rheumatoid Arthritis among Women: A Population-Based Cohort Study. *Nutrients.* 2019;11(11):2825. DOI: 10.3390/nu11112825

119. Chen W, Jiang D, Liu K, Lyu L, Chen Y, Sun X, et al. The association of milk products with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study from NHANES. *Joint Bone Spine.* 2024;91(1):105646. DOI: 10.1016/j.jbspin.2023.105646

120. Malani K, Pradhan S, Madani MM, Roberts MB, Shadyab A, Allison M, et al. Association of Diet Quality With Risk of Incident Rheumatoid Arthritis in the Women's Health Initiative. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* 2024;124(11):1451-73. DOI: 10.1016/j.jand.2024.07.009

121. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. anses [En ligne]. 2022. Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ? [cité le 24 févr 2025]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-pourquoi-et-comment-assurer-un-apport-suffisant>

122. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. anses [En ligne]. 2025. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux [cité le 25 févr 2025]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/content/les-references-nutritionnelles-en-vitamines-et-mineraux>

123. Polzonetti V, Pucciarelli S, Vincenzetti S, Polidori P. Dietary Intake of Vitamin D from Dairy Products Reduces the Risk of Osteoporosis. *Nutrients.* 2020;12(6):1743. DOI: 10.3390/nu12061743

124. Savoir laitier. savoirlaitier [En ligne]. 2019. Le calcium et sa biodisponibilité dans le lait [cité le 24 févr 2025]. Disponible: <https://savoirlaitier.ca/fr/nutriments-des-produits-laitiers/calcium/calcium-et-biodisponibilite>

125. Athanassiou L, Kostoglou-Athanassiou I, Koutsilieris M, Shoenfeld Y. Vitamin D and Autoimmune Rheumatic Diseases. *Biomolecules.* 2023;13(4):709. DOI: 10.3390/biom13040709

126. Ranjbar M, Rahimlou M, Fallah M, Djafarian K, Mohammadi H. Effects of vitamin D supplementation in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2025;11(3):e42463. DOI: 10.1016/j.heliyon.2025.e42463

127. Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement. inrae [En ligne]. 2020. Le régime cétogène : utile, mais pas forcément pour perdre du poids [cité le 20 mars 2025]. Disponible: <https://www.inrae.fr/actualites/regime-cetogene-utile-pas-forcement-perdre-du-poids>

128. Ciaffi J, Mitselman D, Mancarella L, Brusi V, Lisi L, Ruscitti P, et al. The Effect of Ketogenic

- Diet on Inflammatory Arthritis and Cardiovascular Health in Rheumatic Conditions: A Mini Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:792846. DOI: 10.3389/fmed.2021.792846
129. Service public d'information en santé. sante [En ligne]. 2023. Que penser du régime cétogène ? [cité le 20 mars 2025]. Disponible: <https://www.sante.fr/decryptage/nos-reponses/que-penser-du-regime-cetogene>
 130. Schönenberger KA, Schüpfer A-C, Gloy VL, Hasler P, Stanga Z, Kaegi-Braun N, et al. Effect of Anti-Inflammatory Diets on Pain in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(12):4221. DOI: 10.3390/nu13124221
 131. Masuko K. A Potential Benefit of "Balanced Diet" for Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:141. DOI: 10.3389/fmed.2018.00141
 132. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. anses [En ligne]. 2024. Sucres dans l'alimentation [cité le 24 mars 2025]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/content/sucres-dans-l'alimentation>
 133. Juneau M. observatoireprevention [En ligne]. 2016. Qu'est-ce que le régime méditerranéen ? [cité le 28 févr 2025]. Disponible: <https://observatoireprevention.org/2016/12/07/quest-ce-que-le-regime-mediterraneen/>
 134. Naureen Z, Bonetti G, Medori MC, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, et al. Foods of the Mediterranean diet: lacto-fermented food, the food pyramid and food combinations. *J Prev Med Hyg*. 2022;63(2-3):28-35. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2744
 135. Kiani AK, Medori MC, Bonetti G, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, et al. Modern vision of the Mediterranean diet. *J Prev Med Hyg*. 2022;63(2-3):36-43. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2745
 136. Gundogdu A, Nalbantoglu OU. The role of the Mediterranean diet in modulating the gut microbiome: A review of current evidence. *Nutrition*. 2023;114:112118. DOI: 10.1016/j.nut.2023.112118
 137. Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. The Effects of the Mediterranean Diet on Health and Gut Microbiota. *Nutrients*. 2023;15(9):2150. DOI: 10.3390/nu15092150
 138. Bäcklund R, Drake I, Bergström U, Compagno M, Sonestedt E, Turesson C. Diet and the risk of rheumatoid arthritis – A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2023;58:152118. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2022.152118
 139. Papandreou P, Gioxari A, Daskalou E, Grammatikopoulou MG, Skouroliakou M, Bogdanos DP. Mediterranean Diet and Physical Activity Nudges versus Usual Care in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the MADEIRA Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2023;15(3):676. DOI: 10.3390/nu15030676
 140. Mostafaei R, Elahi N, Moludi J, Moradi F, Solouki L, Nachvak SM, et al. Association of Mediterranean diet pattern with disease activity in the patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study on Iranian patients. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2024;60:95-101. DOI: 10.1016/j.clnesp.2024.01.012
 141. Ingegnoli F, Schioppo T, Scotti I, Ubiali T, De Lucia O, Murgo A, et al. Adherence to Mediterranean diet and patient perception of rheumatoid arthritis. *Complementary Therapies in Medicine*. 2020;52:102519. DOI: 10.1016/j.ctim.2020.102519
 142. Rondanelli M, Perdoni F, Peroni G, Caporali R, Gasparri C, Riva A, et al. Ideal food pyramid for patients with rheumatoid arthritis: A narrative review. *Clinical Nutrition*. 2021;40(3):661-89. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.08.020
 143. Daien C, Czernichow S, Letarouilly J-G, 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. *Revue du Rhumatisme*. 2022;89(2):116-27. DOI: 10.1016/j.rhum.2021.09.013

Annexes

- Annexe I. Système de notation semi-quantitatif EULAR-OMERACT (50)

Synovite	Échelle de gris (Hypertrophie Synoviale SH)	Doppler (Power Doppler PD)	Score combiné EULAR-OMERACT (échelle de gris SH + signal Doppler PD)
Grade 0 (normal)	Pas de SH indépendamment de la présence d'un épanchement	Pas de signal Doppler	Pas de signal SH et pas de signal Doppler
Grade 1 (minime)	Signal SH hypoéchogène minime jusqu'au niveau de la ligne horizontale reliant les surfaces osseuses entre la tête métacarpienne et la phalange proximale	Jusqu'à trois spots Doppler simples OU jusqu'à un spot confluent et deux spots simples OU jusqu'à deux spots confluents	SH hypoéchogène de grade 1 et signal Doppler $\leq$ grade 1
Grade 2 (modéré)	Signal SH hypoéchogène modéré s'étendant au-delà de la ligne articulaire mais avec la face supérieure concave (incurvée vers le bas) ou hypertrophie s'étendant au-delà de la ligne articulaire	Signaux doppler $>$ grade 1 mais $\leq 50\%$ de signaux doppler dans l'ensemble de l'arrière-plan en échelle de gris	SH hypoéchogène de grade 2 et signal doppler $\leq$ grade 2 ; ou SH de grade 1 et signal doppler de grade 2

	mais avec la face supérieure plate		
Grade 3 (sévère)	Signal SH hypoéchogène sévère avec ou sans épanchement s'étendant au-delà de la ligne articulaire mais avec la face supérieure convexe (incurvée vers le haut)	> Grade 2 (> 50% de l'arrière-plan total en échelle de gris)	Signal SH hypoéchogène de grade 3 et signal Doppler $\leq$ grade 3 ; ou signal SH de grade 1 ou de grade 2 et signal Doppler de grade 3

Légende annexe I : Classification d'une synovite selon son niveau de gravité grâce au score combiné EULAR-OMERACT, associant l'image obtenue par l'échelle de gris (SH) et l'image par signal doppler (Power Doppler PD).

• **Annexe II. Dernières mises à jour de 2016 du système de notation RAMRIS (50)**

Érosion osseuse	- Chaque os (poignets : rayon distal, ulna distal, os carpiens, bases MCP ; articulations MCP : têtes MCP, bases phalangiennes) est noté séparément - L'échelle est de 0 à 10, sur la base de la proportion d'os érodé par rapport au « volume osseux évalué », jugée sur toutes les images disponibles : 0 = pas d'érosion ; 1 = 1 à 10% d'os érodé ; 2 = 11 à 20% d'os érodé, ... Pour les os longs, le « volume osseux évalué » va de la surface articulaire (ou de sa meilleure position estimée en cas d'absence) à une profondeur de 1 cm, tandis que dans les os carpiens, c'est l'os entier - Dans le cas où un os est fusionné avec un autre os, l'érosion osseuse est notée à 10 dans l'os
Ostéite / Œdème de la moelle osseuse	- Chaque os est marqué séparément (comme pour les érosions) - L'échelle est de 0 à 3 en fonction de la proportion d'os avec ostéite, comme suit : 0 = pas d'ostéite ; 1 = 1 à 33% d'os avec ostéite ; 2 = 34 à 66% d'os avec ostéite ; 3 = 67 à 100% d'os avec ostéite
Synovite	- La synovite est évaluée dans 3 régions du poignet (1. L'articulation radio-ulnaire distale ; 2. L'articulation radiocarpienne ; 3. Les articulations intercarpiennes et carpométacarpiennes) et dans chaque articulation MCP. La première articulation carpométacarpienne n'est pas marquée - L'échelle est de 0 à 3. Le score 0 est normal, tandis que 1 à 3 (légère, modérée, sévère) sont par tiers du volume maximal présumé de tissu améliorant dans le compartiment synovial
Rétrécissement de l'espace articulaire	- Le rétrécissement de l'espace articulaire est évalué à 17 endroits dans le poignet, entre le rayon distal et les os carpiens (2 sites), entre les os carpiens (à l'exception du pisiforme : 10 sites) et entre les os carpiens et chaque os métacarpien (5 sites), et dans chaque articulation MCP

	- L'échelle est de 0 à 4, comme suit : 0 = pas de rétrécissement ; 1 = rétrécissement focal ou léger (< 33%) ; 2 = rétrécissement modéré (34 à 66%) ; 3 = rétrécissement modéré à sévère (67 à 99%) ; 4 = ankylose
Ténosynovite	- Au poignet, la ténosynovite est évaluée à 6 compartiments tendineux extenseurs et 3 compartiments tendineux fléchisseurs, entre l'articulation radio-ulnaire et l'hamate. Au niveau des articulations MCP, les tendons fléchisseurs sont évalués dans une zone de 1 cm proximale à 1 cm distale de chaque articulation - La ténosynovite est notée en fonction de la largeur maximale de l'épanchement et/ou de l'amélioration ténosynoviale mesurée perpendiculairement au tendon - L'échelle est de 0 à 3, comme suit : 0 = non ; 1 = < 1,5 mm ; 2 = ≥ 1,5 mm mais < 3 mm ; 3 = ≥ 3 mm d'épanchement péri-tendineux et/ou amélioration ténosynoviale post-contraste

Légende annexe II : Dernières recommandations du système de notation RAMRIS (2016), permettant d'obtenir un score total de dommages articulaires (érosions osseuses + rétrécissement de l'espace articulaire) et un score total inflammatoire (synovites + ostéites + ténosynovites) pour les articulations du poignet.

Serment de Galien

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

-D'honorer ceux qui m'ont instruit 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.

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

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



Résumé :

La prévalence mondiale des pathologies chroniques auto-immunes ne cesse d'augmenter au fil des dernières décennies, et la Polyarthrite rhumatoïde n'échappe pas à ce constat. Avec un âge moyen plus élevé de la population générale, un mode de vie de plus en plus aseptisé et sédentaire, ainsi qu'un régime alimentaire trop riche et non équilibré, la mise en place de stratégies préventives et de lutte contre cette maladie devient un véritable enjeu de santé publique.

Même s'il n'existe actuellement pas de régime « anti-polyarthrite rhumatoïde », plusieurs travaux scientifiques ont permis d'obtenir quelques recommandations diététiques utiles, en vue d'améliorer la qualité de vie et limiter les douleurs ressenties par ces patients. Augmenter ses apports journaliers en acides gras oméga 3, consommer 2 à 3 produits laitiers par jour, ainsi que limiter les aliments transformés et les additifs alimentaires sont des pistes intéressantes à instaurer chez ces patients.

Suite à la découverte du lien entre un déséquilibre au sein du microbiote intestinal avec le risque de déclenchement de la Polyarthrite rhumatoïde et l'aggravation des symptômes articulaires, le pharmacien d'officine peut conseiller ces patients dans le but de maintenir leur microbiote intestinal équilibré et diversifié. Une alimentation riche en fibres, la consommation d'un produit laitier fermenté par jour, et éventuellement une cure de probiotiques sont à préconiser chez ces sujets. Il est néanmoins nécessaire d'insister sur le fait que ces conseils nutritionnels ne permettent pas l'arrêt des thérapies antirhumatismales instaurées.

Mots-clés :

- | | |
|-------------------------------------|----------------------|
| - Polyarthrite rhumatoïde | - Inflammation |
| - Microbiote intestinal | - Dysbiose |
| - Acides gras oméga 3 oméga 6 | - Produits laitiers |
| - Fibres alimentaires, probiotiques | - Régime sans gluten |