

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Polyarthrite rhumatoïde et régimes alimentaires**  
**Revue actualisée de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 20 Mai 2020 à 18h  
Au Pôle Formation  
**Par Margaux VERNIER - MOTTE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT**

**Madame le Docteur Anita TILLY**

**Monsieur le Docteur Jean-Michel LECERF**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Arnaud PFLIMLIN**

---



## **AVERTISSEMENT**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac anti-CCP : Anticorps anti-cyclic citrullinated peptides

ACR : *American College of Rheumatology*

AGCC : Acides gras à chaîne courte

AGPI : Acides gras polyinsaturés

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

CRP : *C-reactive-protein*

DAS : *Disease Activity Score*

DHA : *Docosahexaenoic Acid*

DNID : Diabète non insulino-dépendant

EPA : *Eicosapentaenoic Acid*

EULAR : *European League Against Rheumatism*

EVA : Échelle Visuelle Analogique

FR : Facteur Rhumatoïde

HAQ : *Health Assessment Questionnaire*

HR : *Hazard Ratio*

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

IgA : Immunoglobuline-A

IMC : Indice de masse corporelle

ITT : Intention de traiter

KCAL/J : Kilocalories par jour

LTB4 : Leucotriènes B4

MA : Méta-analyse

MI : Microbiote intestinal

MMHG : Millimètres de mercure

MTX : Méthotrexate

NAD : Nombre d'articulations douloureuses

NAG : Nombre d'articulations gonflées

$\Omega 3$  : Oméga 3

PO : Per os

PP : Per-protocole

PR : Polyarthrite rhumatoïde

PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*

RL : Revue de la littérature

SFR : Société Française de Rhumatologie

SMD : *Standardized mean difference*

TCA : Trouble du comportement alimentaire

VS : Vitesse de sédimentation

# TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
<b>I Polyarthrite Rhumatoïde</b> .....	<b>2</b>
A. Définition.....	2
B. Diagnostic positif .....	3
C. Traitement.....	4
D. Évaluation de l'activité de la PR .....	7
E. Évolution de la PR .....	11
<b>II Les régimes alimentaires</b> .....	<b>13</b>
A. Définitions .....	13
B. Histoire des régimes .....	13
C. Les régimes et les pathologies inflammatoires .....	15
D. Présentation des principaux régimes étudiés.....	16
E. Objectifs de l'étude.....	18
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODE</b> .....	<b>21</b>
<b>I Méthode de sélection des régimes</b> .....	<b>21</b>
<b>II Caractéristiques d'éligibilité d'une étude</b> .....	<b>22</b>
A. Types d'études.....	22
B. Type de population .....	22
C. Type d'intervention.....	22
D. Paramètres mesurés.....	23
<b>III Protocole de recherche</b> .....	<b>23</b>
A. Bases de données bibliographiques .....	23
B. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles .....	23
C. Mots-clés utilisés .....	24
D. Sélection des articles .....	24
E. Période de recherche .....	26
<b>IV Recueil des données</b> .....	<b>26</b>
<b>V Niveau de preuve scientifique</b> .....	<b>26</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>27</b>
<b>I Régime enrichi en Oméga 3</b> .....	<b>28</b>
A. Flow chart.....	28
B. Synthèse des études (Annexe 6).....	29
<b>II Régime méditerranéen</b> .....	<b>34</b>
A. Flow chart.....	34
B. Synthèse des études (annexe 7) .....	35
<b>III Jeûne suivi d'une période de régime lacto-végétarien</b> .....	<b>38</b>
A. Flow chart.....	38
B. Synthèse des études incluses (annexe 8) .....	39
<b>IV Régime végétalien +/- sans gluten</b> .....	<b>43</b>

A. Flow chart.....	43
B. Synthèse des études (annexe 9).....	46
<b>V Régime sans produits laitiers</b> .....	<b>49</b>
A. Flow chart.....	49
B. Synthèse des études (Annexe 10).....	50
<b>VI Régime hypotoxique (dit du Docteur Seignalet)</b> .....	<b>52</b>
A. Flow chart.....	52
B. Synthèse des études.....	53
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>54</b>
<b>I Discussion des résultats</b> .....	<b>54</b>
A. Supplémentation en oméga-3.....	54
B. Régime méditerranéen.....	58
C. Jeûne suivi d'un régime végétarien.....	61
D. Régime végétalien +/- sans gluten.....	66
E. Régime sans produits laitiers.....	71
F. Régime hypotoxique.....	73
<b>II Qualité globale des essais inclus</b> .....	<b>77</b>
A. La méthode.....	77
B. Les résultats.....	78
C. Les patients.....	79
<b>III Alimentation et PR : Plausibilité physiopathologique</b> .....	<b>80</b>
A. Modification du profil lipidique plasmatique.....	80
B. Intolérances alimentaires.....	81
C. Microbiote intestinal.....	82
D. Porosité intestinale.....	84
E. Perte de poids.....	85
F. Correction d'une alimentation préalablement déséquilibrée.....	86
G. Effet placebo.....	86
<b>IV Forces et faiblesses de notre étude</b> .....	<b>87</b>
A. Les forces.....	87
B. Les faiblesses.....	87
<b>V En Pratique : que dire à nos patients ?</b> .....	<b>89</b>
A. Supplémentation en oméga-3.....	89
B. Régime méditerranéen.....	90
C. Jeûne suivi d'un régime végétarien.....	90
D. Régime végétalien +/- sans gluten.....	91
E. Régimes sans produits laitiers.....	91
F. Régime hypotoxique.....	92
<b>VI Conclusion</b> .....	<b>93</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>96</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>118</b>



## RÉSUMÉ

### **Introduction :**

De nombreux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) cherchent à soulager leurs symptômes par des modifications alimentaires. Cependant, il n'existe à ce jour, aucune recommandation des sociétés savantes sur un régime à visée thérapeutique dans la PR. Nous avons recherché dans la littérature, des preuves scientifiques de l'impact éventuel d'un régime alimentaire sur l'activité de la PR.

### **Méthode :**

Une revue de la littérature suivant les recommandations PRISMA a été réalisée. Pour chaque régime, une recherche systématique PubMed a été menée jusqu'au 16/04/2020. Les essais contrôlés ou les méta-analyses portant sur une population de patients majeurs atteints de PR, ont été sélectionnés. Les résultats devaient porter sur la variation de critères cliniques ou biologiques d'activité de la maladie suite à l'intervention alimentaire.

### **Résultats :**

Six régimes différents ont été étudiés et 17 études ont été analysées. Au terme de l'étude, la supplémentation en oméga-3 semble apporter un bénéfice sur la douleur. Le régime méditerranéen n'aurait qu'un faible impact sur l'activité de la maladie, mais diminuerait significativement le risque cardiovasculaire. Le jeûne a montré des résultats positifs, avec cependant une rechute systématique à l'arrêt du jeûne, sauf si un régime végétarien individualisé était maintenu par la suite. Le régime végétalien sans gluten semble montrer des bénéfices chez les patients pour les paramètres subjectifs de la maladie. Le régime sans produits laitiers n'aurait aucun effet, sauf chez quelques patients répondeurs présentant une intolérance préalable aux produits laitiers. Aucune étude contrôlée traitant du régime hypotoxique n'a été retrouvée au cours de ce travail.

### **Conclusion :**

Les études sur le sujet sont peu nombreuses, et de faible niveau de preuve. Les résultats sont contradictoires et portent souvent sur des critères subjectifs, suggérant une part d'effet placebo non négligeable. Les intolérances alimentaires pourraient expliquer l'efficacité des régimes d'évictions chez certains patients. Même si la supplémentation en oméga-3 et le régime méditerranéen semblent améliorer les paramètres douloureux et le profil cardiovasculaire, aucun régime ne semble à ce jour modifier significativement les paramètres objectifs d'activité de la PR. Une alimentation équilibrée et sans excès semble cependant être une mesure complémentaire indispensable dans la prise en charge de la PR.

## INTRODUCTION

### I Polyarthrite Rhumatoïde

#### A. Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent et le plus sévère des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle touche 0,3 à 0,5% de la population française (1). C'est une pathologie faisant intervenir de nombreux facteurs, notamment : génétiques, hormonaux, environnementaux, psychologiques et immunologiques. Son étiologie demeure inconnue (1). Elle peut survenir à n'importe quel âge, avec toutefois un pic de fréquence chez la femme (sexe ratio 3 femmes atteintes pour 1 homme) entre 40 et 60 ans (péri-ménopause).

Le tableau clinique initial regroupe des douleurs articulaires d'horaire inflammatoire, touchant les articulations périphériques (principalement : les poignets, les articulations métacarpo-phalangiennes, les inter-phalangiennes proximales, les chevilles et les métatarso-phalangiennes). L'atteinte est le plus souvent bilatérale et symétrique (2).

Dans les formes anciennes et évoluées de la maladie, la douleur est parfois associée à une altération de l'état général, et à des manifestations extra-rhumatologiques (nodules rhumatoïdes, syndrome sec - Gougerot Sjögren secondaire, adénomégalies, syndromes interstitiels, bronchiectasies ou encore sclérites).

La PR est une maladie dite « auto-immune » : le système immunitaire du patient réagit contre ses propres organes, ici la membrane synoviale du système articulaire (2).

Les douleurs articulaires rapportées par les patients résultent de l'atteinte

inflammatoire de la membrane synoviale. On parle de synovite. Progressivement, les articulations touchées sont détruites. En l'absence de prise en charge adaptée, l'évolution tend vers le handicap fonctionnel, avec de graves conséquences personnelles et professionnelles. Devant le caractère érosif de ce rhumatisme, un traitement précoce adapté est absolument nécessaire (3).

La précocité de la mise en place du traitement détermine le pronostic à moyen et long terme. Le handicap fonctionnel à 5 ans est moindre pour les patients ayant reçu un traitement dans les 6 premiers mois de leur maladie (score HAQ de 0,875 pour ces patients contre 1,375 en moyenne) (4).

## **B. Diagnostic positif**

Le diagnostic est évoqué cliniquement dans un premier temps, puis confirmé par les examens complémentaires, dont la positivité est inconstante (2) :

- Sur le plan biologique, on recherche un syndrome inflammatoire : une VS et une CRP augmentées.
- Sur le plan immunologique, on recherche des auto-anticorps dans la circulation sanguine : le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-peptides citrullinés (Ac anti-CCP)
- Sur le plan morphologique, on recherche des lésions structurales typiques de la maladie (pincement articulaire diffus, érosions) sur des radiographies standards des mains, des poignets et des avant-pieds.

Ces lésions radiologiques sont souvent absentes au début de la maladie. Elles peuvent cependant apparaître rapidement (érosions de la cinquième tête métatarsienne par exemple) et traduisent une maladie potentiellement agressive.

Depuis quelques années, l'IRM (imagerie par résonance magnétique) et l'échographie ostéo-articulaire sont utilisées pour détecter plus précocement les lésions articulaires débutantes de la PR (5,6). Ces examens permettent également une analyse infra clinique à la recherche de synovites ou de ténosynovites.

### **C. Traitement**

La prise en charge thérapeutique de la PR repose sur l'association :

- De traitements symptomatiques,
- De l'instauration précoce d'un traitement de fond, capable de freiner l'évolution des lésions.

L'objectif principal du traitement est de contrôler l'activité de la maladie. Les autres objectifs sont :

- Soulager les douleurs,
- Prévenir le handicap,
- Optimiser la qualité de vie,
- Induire une rémission (absence de symptômes, de signe d'inflammation et d'évolutivité).

La prise en charge du patient doit être pluridisciplinaire. Les acteurs majeurs de cette prise en charge sont les médecins généralistes et les rhumatologues, ainsi que les chirurgiens orthopédistes, les kinésithérapeutes, les ergothérapeutes, les infirmières et les psychologues.

### 1) Traitement symptomatique (3)

- **Les antalgiques** : On peut utiliser le paracétamol (antalgique de palier I), et s'il est insuffisant, des antalgiques de palier II peuvent y être associés. Les morphiniques sont moins fréquemment utilisés.
- **Les AINS** : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisés en cure courte en cas de poussée inflammatoire. Il faut cependant être prudent en cas de comorbidités cardio-vasculaires ou rénales. Il peut également exister un risque de toxicité digestive avec les AINS non sélectifs.
- **Les corticoïdes** : ils ont un intérêt majeur au cours de la PR, par leur action antalgique et anti-inflammatoire rapide. Ils sont préconisés dans la prise en charge des PR débutantes en attendant l'efficacité complète du traitement de fond, et dans les poussées inflammatoires à la phase d'état en association au traitement de fond. On cherchera la dose minimale efficace, et une prescription pendant une durée si possible limitée.
- **Traitements locaux** : Les ponctions articulaires évacuatrices en particulier sur les grosses articulations doivent être effectuées chaque fois que nécessaire. Les synoviorthèses consistent en une injection intra articulaire d'un produit capable de lutter contre le pannus synovial. Le produit généralement injecté en intra articulaire est un dérivé cortisoné, lors d'une ponction-infiltration. En cas d'échecs répétés, une synoviorthèse isotopique peut être discutée.

### 2) Traitements de fond

Pour traiter la PR et freiner son évolution, les rhumatologues ont recours à des traitements de fond (7). (Annexe 1).

En première intention, l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) (8), suivie par la Société Française de Rhumatologie (SFR) (9), recommandent l'utilisation du méthotrexate (MTX) en monothérapie. Il appartient à la famille des DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) synthétiques conventionnels (cDMARDs). En cas d'échec ou de contre-indication, d'autres traitements immunomodulateurs tels que l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine ou encore le léflunomide peuvent être utilisés.

Ces 15 dernières années, de nouvelles options thérapeutiques sont apparues : les DMARDs biologiques ciblés (bDMARDs). Elles ont révolutionné la prise en charge de la PR. On retrouve les anti-TNF alpha comme l'infliximab, l'étanercept, le certolizumab, le golimumab ou l'adalimumab. D'autres biothérapies peuvent aussi être utilisées tels que les anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab), les inhibiteurs de l'interleukine 6 (tocilizumab ou sarilumab), les anti-CTLA-4 (abatacept). Plus récemment de nouvelles thérapies ciblées sont apparues : les inhibiteurs de JAK-kinase (tofacitinib, baricitinib).

Le choix initial entre tous ces traitements fait l'objet d'arbres décisionnels et de discussions, prenant en compte le type de PR, la tolérance au traitement, les comorbidités, l'éventuel désir de grossesse, et la préférence galénique du patient.

L'aspect médico-économique fait également partie intégrante de la décision thérapeutique avec l'arrivée récente sur le marché pharmaceutique de médicaments biosimilaires. Ces médicaments concernent principalement les anti-TNF alpha permettant ainsi de traiter les patients avec la même efficacité que le médicament princeps et à moindre coût.

Malgré l'existence de nombreuses molécules ayant prouvé leur efficacité, plusieurs études montrent que 30 à 60 % des patients atteints de pathologies chroniques comme la PR, ne sont pas observants vis-à-vis du traitement qui leur est prescrit (10).

### 3) Soins de support

La réadaptation fonctionnelle est proposée ponctuellement, principalement en cas de maladie évoluée avec retentissement structural et fonctionnel important (2).

Une démarche médicale « éducative » vise, en parallèle, à faire intervenir le patient dans la gestion quotidienne de sa maladie, et à le responsabiliser. Une prise en charge psychologique est parfois nécessaire pour l'adhésion au traitement, et l'acceptation de la pathologie.

Dans certaines situations où la PR est évoluée, avec des dommages structuraux importants, le recours à la chirurgie (arthroplastie, arthrodeèse, synovectomie) peut être envisagé (11,12).

## **D. Évaluation de l'activité de la PR**

### 1) Scores d'activité de la PR

Apprécier le stade d'évolution de la PR, permet de guider au mieux les décisions thérapeutiques. Pour cela, des scores regroupant les signes clinico-biologiques d'activité de la maladie sont utilisés initialement et durant le suivi.:

- L'échelle visuelle analogique pour la douleur (EVA douleur), permet d'apprécier la douleur du patient par auto-évaluation. Le patient indique lui-même la douleur ressentie entre les deux extrémités d'une échelle de 100 mm (13).
- L'indice articulaire de Ritchie (13) n'est pratiquement plus utilisé en pratique

courante. Il évalue la douleur à la pression de 53 points articulaires : nombre d'articulations douloureuses (NAD). On attribue un score entre 0 et 3 pour chacun des sites testés :

- 0 correspond à une absence de douleur,
- 1 correspond à une douleur signalée à la pression,
- 2 correspond une douleur associée à une grimace,
- 3 correspond une douleur avec un mouvement de retrait

Il évalue ensuite le nombre d'articulations gonflées (NAG) sur 44 articulations. Afin de simplifier cet indice, la notation est passée à un système binaire (le praticien peut choisir « 1 » pour la présence et « 0 » pour l'absence de douleur ou de gonflement articulaire).

- Les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) sont principalement utilisés dans les essais cliniques. On parle de patients répondeurs ACR 20%, ACR 50% ou ACR 70 % en fonction de l'importance de l'amélioration clinico-biologique. Un malade est qualifié de répondeur selon l'ACR 20 si sont obtenues :

- Une diminution d'au moins 20 % à la fois du NAD et du NAG,
- Une amélioration d'au moins 20 % du score sur 3 des 5 critères suivants
  - EVA douleur,
  - Évaluation globale de l'activité de la PR par le médecin,
  - Évaluation du handicap fonctionnel par le patient,
  - CRP,
  - VS.



Dans la plupart des études cliniques, l'ACR 20 a été retenu comme critère de jugement principal. Des critères plus exigeants sont visés avec la réponse selon l'ACR 50 ou l'ACR 70 (14,15).

- Le DAS 28 VS ou CRP : indice composite d'activité de la PR (16), est une simplification du DAS (*Disease Activity Score*). Il tient compte :
  - De l'évaluation de la douleur et du nombre de synovites sur les 28 sites articulaires proposés par l'EULAR (articulations métacarpo-phalangiennes et inter phalangiennes proximales des mains, inter phalangiennes des pouces, poignets, coudes, épaules et genoux),
  - De la VS ou de la CRP, et de l'appréciation globale de la maladie par le patient sur une échelle visuelle analogique de 100 millimètres.

On définira ainsi :

- La PR en rémission :  $DAS\ 28 < 2,6$
- La PR faiblement active :  $2,6 \leq DAS\ 28 \leq 3,2$
- La PR modérément active :  $3,2 < DAS\ 28 \leq 5,1$
- La PR très active :  $DAS\ 28 > 5,1$ .

## 2) Évaluation de la qualité de vie

Le retentissement du handicap fonctionnel sur la qualité de vie du patient est à considérer pour une prise en charge optimale. Il existe des auto-questionnaires permettant d'obtenir une analyse globale (santé physique, psychologique, activités domestiques et sociales). En pratique courante on utilise le HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) (Annexe 2) (14). Il donne un indice représentant la capacité

fonctionnelle du patient en mesurant ses aptitudes quotidiennes dans huit domaines d'activité sur la semaine précédente. Chacun des domaines est exploré avec 2 à 3 questions cotées de 0 à 3 selon la difficulté ressentie par le patient (de « 0 » = aucune difficulté, à « 3 » = incapacité totale) :

- S'habiller et se préparer
- Se lever
- Manger
- Marcher
- Hygiène
- Atteindre et attraper
- Préhension
- Autres activités (ménage, jardinage, utilisation du véhicule, faire des courses)

Ce questionnaire rapide, fiable et reproductible est très utilisé au cours de la PR. Néanmoins, il n'aborde pas l'impact social ou psychologique de la pathologie. Le score s'obtient par la somme des cotations des 8 domaines divisée par 8. L'indice obtenu varie de 0 à 3. Une PR très active a généralement un indice HAQ proche de 2. Il est possible d'utiliser ce score afin d'interpréter l'efficacité d'un traitement. Selon les critères EULAR, les patients traités ont été classés en trois catégories :

- Non-répondeurs,
- Répondeurs modérés
- Bons répondeurs.

## E. Évolution de la PR

### 1) Classification

La PR est une maladie hétérogène dont l'évolution est variable d'un patient à l'autre. Il existe des formes sévères avec des atteintes viscérales mettant en jeu le pronostic vital, ou une destruction articulaire rapide, source d'un handicap fonctionnel important. A l'opposé, la PR peut être latente, entraînant peu ou pas de gêne fonctionnelle, avec des lésions radiographiques et des déformations minimales, voire inexistantes même après de longues années d'évolution (17). Les rémissions surviennent surtout au début de la maladie et peuvent durer quelques mois, voire plusieurs années. Les nouveaux traitements disponibles permettent d'augmenter les chances d'induire une rémission, notamment grâce à une prise en charge précoce. L'évolution de la PR peut être émaillée de complications générales, en particulier avec l'élévation du risque d'atteinte cardiovasculaire associé à cette pathologie (17).

En France, l'HAS qualifie la PR à différents stades de son évolution (14) :

- PR active : score DAS  $\geq$  ou = à 2,6
- PR sévère ou grave : impotence fonctionnelle mesurée via le HAQ (indice  $\geq$  0,5), existence de lésions articulaires en imagerie, ou encore manifestations extra-articulaires
- PR évolutive : PR active associée à une progression fonctionnelle ou structurale

### 2) Mortalité au cours de la polyarthrite rhumatoïde

La diminution de l'espérance de vie dans la PR par rapport à la population générale varie en moyenne de 5 à 10 ans (essentiellement pour les formes sévères). Il s'agit d'une pathologie grave, handicapante et conduisant à un décès prématuré (18). La PR

est reconnue aujourd'hui comme un facteur de risque cardiovasculaire à part entière, ayant un retentissement sur l'espérance de vie (19). Plus rarement la surmortalité des patients atteints de PR est liée à des conséquences spécifiques de la pathologie (infections pulmonaires, lymphome, vascularite, atteinte pulmonaire spécifique, cardiopathie...).

### 3) Conséquences socio-professionnelles

Les conséquences professionnelles de la PR sont importantes. Dans les 5 à 6 premières années de maladie on observe que (20):

- 59% des patients ont une diminution de leur autonomie,
- 51% ont dû changer de poste de travail,
- 24% ont un statut de travailleur handicapé.

Dans l'étude PRACTIS menée en 2004 sur 1109 patients atteints de PR, 35% des patients étaient en arrêt de travail et 19,2% des malades étaient reconnus en invalidité à 45,7 ans en moyenne (21).

La PR est donc un rhumatisme inflammatoire fréquent et potentiellement sévère dont le retentissement fonctionnel et psycho-social peut être important. Sa prise en charge doit être précoce, globale et pluridisciplinaire en intégrant l'ensemble des armes thérapeutiques existantes, médicamenteuses ou non. Dans cette approche, les régimes alimentaires pourraient, s'ils fournissent la preuve de leur efficacité et de leur tolérance, constituer un moyen complémentaire pour renforcer la prise en charge des patients atteints de PR.

## **II Les régimes alimentaires**

### **A. Définitions**

La nutrition est une science qui se trouve au carrefour de plusieurs disciplines : les sciences biologiques (physiologie, biochimie), la psychologie et la science des comportements, les sciences de la terre, et les sciences humaines et sociales (22). Elle porte sur la relation que l'être humain a avec la nourriture quelle que soit la dimension étudiée. « Manger » est une action vitale, qui permet de satisfaire des besoins énergétiques et nutritifs (nourrir), des besoins hédoniques (réjouir) et des besoins relationnels (réunir) (23). Dès le V<sup>e</sup> siècle avant Jésus-Christ, Hippocrate envisage la diététique comme l'art du bien vivre et du bien manger, pour conserver la santé et assurer son équilibre. Ainsi, le comportement humain dans son ensemble est en cause dans ce processus thérapeutique (22).

Aujourd'hui, la diététique est une discipline qui étudie la valeur nutritive des aliments et détermine les « régimes alimentaires », ou « diètes ». La diète est définie comme l'abstention temporaire, totale ou partielle, d'aliments pour des raisons personnelles ou thérapeutiques (24).

### **B. Histoire des régimes**

#### **1) Régimes amaigrissants**

Pendant longtemps, le « régime alimentaire » a été envisagé comme un moyen pour perdre de poids. Dans l'Antiquité, la diète était un mode de vie centré sur le contrôle de soi et la modération alimentaire, connue pour améliorer la santé (25).

Les progrès de la médecine ont permis la découverte des molécules du vivant et de leurs propriétés énergétiques : protéines, glucides, lipides, vitamines... De nombreux régimes focalisés sur ces molécules émergent ainsi au XX<sup>e</sup> siècle. On y considère les

aliments comme des calories, dont il faudrait restreindre la quantité. Aujourd'hui on estime approximativement les besoins énergétiques à 2600 kcal/j pour les hommes et de 2100 kcal/j pour les femmes en fonction de l'âge, de l'activité physique et de l'état de santé (26).

Par la suite, la voie est ouverte à d'autres méthodes de perte de poids, en fonction de la teneur calorique, ou de la présence ou absence de certains nutriments. On peut citer par exemple certains régimes à succès :

- Weight Watchers (années 1960) : plus un aliment est calorique, plus il vaut de « points »,
- Atkins (années 1970) : régime hypoglucidique,
- Dukan (années 2000) : régime hyperprotéique.

Chacun de ces régimes semble efficace initialement sur la perte de poids, mais un effet rebond peut apparaître quelques mois plus tard. De nombreuses carences en rapport avec ces régimes ont été décrites (27).

## 2) Régimes aux fondements éthiques

D'autres régimes n'ont pas pour but de modifier le poids ou d'améliorer la santé, mais sont adoptés pour défendre des principes éthiques. Notamment pour respecter la cause animale et la cause écologique :

- Le régime végétarien : absence de consommation de protéines animales
- Le régime végétalien : absence de consommation de protéines animales, et de tout produit d'origine animale (œufs, produits laitiers, miel)

Le véganisme est un style de vie incluant un régime végétalien, sans aucune autre utilisation de produits d'origine animale, qu'ils soient textiles, cosmétiques ou encore médicamenteux (28).

### 3) Régimes diététiques en pratique médicale

Un régime est prescrit en pratique médicale si son indication a été validée scientifiquement, et si toutes les contre-indications au régime ont été éliminées préalablement.

**Tableau 1 : Principaux régimes utilisés en pratique médicale courante (29) :**

Régimes	Indications	Contre-indications	Effets indésirables
<b>Hypocalorique</b>	- Obésité - Hypertriglycéridémie - DNID	- Maladie évolutive - Anorexie mentale	- Ostéoporose - Effet rebond - Psychiques
<b>Hypocholestérolémiant</b>	- Hyperlipidémie IIa		
<b>Méditerranéen</b>	- Athérome sévère - Prévention athérome		
<b>Sans sel</b>	- Syndrome œdémateux - HTA	- Insuffisance surrénale - Néphropathie tubulaire - Iléostomie	- Déshydratation - Hyponatrémie
<b>Hyper protidique</b>	- Dénutrition protéique	- Insuffisance rénale	- Hyperuricémie
<b>Hypo protidique</b>	- Insuffisance rénale	- Dénutrition protéique	- Dénutrition protéique
<b>Sans gluten</b>	- Maladie coéliquae		
<b>Sans résidu</b>	- Colite inflammatoire		- Carence en vitamine C
<b>Sans lactose</b>	- Intolérance au lactose		- Apport de calcium insuffisant
<b>Riche en fibres</b>	- Constipation - Diverticulose	- Sténose intestinale	

### C. Les régimes et les pathologies inflammatoires

De nombreux patients atteints de maladies inflammatoires chroniques comme la PR, s'interrogent sur un éventuel impact de leur régime alimentaire sur l'apparition et/ou sur l'évolution de leur pathologie. Certains d'entre eux, séduits par les témoignages favorables qu'ils ont pu rencontrer, y perçoivent une chance de voir leur santé s'améliorer naturellement (30).

Les régimes principaux évoqués par les patients sont (31) :

- Les régimes d'addition : enrichis en oméga 3
- Les régimes d'exclusion : Sans produits laitiers, sans gluten, sans viande...
- Les régimes combinés : le régime hypotoxique, le régime méditerranéen
- Le jeûne.

## **D. Présentation des principaux régimes étudiés**

### **1) Régime d'addition avec apport d'AGPI oméga 3**

Les familles d'acides gras polyinsaturés (AGPI) sont classées comme oméga-3 ( $\Omega 3$ ) et oméga-6 ( $\Omega 6$ ) en fonction de la localisation de la première double chaîne carbonée. Les principaux acides gras du groupe  $\Omega 3$  sont : l'acide alpha-linolénique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). Les acides gras du groupe  $\Omega 6$  sont l'acide arachidonique et l'acide linoléique. Le rapport entre  $\Omega 6$  et  $\Omega 3$  souhaitable est de 4/1, alors qu'on constate qu'il est habituellement de 15/1 (32). L'objectif d'une supplémentation est de rééquilibrer l'apport en AGPI au profit des  $\Omega 3$ , par la prise quotidienne de gélules d'acides gras sous forme d'EPA ou de DHA, notamment issus de poissons marins et d'eaux froides (33).

### **2) Le régime Méditerranéen (Annexe 3)**

On fait référence ici au régime « crétois ». Basé sur la simplicité des produits utilisés (de préférence bruts, locaux et de saison), le raffinement et la frugalité. Ce régime est défini par une consommation abondante de légumes, de céréales, de légumineuses et de fruits. L'huile d'olive est la principale matière grasse utilisée. Le poisson y est préféré à la viande, même s'il est possible de consommer de la viande en petite quantité, de préférence de la volaille. Les produits laitiers, plutôt issus des brebis et des chèvres, sont consommés dans des proportions variables selon les régions. L'accent est mis sur des repas longs, de courtes siestes et une activité physique adaptée. La consommation de vin avec modération est autorisée (23,34).



### 3) Le régime hypotoxique

Appelé également « régime du Docteur Seignalet », ce mode alimentaire exclut :

- Tous les laits animaux et leurs dérivés (beurre, fromage, crème, yaourt, glace ...),
- Les céréales « mutées » (blé, maïs, orge, avoine...),

Les produits sont consommés crus ou cuits à basse température (inférieure à 110°C). Les céréales non mutées (riz, sarrasin, sésame) sont autorisées, et diverses huiles vierges crues extraites de première pression à froid sont préconisées. Il est également conseillé de consommer des céréales et des sucres complets, et des aliments issus de préférence de l'agriculture biologique (35,36).

### 4) Le jeûne

Il s'agit d'un arrêt total de l'alimentation, avec maintien ou non de la consommation d'eau (jeûne sec, ou jeûne hydrique). Il entre parfois dans le cadre d'une pratique spirituelle (37). Il existe de nombreuses façons de jeûner : le jeûne partiel qui apporte 300 à 600 kcal/j (apparenté aux *very low calorie diet*), le jeûne intermittent (une journée de jeûne par semaine, ou le saut d'un repas par jour par exemple), le jeûne court (moins de 3 jours), le jeûne long (entre 3 et 40 jours) ...(23).

### 5) Le régime végétarien

Il exclut toute consommation de chair animale (viande et poisson). Mais les produits d'origine animale comme le lait et les œufs y sont autorisés (23).

### 6) Le régime végétalien

C'est une variante du régime végétarien. Il exclut l'intégralité des produits d'origine

animale : viande, poisson, poulet, produits laitiers, œufs, miel, gélatine ou encore bouillon de viande. L'alimentation est alors basée principalement sur les céréales, les légumineuses, les noix, les graines, le tofu, les substituts (d'œufs et de produits laitiers notamment). Le véganisme est un mode de vie qui va au-delà du simple régime végétalien. Les vegans n'utilisent pas les matières d'origine animale pour se vêtir ou se meubler (cuir, laine ...) (28). Il faut noter qu'en cas de régime végétalien strict, il existe une carence induite en vitamine B12 qui peut conduire à une anémie mégalo-blastique voire à une sclérose combinée de la moelle (23). Une supplémentation en vitamine B12 est donc indispensable.

#### 7) Le régime sans produits laitiers

Il exclut tous les produits à base de lait d'animaux, et leurs dérivés (crème fraîche, beurre, yaourt...).

#### 8) Le régime sans Gluten

Le gluten constitue un réseau élastique, collant et visqueux, permettant la fabrication de pains moelleux. Le gluten, ou certaines protéines semblables, sont présents dans le blé, le froment, le seigle, l'orge et l'avoine. Le régime sans gluten exclut toute consommation de produits faits à partir de céréales contenant du gluten (23).

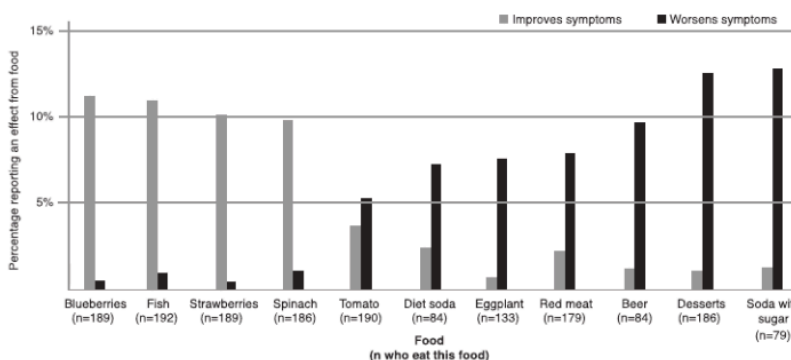
### **E. Objectifs de l'étude**

Malgré un meilleur contrôle objectif de la PR depuis quelques années, largement attribué à la découverte de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses plus efficaces, il semble persister chez certains patients des plaintes algo-fonctionnelles ayant un retentissement socio-professionnel important (38). Cela pousse de nombreux patients

à rechercher des thérapies alternatives et des traitements non pharmacologiques complémentaires (39). En réponse à des témoignages séduisants trouvés sur les réseaux sociaux ou sur internet, concernant les régimes à visée anti-inflammatoire, les patients atteints de PR confrontent régulièrement leur rhumatologue ou leur médecin traitant à des questions sur l'éventuel impact thérapeutique de l'alimentation sur leur maladie.

Dans une enquête alimentaire de 2017, *Tedeschi SK et Al.* ont interrogé 300 patients atteints de PR sur les éventuelles conséquences cliniques sur le rhumatisme inflammatoire (amélioré, aggravé ou inchangé), suite à l'ingestion de 20 aliments différents du quotidien (40). Sur 217 patients (Taux de réponse 72%), la durée moyenne d'évolution de la PR était de 17 années (9-27 ans) et 58% des patients étaient sous biothérapie. 24% des patients déclaraient qu'au moins 1 aliment avait un impact sur les symptômes de leur PR avec 15% rapportant une amélioration induite et 19% une aggravation. Les myrtilles et les épinards étaient les aliments les plus fréquemment rapportés par les patients pour améliorer les symptômes, tandis que les sodas avec sucres et les desserts étaient les plus fréquemment rapportés pour les aggraver (Figure 1).

**Figure 1** (40) :



**Figure 1.** Foods that study subjects reported most often as affecting their rheumatoid arthritis symptoms.

Ainsi, une partie non négligeable de patients établit un lien entre son alimentation et l'activité de sa PR. Cependant, malgré quelques témoignages individuels encourageants, au vu des recommandations actuelles, il semble exister un manque de preuves scientifiques objectives pour appuyer l'éventuelle pratique d'un régime à visée anti-inflammatoire dans la PR (30). La dernière revue de la littérature sur le sujet date de 2018 (41).

Notre objectif principal était d'évaluer le niveau de preuve scientifique et l'impact d'une sélection de régimes alimentaires sur l'activité clinique ou biologique de la PR, par la réalisation d'une revue actualisée de la littérature. Notre objectif secondaire était d'en tirer les conclusions pratiques, permettant aux praticiens d'informer au mieux leurs patients sur le sujet, en se basant sur l'état actuel des connaissances scientifiques.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Ce travail a pour objet d'évaluer le niveau de preuve scientifique de l'utilisation d'une sélection de régimes alimentaires à visée thérapeutique anti-inflammatoire pour améliorer l'activité de la PR. Il a été réalisé sous forme de revue systématique actualisée de la littérature, suivant les recommandations PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (42) (Annexe 4).

Le logiciel ZOTERO a permis la réalisation de la bibliographie en respectant les recommandations VANCOUVER.

### I Méthode de sélection des régimes

Pour sélectionner les régimes susceptibles d'intéresser le grand public, nous avons effectué une recherche *Google*, en entrant les mots clés « polyarthrite rhumatoïde » et « régimes ».

Nous avons retenu les pages internet des 20 premiers référencement *Google* (Annexe 5). Il ne restait que 19 liens après exclusion d'une page internet traitant des arthrites de manière générale, et non spécifiquement de la PR.

Nous avons ensuite relevé les différents régimes cités pour améliorer l'activité de la PR, et chiffré le nombre d'apparition de chaque régime dans ces différentes références internet (Annexe 5). Arbitrairement, les régimes devaient apparaître au minimum 5 fois parmi les 19 liens internet traitant de « PR et régimes » pour être étudiés dans notre revue. Les régimes cités au moins 5 fois sur les 19 pages internet étaient les suivants :

- Régime d'addition en  $\Omega 3$
- Régime végétarien
- Régime hypotoxique (dit *du Docteur Seignalet*)

- Régime sans gluten
- Jeûne
- Régime végétalien
- Régime sans produits laitiers
- Régime méditerranéen

## **II Caractéristiques d'éligibilité d'une étude**

### **A. Types d'études**

Dans le but d'obtenir des données scientifiques objectives et chiffrées, nous avons inclus dans cette revue de la littérature les études traitant de l'effet d'un régime alimentaire sur l'activité de la PR, uniquement sous forme de :

- Méta-analyses,
- Études cas-témoin contre placebo en double aveugle
- Études cas-témoin contre régime différent en ouvert

### **B. Type de population**

Les études choisies devaient traiter de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, quel que soit le degré de sévérité de la maladie. Elles devaient porter sur des populations humaines et majeures. Pour des questions éthiques, les patients inclus dans les études devaient par ailleurs poursuivre le traitement classique recommandé par leur médecin, en association au régime alimentaire évalué.

### **C. Type d'intervention**

Nous nous sommes intéressés à la possible amélioration clinique, fonctionnelle ou biologique de patient atteints de polyarthrite rhumatoïde, suite à une période de régime alimentaire.

#### **D. Paramètres mesurés**

Les résultats devaient porter sur l'activité de la maladie, à savoir au moins un des principaux paramètres cliniques, fonctionnels ou biologiques suivants :

- Nombre d'articulations douloureuses,
- Nombre d'articulations gonflées,
- EVA douleur
- Temps de dérouillage matinal
- CRP et/ou VS
- DAS 28 VS et/ou CRP
- Indice de Ritchie
- Force de préhension main droite / main gauche
- EVA Fatigue
- HAQ

### **III Protocole de recherche**

#### **A. Bases de données bibliographiques**

Les recherches ont été effectuées via *Pubmed*, *Cochrane library* et *Google scholar*, en anglais.

#### **B. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles**

Critères d'inclusion des articles :

- Articles évaluant un régime à visée thérapeutique chez des patients humains majeurs atteints d'une PR
- Types d'études :

- Méta-analyses
- Études cas-témoin contre placebo en double aveugle
- Études cas-témoin contre régime différent en ouvert
- Langue de publication : français ou anglais
- Articles disponibles et exploitables dans leur intégralité.

Critères d'exclusion des articles :

- Évaluation d'un régime en prévention d'une PR (patient à risque de développer une PR sans rhumatisme établi)
- Études sur la physiopathologie de la PR
- Études traitant des maladies auto-immunes ou de l'inflammation de manière générale
- Études avec uniquement des critères d'évaluation biologiques immunitaires
- Études en population animale, ou études in vitro
- Études non contrôlées et d'association

**C. Mots-clés utilisés**

Les mots clés utilisés ont été déterminés selon la terminologie MeSH. Chaque mot MeSH correspondant au régime ou à la pathologie étudiée provient d'une recherche dans l'onglet « MeSH Database » de la base de données en ligne PubMed.

Les mots clés MeSH des recherches ont été sélectionnés via le HeTOP du CISMeF.

**D. Sélection des articles**

Pour la recherche systématique, nous avons utilisé le logiciel PubMed, et choisi les mots clés MeSH permettant de croiser les termes de recherche. Ainsi, pour chaque



régime étudié, nous avons réalisé une recherche en croisant le mot MeSH correspondant au régime étudié, avec le mot « rhumatoid arthritis » (mot clé MeSH pour la PR). De manière à inclure un maximum de méta-analyses et d'essais cliniques publiés sur le sujet, en utilisant les mêmes critères que pour la recherche systématique, nous avons entrepris une recherche complémentaire, en utilisant les bases de données suivantes : PubMed (*All fields*), *Google Scholar* et *Cochrane*. Les doublons étaient naturellement exclus.

Si une méta-analyse était incluse, les essais cliniques qu'elle-même incluait n'était pas analysés individuellement dans notre étude, partant du principe que leurs résultats étaient déjà pris en compte grâce à la méta-analyse. On a cependant systématiquement recherché d'éventuels essais cliniques publiés après la date de fin d'inclusion de la méta-analyse. Nous nous sommes par ailleurs aidés, quand cela était possible, d'anciennes revues systématiques de la littérature pour y extraire des essais cliniques à analyser, tout en intégrant dans notre analyse les dernières publications parues par la suite.

Une première sélection des articles a été réalisée, à partir de l'analyse du titre et du résumé. À ce stade, les articles ont été triés sur les critères d'inclusion et exclusion définis *a priori*, pour ne garder finalement que les articles éligibles, qui correspondaient à nos critères de recherche.

Les articles éligibles ont été lus en intégralité. À ce stade, nous avons exclu les articles non pertinents sur des critères définis *a posteriori* par deux co-chercheurs, pour ne conserver que les articles inclus dans l'étude.

Les recherches ont été réalisées par deux co-chercheurs, puis mises en commun. Un

consensus sur l'inclusion définitive des articles a pu être trouvé, à chaque fois qu'une différence de sélection a été observée.

### E. Période de recherche

Nos recherches ont été clôturées le 16 avril 2020, n'incluant pas les éventuelles études publiées ultérieurement.

## IV Recueil des données

L'extraction des données a été réalisée librement, selon les critères de pertinence prédéfinis. Les données extraites des études ont été classées dans un tableau propre à chaque régime, de manière à pouvoir les analyser et les comparer facilement.

## V Niveau de preuve scientifique

L'évaluation du niveau de preuve scientifique a été faite selon l'approche du SIGN 2008 (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) (43).

Niveaux	Description
1++	Méta-analyses de qualité élevée, revues systématiques d'essais contrôlés randomisés, ou essais contrôlés randomisés avec un risque de biais très faible.
1+	Méta-analyses bien menées, revues systématiques, ou essais contrôlés randomisés avec un risque de biais faible.
1-	Méta-analyses, revues systématiques, ou essais contrôlés randomisés avec un risque de biais élevé.
2++	Revue systématique de qualité élevée d'études cas-témoins ou d'études de cohortes. Études cas-témoins ou études de cohortes avec un faible risque d'effet de facteurs de confusion ou de biais et une probabilité élevée que la relation est causale.
2+	Études cas-témoins ou études de cohortes bien menées avec un faible risque d'effet de facteurs de confusion ou de biais et une probabilité modérée que la relation est causale.
2-	Études cas-témoins ou études de cohortes avec un risque élevé d'effet de facteurs de confusion ou de biais et un risque significatif que la relation ne soit pas causale.
3	Études non analytiques, par exemple séries de cas.
4	Opinion d'experts.

## RÉSULTATS

Initialement, 8 régimes étaient sélectionnés pour être étudiés dans notre revue systématique de la littérature. Cependant, au cours de notre travail, les mêmes articles étaient retrouvés concernant le jeûne d'une part, et le régime végétarien d'autre part : les deux régimes se succédant à chaque fois dans les études. Puisqu'il n'était pas possible de les étudier séparément, nous avons décidé de regrouper le régime végétarien et le jeûne en un seul régime intitulé « période de jeûne suivi d'une période de régime végétarien ». De la même manière, le régime sans gluten n'a pas pu être étudié séparément du régime végétalien. C'est pourquoi, nous avons choisi de l'inclure dans la recherche portant sur le régime végétalien.

Finalement, 6 régimes différents ont été étudiés :

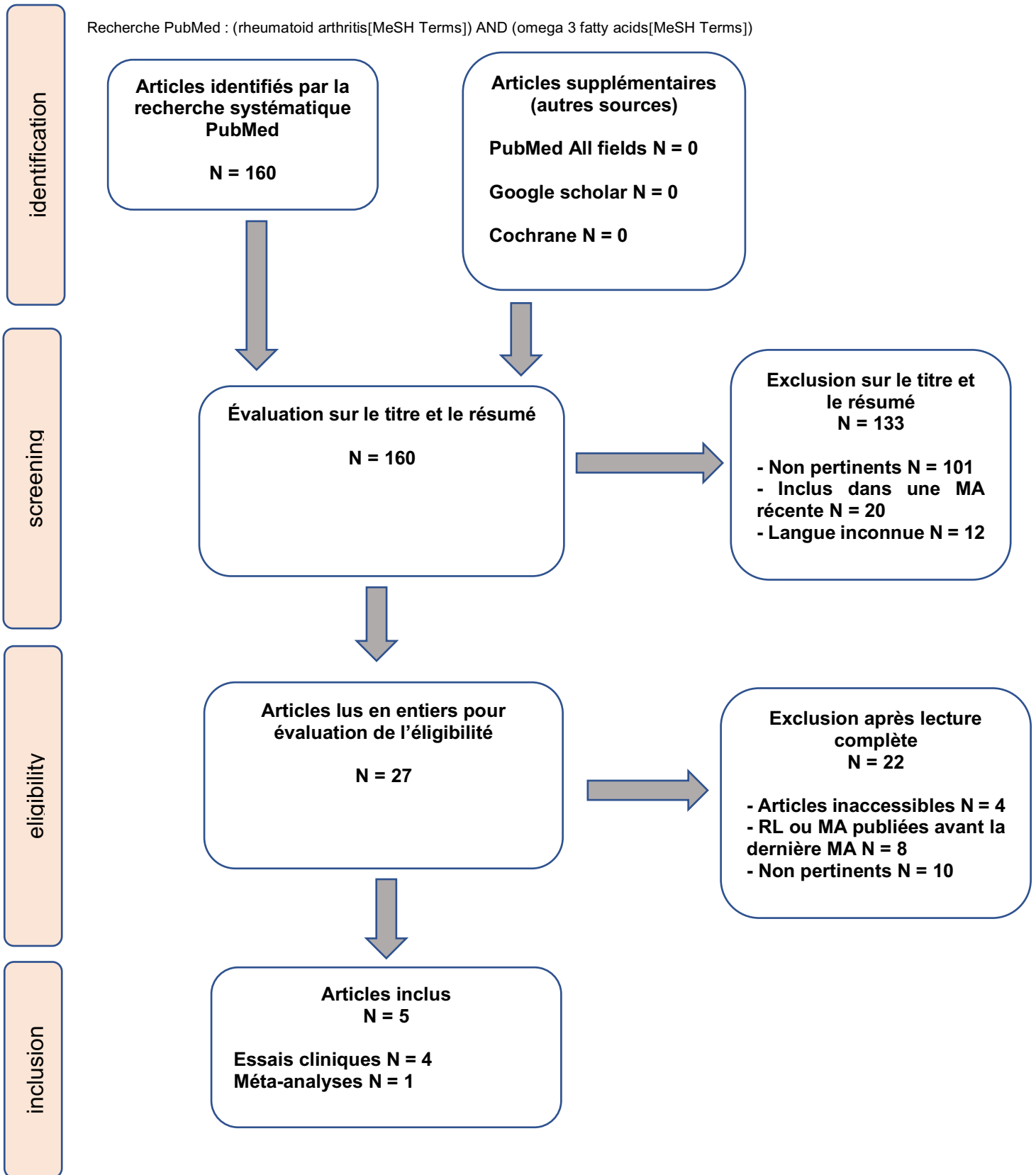
- La supplémentation en  $\Omega 3$
- Le régime méditerranéen
- Le jeûne suivi d'une période de régime végétarien
- Le régime végétalien avec ou sans gluten
- Le régime sans produits laitiers
- Régime hypotoxique (dit *du Docteur Seignalet*)

17 études ont été incluses au total.

# I Régime enrichi en Oméga 3

## A. Flow chart

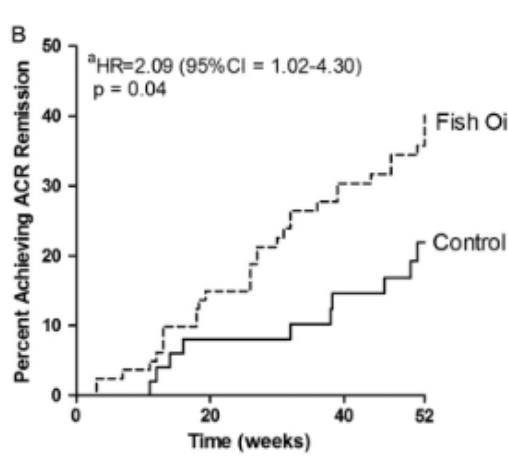
Recherche PubMed : (rheumatoid arthritis[MeSH Terms]) AND (omega 3 fatty acids[MeSH Terms])



## B. Synthèse des études (Annexe 6)

Une étude datant de 2015, menée par *Proudman SM. et Al.* (44) sur une population de patients atteints de PR, comparait l'effet d'une supplémentation de 5,5g/j en huile de poisson (n=75) à un placebo (une faible dose : 0,4g/j de la même huile) (n=47). Cet essai contrôlé randomisé respectait le double aveugle. Les patients inclus étaient atteints d'une PR évoluant depuis moins de 12 mois, initialement sans traitement de fond. Une trithérapie par méthotrexate, sulfasalazine et hydroxychloroquine était initiée en parallèle, au début de l'étude, avec ajustement des doses en fonction de l'évolution des paramètres clinico-biologiques. Dans le groupe *verum* (supplémentation), on observait à 52 semaines un taux significativement supérieur de rémission ACR comparé au groupe contrôle : Hazard Ratios (HRs) = 2.17 (intervalle de confiance à 95% (IC95%) 1.07 à 4.42 ; p = 0.03) non ajusté et 2.09 (IC95% 1.02 to 4.30 ; p = 0.04) après ajustement (Figure 2).

**Figure 2** (44) :

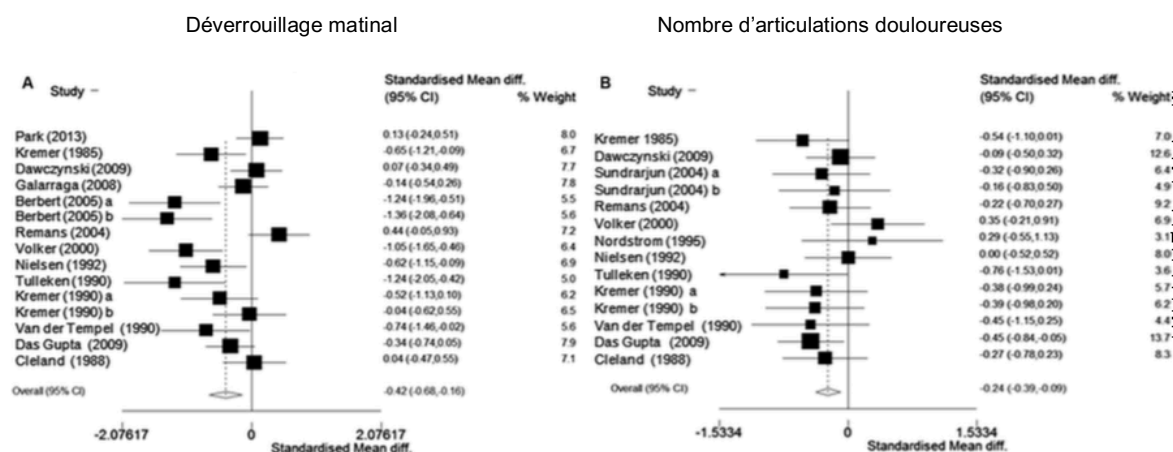


Dans une méta-analyse réalisée en 2016, *Gioxai A. et Al.* (45) ont inclus 20 essais contrôlés randomisés étudiant une supplémentation en oméga-3 pendant au moins 3 mois, chez 717 patients atteints de PR comparativement à 535 patients contrôles avec

PR sans supplémentation. A noter que l'étude de *Proudman et Al.* détaillée précédemment (44) avait été exclue de cette méta-analyse du fait des modifications de posologie du traitement de fond au cours de l'étude. Au terme de la méta-analyse on observait que la consommation d'oméga-3 améliorait significativement 8 marqueurs liés à l'activité de la maladie (Figure 3 et 3 bis), avec notamment une amélioration significative :

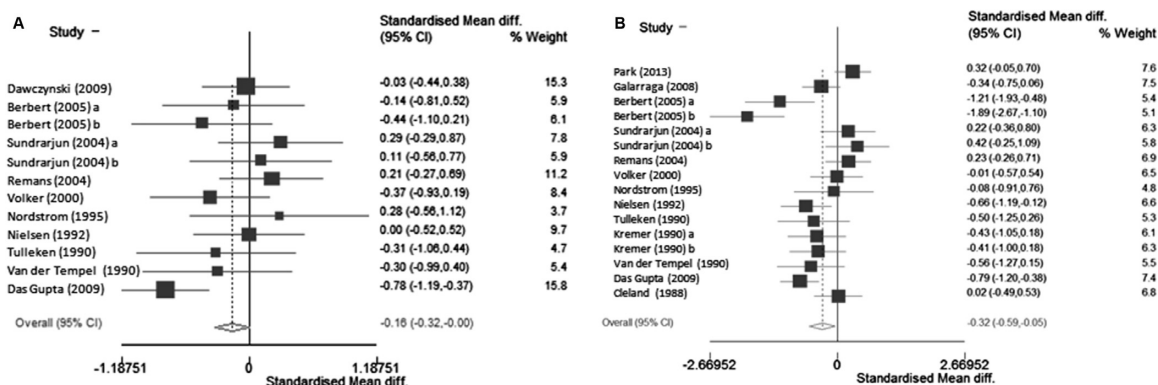
- De la raideur matinale dans 15 études (*standardized mean difference* (SMD) = -0,422 ; IC95% -0,683 à -0,160 ; p = 0,002),
- Du nombre d'articulations douloureuses dans 14 études (SMD = -0,242 ; IC95%, -0,388 à -0,095 ; p = 0,001),
- De la VS dans 12 études (SMD = -0,162 ; IC95%, -0,324 à -0,000 ; p = 0,049)
- De l'EVA douleur dans 16 études (SMD = -0,323 ; IC95%, -0,593 à - 0,053 ; p=0,019).

**Figure 3** (45)



**Fig. 2.** Forest plot analysis of (A) EMS and (B) TJC Outcomes are presented as SMD and 95% CI. (A) Heterogeneity  $\chi^2 = 50.87$  (df = 14);  $P < 0.001$ ; estimate of between-study variance  $\tau^2 = 0.1862$ ; test of SMD, 0:  $Z = 3.16$ ;  $P = 0.002$ . (B) Heterogeneity  $\chi^2 = 12.09$  (df = 13);  $P = 0.520$ ; test of SMD, 0:  $Z = 3.22$ ;  $P = 0.001$ . EMS, early morning stiffness; SMD, standard mean difference; TJC, tender joint count.

**Figure 3 bis (45) :**

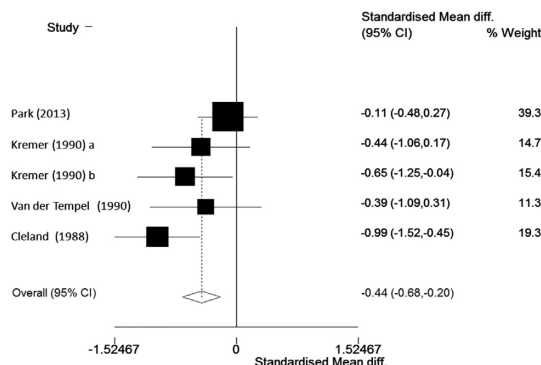


**Fig. 3.** Forest plot analysis of (A) ESR and (B) pain scale. Outcomes are presented as SMD and 95% CI. (A) Heterogeneity  $\chi^2 = 17.44$  (df = 11);  $P = 0.095$ ; test of SMD, 0:  $Z = 1.97$ ;  $P = 0.049$ . (B) Heterogeneity  $\chi^2 = 55.37$  (df = 15);  $P < 0.001$ . Estimate of between-study variance  $\tau^2 = 0.2126$ ; test of SMD, 0:  $Z = 2.34$ ;  $P = 0.019$ . ESR, erythrocyte sedimentation rate; SMD, standard mean difference.

Dans un nombre plus restreint d'études, on retrouvait tout de même des améliorations significatives sur l'HAQ ( $p=0,01$ ), sur l'indice de Ritchie ( $p<0,001$ ) et sur la force de préhension ( $p=0,039$ ). Les résultats n'étaient pas significatifs pour le FR, le DAS 28 total, l'EVA fatigue ou le poids (45).

Sur le plan inflammatoire, seul le taux de leucotriène B4 (LTB4) a été réduit dans cinq essais (SMD = -0,440 ; IC 95%, -0,676 à -0,205;  $I^2 = 46,5\%$  ;  $P < 0,001$ ) (Figure 4). Aucune différence significative n'a été observée pour le taux de CRP (14 essais : SMD = 0.436 ; IC95%, 0.126 to 0.999;  $\chi^2$  1/4 92.8%;  $P$  1/4 0.129) et le taux sérique d'IL-6 (3 essais : SMD = 0.017; 95% CI, 0.302 to 0.268;  $\chi^2$  1/4 0.0%;  $P$  1/4 0.906).

**Figure 4 (45) :**



**Fig. 7.** Forest plot analysis of LTB4. Outcomes are presented as SMD and 95% CI. Heterogeneity  $\chi^2 = 7.48$  (df = 4);  $P = 0.113$ ; test of SMD, 0:  $Z = 3.66$ ;  $P < 0.001$ . CI, confidence interval; LTB4, leucotriene B4; SMD, standard mean difference.

En 2016, *Rajaei E. et Al.* (46) ont mené un essai randomisé contrôlé contre placebo en double aveugle, pour étudier les paramètres d'activité de la PR dans une population de patients atteints de PR active. 60 patients étaient randomisés en deux groupes : l'un suivait une supplémentation de 12 semaines en huile de poisson (n=30), et l'autre bénéficiait d'un placebo (n=30). Après 12 semaines, on observait dans le groupe « oméga-3 », une amélioration significative de certains paramètres d'activité de la maladie ( $p < 0,05$ ) : le DAS 28, la raideur matinale, le nombre d'articulations douloureuses, l'EVA et l'état global du patient apprécié par le médecin. Le pourcentage de patients pouvant diminuer leur consommation d'antalgiques était également significativement plus élevé dans le groupe oméga 3.

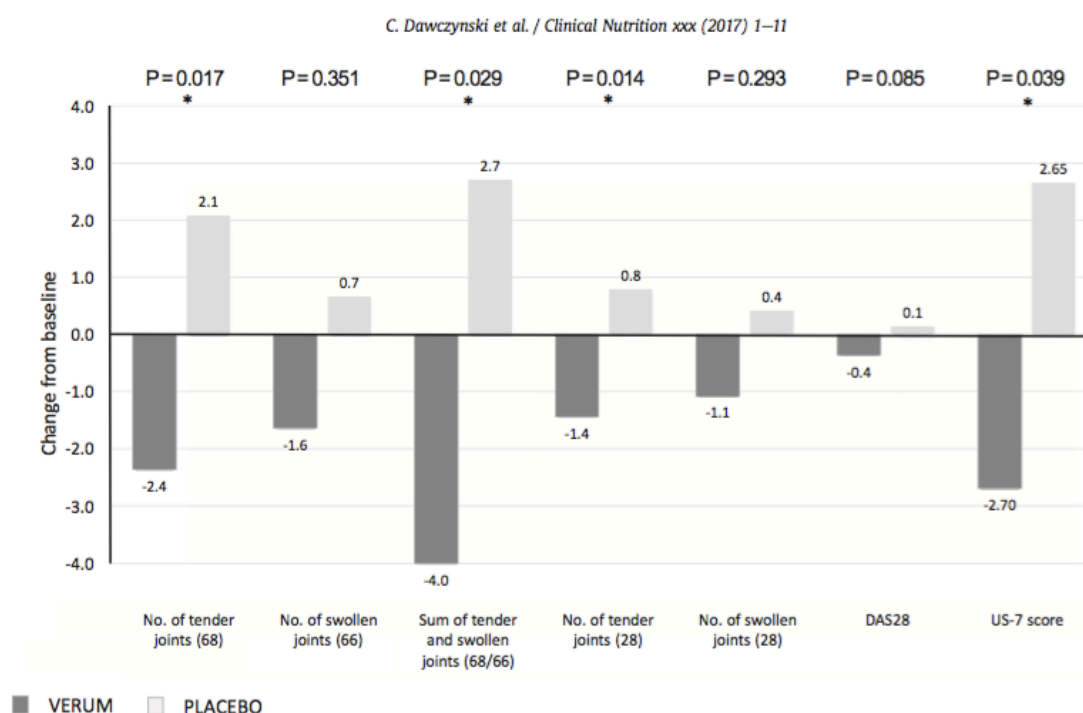
En 2017, *Veselinovic M. et Al.* (47) ont réalisé un essai prospectif randomisé contrôlé en double aveugle sur 60 femmes atteintes de PR. Ils ont comparé la supplémentation en huile de poisson (oméga-3) d'une part, et la supplémentation en oméga-3 associés aux oméga-6 (GLA) d'autre part, à un groupe témoin uniquement sous traitement conventionnel. Après 3 mois, ils retrouvaient une diminution significative du DAS 28, du nombre d'articulations douloureuses et de l'EVA douleur dans les deux groupes sous supplémentation, comparativement au groupe témoin ( $p < 0,001$ ). Dans le groupe témoin, on observait une tendance à la diminution de ces paramètres mais de façon non significative ( $p = 0,053$ ).

En 2018, *Dawczynski C. et Al.* (48) ont mené un essai contrôlé randomisé en double aveugle pour comparer une supplémentation en oméga-3 provenant d'huile de micro algues, à une supplémentation en huile de tournesol faisant office de placebo, chez 38 patients atteints de PR. L'étude durait deux fois 10 semaines en cross over, et le



traitement habituel du patient était maintenu pendant la totalité de la durée de l'étude. On retrouvait une amélioration significative dans le groupe supplémenté en oméga-3 sur le nombre total d'articulations douloureuses (sur 68 sites : -2,36 +/- 5,14 ; p = 0,031) et sur le nombre d'articulations douloureuses et gonflées (sur 66 sites -4,00 +/- 7,18 ; p = 0,01). La différence entre les deux groupes était significative pour le nombre total (= 68) et restreint (= 28) d'articulations sensibles (respectivement p = 0,017 et p = 0,014), sur le nombre d'articulations sensibles et gonflées (p = 0,029), et sur le score doppler US-7 (p = 0,039). On notait une amélioration, mais sans significativité, pour le DAS 28 total ( -0,36 +/- 0,96 ; p = 0,072), et pour le score échographique US-7 total (-2,70 +/- 8,90 ; p = 0,160). Aucune différence significative n'a pu être retrouvée entre les deux bras pour le DAS 28 total, la durée de dérouillage matinal, l'évaluation globale de la maladie, la VS ou la CRP (Figure 5).

**Figure 5** (48) :

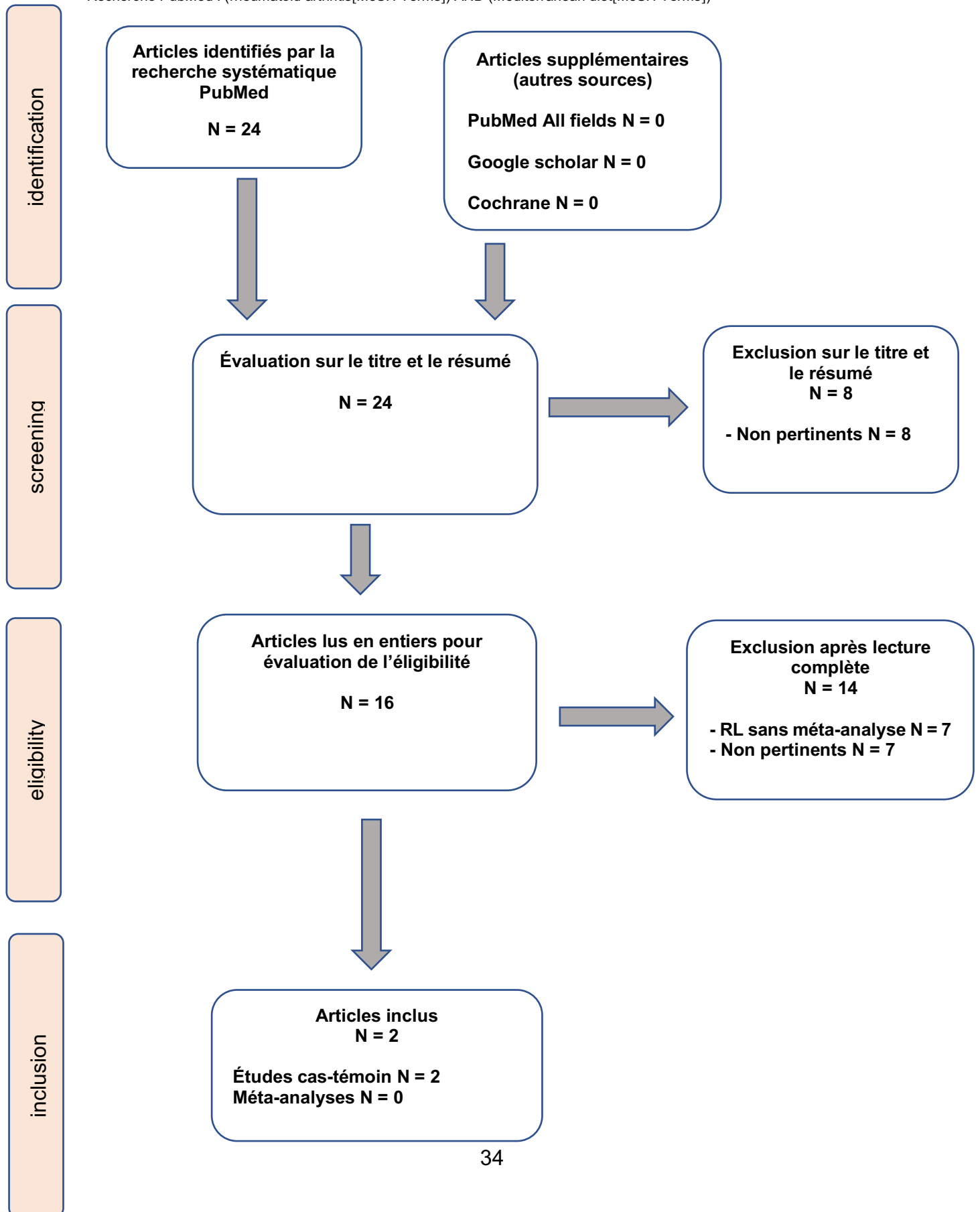


**Fig. 3.** Disease activity parameters – changes from baseline (comparison between verum and placebo treatment).

## II Régime méditerranéen

### A. Flow chart

Recherche PubMed : (rheumatoid arthritis[MeSH Terms]) AND (Mediterranean diet[MeSH Terms])



## B. Synthèse des études (annexe 7)

*McKellar et Al.* (49) ont réalisé une étude pilote en 2007 pour évaluer les effets du régime méditerranéen sur 130 femmes atteinte d'une PR évoluant depuis 8 ans en moyenne. Un bénéfice significatif a été mis en évidence dans le groupe régime méditerranéen (n = 75) comparé au groupe témoin (n = 55) sur plusieurs critères d'activité de la maladie (Tableau 2). Ainsi on retrouvait une amélioration de l'évaluation globale du patient à 6 mois (p = 0,002), du score de douleur à 3 et 6 mois (p = 0,011 et 0,049), de la raideur matinale à 6 mois (p = 0,041) et du score HAQ à 3 mois (p = 0,03). Aucune différence significative n'a été trouvée pour le DAS 28, la VS, la CRP ou l'IL6.(49)

**Tableau 2** (49) :

	Intervention (n=75)			Control (n=55)			Mann–Whitney between groups
	0	3 Months	6 Months	0	3 Months	6 Months	
Tender joint count (0–28)	5	5	4	6	6	6	–
Swollen joint count (0–28)	6	5	4	6	5	5	–
Patient global VAS (0–100 mm)	50	50	45	54	55	63	6 Months <b>0.002</b>
Pain score VAS (0–100 mm)	50	50	50	55	62	63	3 Months <b>0.011</b> 6 Months <b>0.049</b>
EMS (min)	30	30	15	60	30	30	6 Months <b>0.041</b>
HAQ score (0–3)	1.75	1.625	1.625	1.75	1.875	1.875	3 Months <b>0.03</b>
DAS28	4.7	4.5	4.4	5.0	4.7	4.8	–
ESR (mm/1st h)	19	20	16	19	19	16	–
CRP (mg/l)	10	10	10	8.5	8	8	–
IL6 (pg/ml)	4.7	3.85	3.35	4.1	3.8	5.3	NS

*Sköldstam et Al.* ont réalisé en 2003 un essai randomisé chez 51 patients atteints d'une PR évoluant depuis au moins deux ans (50). Les 26 patients du groupe

intervention ont suivi un régime méditerranéen durant 12 semaines. Ils bénéficiaient de plats préparés pendant les 3 premières semaines, puis ils devaient cuisiner avec la possibilité de solliciter l'aide d'une diététicienne. Ils ont été comparés à un groupe témoin de 25 patients atteints de PR, qui devaient suivre leur régime habituel. Au terme de l'étude, une amélioration significative a été observée chez les patients du groupe régime méditerranéen dans plusieurs critères d'activité de la maladie (Tableau 3):

- Amélioration de 0,56 pour le DAS28 ( $p < 0,001$ ),
- Amélioration de 0,15 pour le HAQ ( $p = 0,020$ ),
- Diminution du nombre d'articulation gonflées ( $p < 0,001$ ),
- Diminution du nombre d'articulations sensibles ( $p = 0,002$ ),
- Amélioration de l'évaluation globale du patient ( $p = 0,008$ ),
- Amélioration de l'EVA douleur ( $p = 0,007$ ),
- Diminution du taux de CRP ( $p = 0,001$ ).

Aucune amélioration n'a été trouvée pour la consommation d'AINS dans ce groupe.

Dans le groupe témoin, aucun changement significatif n'a été observé à la fin de l'étude.

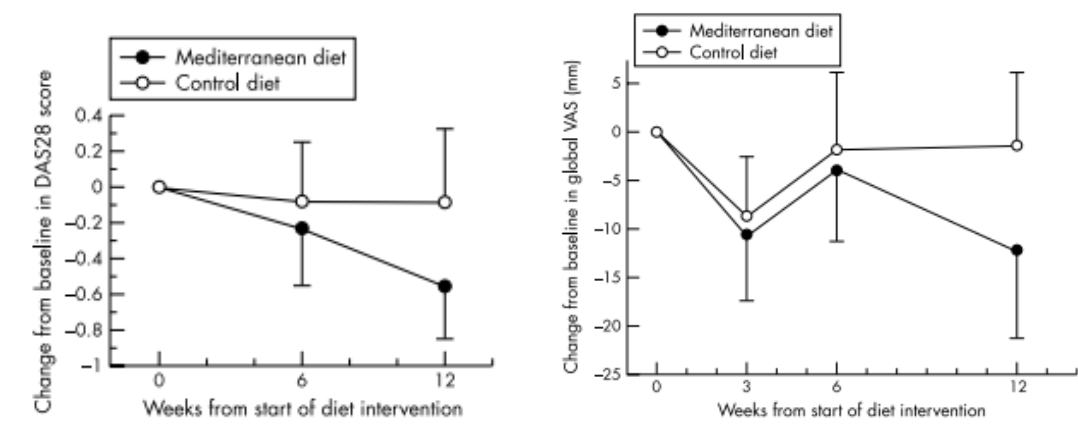
La différence était significative entre les deux groupes pour le DAS 28 ( $p = 0,047$ ), le HAQ ( $p = 0,020$ ), le nombre d'articulations gonflées ( $p < 0,001$ ), l'EVA douleur ( $p = 0,006$ ), et la CRP ( $p = 0,006$ ) (Figure 6).

**Tableau 3 (50) :**

	Diet group (n=26)				Control group (n=25)				p Value*
	week 1	week 3	week 6	week 12	week 1	week 3	week 6	week 12	
DAS28 score [2–10]	4.4 (1.2)		4.2 (1.4) p=0.145‡	3.9 (1.2) p<0.001	4.3 (1.4)†		4.2 (1.4)† p=0.623	4.3 (1.5)† p=0.694	0.047
HAQ score [0–3]	0.7 (0.5)		0.6 (0.5)§ 0.148	0.6 (0.4) p=0.020	0.8 (0.6)†		0.7 (0.6)† p=0.484	0.8 (0.6)† p=0.208	0.012
Swollen joint count [0–28]	7.0 (5.6)§		6.3 (5.7)§ p=0.135	5.2 (5.1)§ p<0.001	6.9 (5.0)¶		7.8 (5.7)¶ p=0.154	7.5 (5.7)¶ p=0.516	0.001
Tender joint count [0–28]	6.8 (5.9)§		5.1 (5.0)§ p=0.041	4.5 (5.1)§ p=0.002	6.9 (6.3)¶		5.9 (5.9)¶ p=0.139	6.1 (6.4)¶ p=0.277	0.212
ESR (Westergren) (mm/1st h)	24 (15)	28 (20) p=0.070	31 (23) p=0.027	25 (15) p=0.596	23 (15)	26 (20) p=0.190	22 (15) p=0.710	25 (19) p=0.360	0.660
Patients' global VAS (0–100 mm)	30 (22)	20 (16) p=0.005	26 (21) p=0.267	18 (13) p=0.008	28 (20)	19 (14) p=0.007	26 (21) p=0.627	27 (21) p=0.694	0.061
Pain VAS (0–100 mm)	32 (20)	22 (16) p=0.004	30 (22) p=0.769	20 (13) p=0.007	31 (20)	25 (18) p=0.091	33 (24) p=0.570	34 (21) p=0.319	0.006
Morning stiffness (min)	49 (42)	35 (33) p=0.003	49 (49) p=0.998	44 (52) p=0.514	64 (38)	53 (44) p=0.142	70 (51) p=0.391	70 (64) p=0.531	0.367
CRP (mg/l)	17 (20)§	16 (22)§ p=0.475	27 (55)¶ p=0.965	12 (15)§ p=0.001	15 (14)†	15 (16)† p=0.293	12 (9)† p=0.152	15 (12)† p=0.525	0.006
Thrombocyte count (x10 <sup>9</sup> /l)	273 (55)	250 (59)¶ p=0.005	258 (51) p=0.020	247 (47) p=0.001	306 (69)	300 (58)¶ p=0.331	291 (59) p=0.040	299 (74) p=0.470	0.131
GAT score (0–276)	26 (13)		24 (14) p=0.153	23 (13) p=0.110	23 (8)		24 (10) p=0.290	24 (11) p=0.590	0.121
SOFI score [0–44]	10.2 (6.8)§		9.4 (6.2)§ p=0.420	9.7 (7.0)§ p=0.520	10.2 (5.8)		9.0 (6.2) p=0.067	9.0 (5.6) p=0.165	0.647

\*The p values refer to difference between diet and control groups for the change from baseline to week 12. Differences between groups were analysed by Student's *t* test for independent samples, except for HAQ score, number of swollen and tender joints, CRP, and SOFI score, evaluated by Mann-Whitney U test; †n=23; ‡the p values refer to change from baseline. Within-group differences at weeks 3, 6, and 12 compared with baseline, were evaluated by Student's *t* test for paired samples, except for HAQ score, number of swollen and tender joints, CRP, and SOFI score, which were evaluated by Wilcoxon signed ranks test; §n=25; ¶n=24.

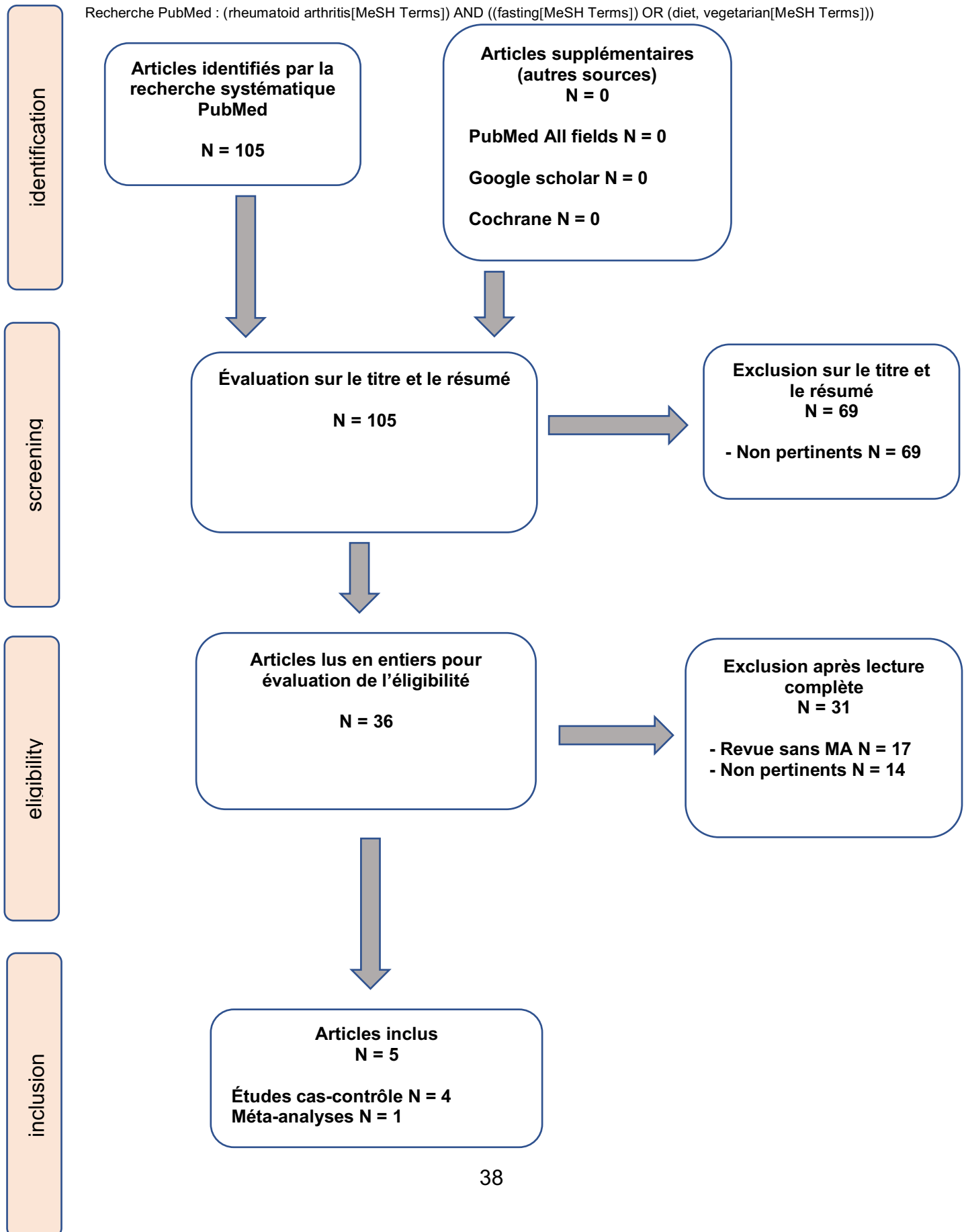
**Figure 6 (50) :**



### III Jeûne suivi d'une période de régime lacto-végétarien

#### A. Flow chart

Recherche PubMed : (rheumatoid arthritis[MeSH Terms]) AND ((fasting[MeSH Terms]) OR (diet, vegetarian[MeSH Terms]))



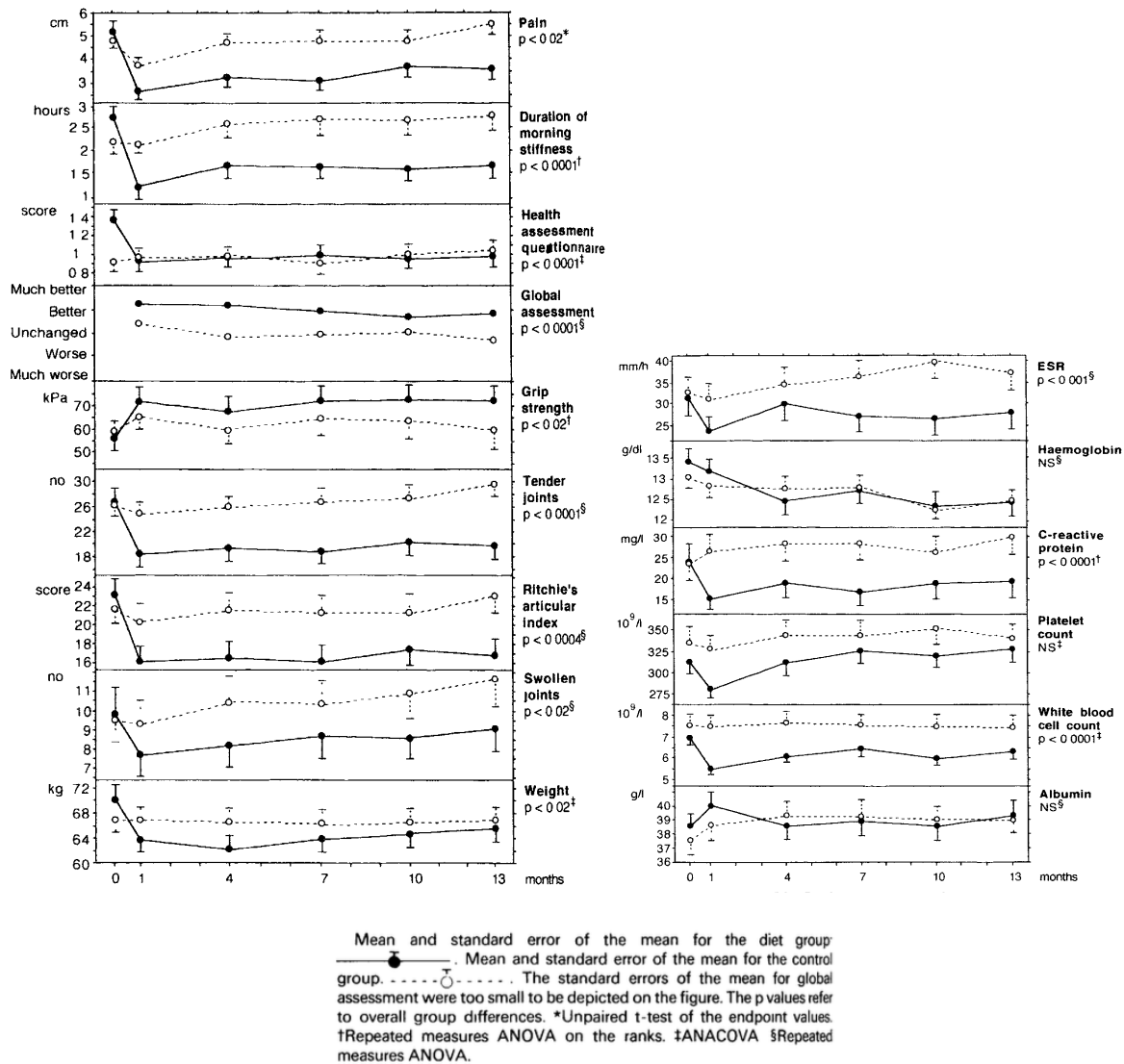
## **B. Synthèse des études incluses (annexe 8)**

Dans une méta-analyse réalisée en 2001 (51), *Müller H. et al.* ont préalablement effectué une revue systématique de la littérature retrouvant 4 essais cliniques contrôlés évaluant l'effet d'un jeûne suivi d'un régime végétarien d'au moins 3 mois sur l'activité de la PR. Seulement deux de ces quatre essais cliniques étaient randomisés.

Dans l'essai contrôlé randomisé le plus récent datant de 1991, *Kjeldsen-Kragh J. et al* (52) ont étudié l'effet d'un jeûne de 7 à 10 jours, suivi d'un régime végétalien sans gluten de 3,5 mois dans un premier temps, puis d'un régime lacto-végétarien pendant 9 mois chez 27 patients atteints de PR. Ces patients ont été comparés à 26 patients témoin atteints de PR suivant leur régime habituel. On retrouvait à 13 mois une amélioration significative dans le groupe régime, comparativement au groupe contrôle, pour la douleur ( $p < 0,02$ ), le dérouillage matinal ( $p < 0,0001$ ), le HAQ ( $p < 0,0001$ ), l'EVA maladie globale ( $p < 0,0001$ ), la force de préhension ( $p < 0,02$ ), le nombre d'articulations douloureuses ( $p < 0,0001$ ), le nombre d'articulation gonflées ( $p < 0,02$ ), la VS ( $p < 0,001$ ) et la CRP ( $p < 0,0001$ ). Ces données sont reprises dans la figure 7.

Dans une extension de l'étude, réalisée un an plus tard, les mêmes auteurs montrent que ces améliorations sont toujours présentes chez les répondeurs au régime qui ont conservé de nouvelles habitudes alimentaires (53).

**Figure 7 (52) :**



Un deuxième essai clinique contrôlé randomisé a été mené par *Sköldstam et Al.* en 1979 (54). 16 patients atteints d'une PR devaient effectuer un jeûne de 7 à 10 jours suivi de 9 semaines d'un régime lacto-végétarien. Ils étaient comparés à 10 patients atteints de PR formant le groupe contrôle, dont on ne connaît pas le mode alimentaire. Suite à la période de jeûne, on notait une amélioration significative dans le groupe régime de certains paramètres subjectifs d'activité de la maladie (EVA douleur et raideur matinale), permettant une diminution de la consommation d'antalgiques. Il n'y avait pas d'amélioration significative dans le groupe témoin. Un tiers des patients du



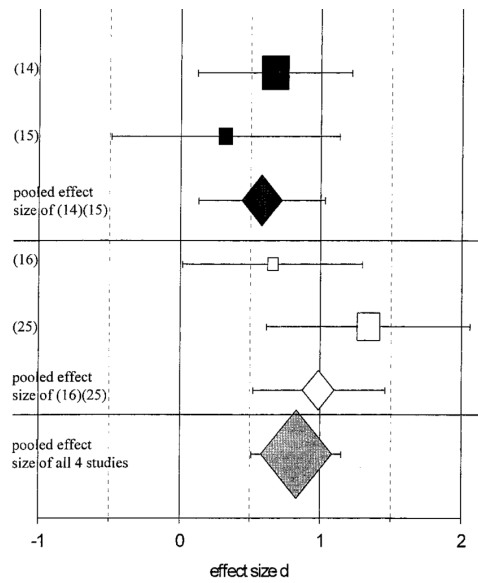
groupe régime a bénéficié suite au jeûne, d'une diminution significative de la concentration sérique en orosomucoïdes. A la fin de la période de régime lacto-végétarien, 1 seul des 15 patients présentait une amélioration des paramètres d'activité. Le jeûne semblait donc permettre une amélioration clinique temporaire non maintenue par le régime lacto-végétarien de 9 semaines.

Aucune différence significative n'était retrouvée à la fin de l'étude entre les deux groupes concernant la consommation d'antalgiques et les paramètres biologiques.

Les deux essais plus anciens de 1986 (incluant 20 patients) (55) et de 1973 (incluant 12 patients) (56) n'étaient pas randomisés, et retrouvaient une amélioration globale de l'activité de la PR sous régime végétarien après une période de jeûne.

La revue systématique de la littérature réalisée en 2001 par Müller H. *et al.* (51), reprenait l'ensemble de ces 4 études en poolant les résultats des deux études contrôlées randomisée ( $p < 0,0001$ ,  $r = 0,38$ ) et des deux études contrôlées non randomisées. On retrouvait en poolant les résultats de l'ensemble de ces études une amélioration globale de l'activité de la maladie après une période de jeûne suivi d'un régime végétarien. Ces résultats poolés sont représentés dans la figure 8.

**Figure 8 (51) :**



Effect sizes d and their 95% confidence intervals for the

Sköldstam (16) Lindberg (25)

four controlled studies on clinical long term effects of fasting and for the results of three meta-analyses. Solid squares mark randomised controlled trials and open squares mark non-randomised controlled trials; symbol sizes correspond to the respective number of patients included into analysis.

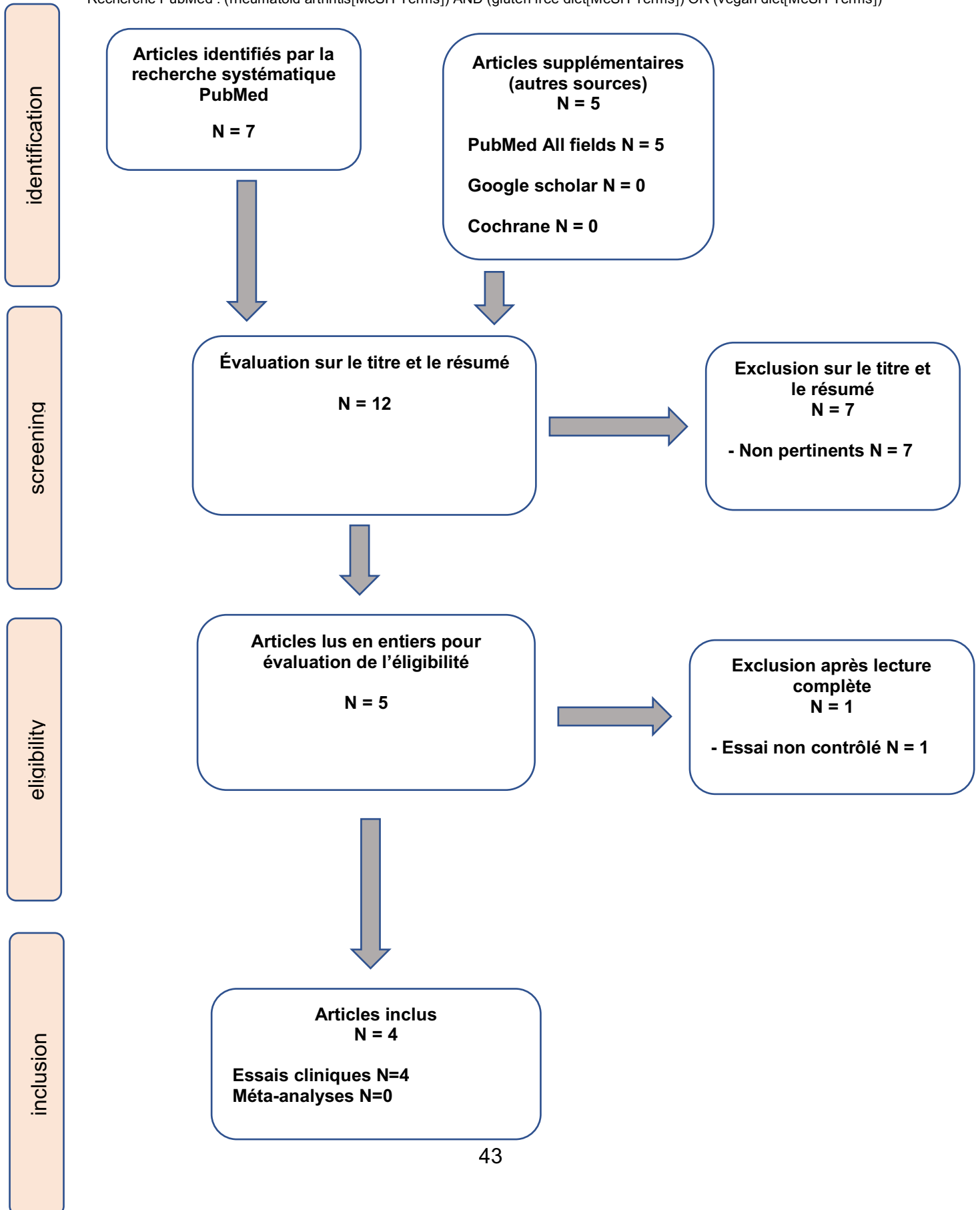
Kjeldsen-Kragh et al. (14) Sköldstam et al. (15)

Aucun essai clinique contrôlé randomisé publié dans les suites de cette méta-analyse de 2001 n'a été retrouvé dans notre analyse de la littérature.

## IV Régime végétalien +/- sans gluten

### A. Flow chart

Recherche PubMed : (rheumatoid arthritis[MeSH Terms]) AND (gluten free diet[MeSH Terms]) OR (vegan diet[MeSH Terms])



## B. Synthèse des études (annexe 9)

En 2001 *Hafström I. et Al.*(57) ont mené un essai contrôlé randomisé pour évaluer l'effet d'un régime végétalien sans gluten pendant un an sur l'activité de la PR. 66 patients atteints d'une PR active étaient randomisés pour entrer dans le groupe régime (n=38), ou dans le groupe contrôle (n=28), consistant en un régime équilibré non-végétalien. On notait plus d'amélioration ACR 20 dans le groupe « végétalien sans gluten » comparativement au groupe contrôle, mais de façon non significative. Il ne restait à la fin de l'étude que 47 des 66 patients. En analyse per-protocole, 40,5 % (9 patients) du groupe régime montrait une amélioration de 20% dans les critères ACR 20, contre 4% (1 patient) dans le groupe témoin (Tableau 4). On observait dans le groupe régime une tendance à la baisse non significative du nombre d'infiltrations intra articulaires de corticoïdes nécessaires durant l'année (60 % des patients dans le groupe régime, contre 82% dans le groupe témoin). Aucune amélioration significative n'a été retrouvée concernant l'évolution des lésions radiologiques. Les analyses séparées de chaque critère ACR 20, en ITT, révèlent une amélioration pour toutes les variables sauf pour la CRP. La CRP est améliorée significativement uniquement chez les répondeurs au régime passant de 24,9mg/L (31,3) à 11,8 mg/L (16,0) ( $p < 0,05$ ). Concernant les taux d'IgG anti-gliadine et anti- $\beta$ -lactoglobuline, on notait une baisse significative dans le groupe régime, entre le début et la fin de l'étude. Aucune diminution du taux d'IgG n'était notée dans le groupe contrôle.

**Tableau 4** (57) :

	Vegan diet			Non-vegan diet		
	3 months	6 months	12 months	3 months	6 months	12 months
Patients, ITT (n)	38	38	35	28	28	26
Patients, VCC (n)	22	22	22	25	25	25
Patients showing 20% improvement, VCC/ITT (n)	6/8	10/13	9/12	1/1	2/2	1/1
%, VCC/ITT	27.3/23.7	45.5/31.6	40.9/34.3	4/3.6	8/7.1	4/3.8

Dans une analyse complémentaire des données par *Elkan C. et Al.* (58) en 2008, on retrouvait dans le groupe « régime végétalien sans gluten », une diminution significative du DAS 28 dès le 3<sup>e</sup> mois ( $p = 0,002$ ) et jusqu'au 12<sup>e</sup> mois ( $p < 0,001$ ), une amélioration de la CRP significative au bout d'une année ( $p = 0,008$ ) passant de 13 (6 - 26) à 5 (4 - 20) mg/L, une amélioration du HAQ à 3 mois ( $p = 0,01$ ) et à 12 mois ( $p = 0,001$ ) (Tableau 5). Le poids et l'IMC ont aussi diminué significativement ( $p < 0,001$ ). Aucune variation significative n'a été observée concernant les critères d'activité de la maladie dans le groupe témoin.

**Tableau 5** (58) :

Disease activity and lipid variables for the patients who followed the diet regimens for at least 3 months										
	Vegan diet patients					Non-vegan diet patients				
	Baseline	3 months	<i>P</i> value	12 months	<i>P</i> value	Baseline	3 months	<i>P</i> value	12 months	<i>P</i> value
DAS28 <sup>a</sup>	5.3 (5.0–5.7)	4.7 (4.3–5.2)	0.002	4.3 (3.8–4.9)	<0.001	5.3 (4.9–5.6)	5.0 (4.6–5.3)	0.014	5.0 (4.6–5.4)	0.19
HAQ score <sup>a</sup>	1.4 (1.2–1.5)	1.1 (0.9–1.3)	0.010	1.0 (0.8–1.2)	0.001	1.3 (1.1–1.5)	1.2 (1.0–1.4)	0.62	1.2 (1.0–1.4)	0.59
CRP <sup>b</sup>	13 (6–26)	11 (5–29)	0.68	5 (4–20)	0.008	22 (5–32)	10 (5–33)	0.07	12 (4–19)	0.28

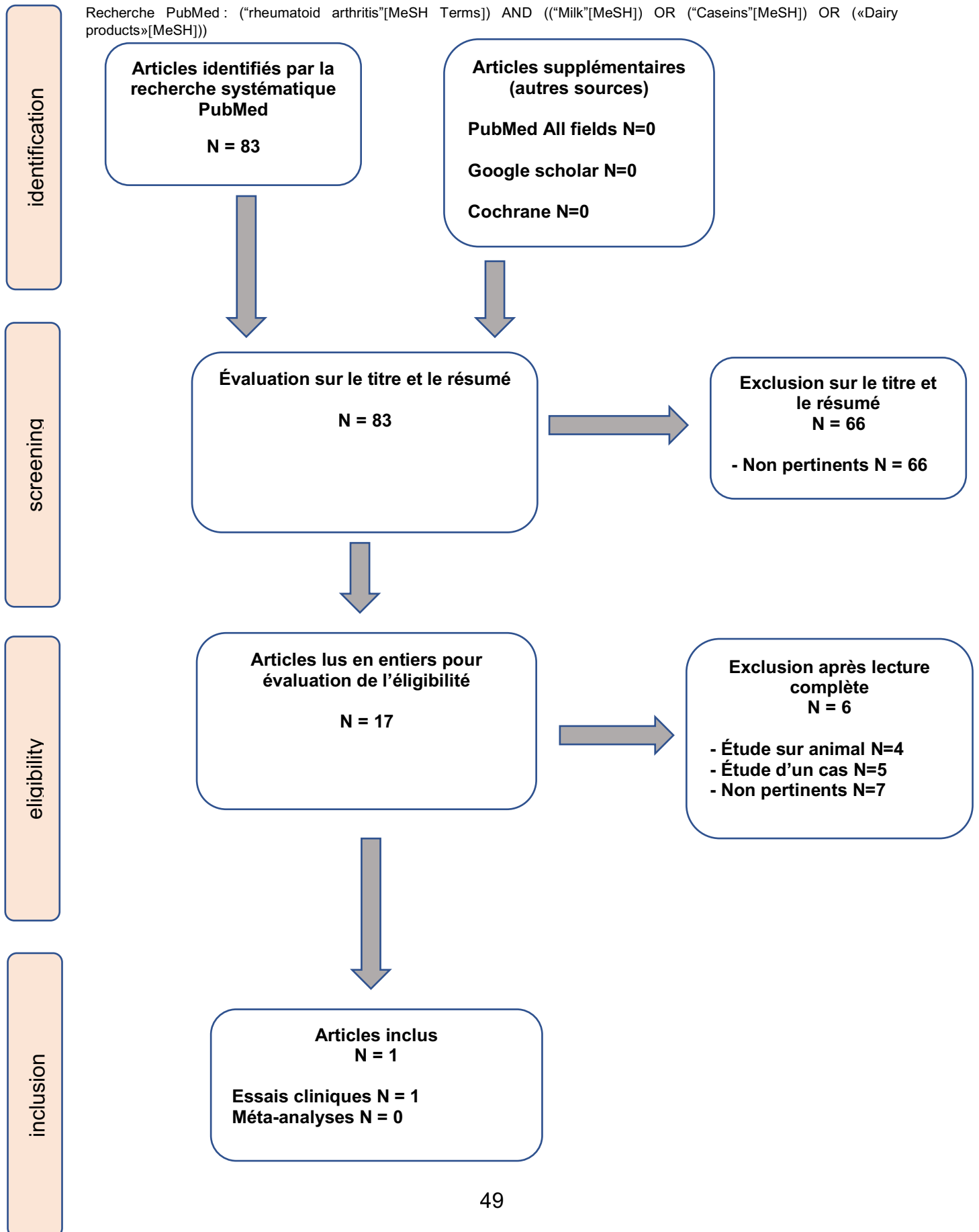
En 1998, *Nenonen T. et Al.* (59) ont réalisé un essai contrôlé incluant 43 patients atteints de PR, pour tester un régime végétalien non cuit, appelé « nourriture vivante », pendant 3 mois. La plupart des patients du groupe intervention ont connu des améliorations subjectives concernant les douleurs, le gonflement articulaire, la raideur matinale et le ressenti général. Contrairement au groupe témoin, qui n'a connu aucun changement significatif. La différence entre les deux groupes était statistiquement significative pour les paramètres subjectifs ( $p < 0,03$ ). On ne retrouvait pas de différence significative pour les paramètres objectifs d'activité de la maladie (CRP, VS, indice de

Ritchie, HAQ, raideur matinale, EVA) entre les deux groupes. L'indice composite s'est amélioré d'au moins 20 % dans 2,9 variables chez les patients du groupe intervention, contre 2 variables dans le groupe témoin ( $p=0,059$ ). Dans le groupe régime, le nombre de patients avec 3 ( $p=0,025$ ) et 5 ( $p=0,05$ ) variables améliorées était plus important que dans le groupe témoin.

En 1986, *Sköldstam L. et Al.* (55) ont réalisé une étude sur les effets d'un jeûne de 7 à 10 jours suivi d'une période de régime végétalien de 4 mois chez des patients atteints de PR. Une période d'observation préalable de 2 à 5 mois sous régime normal était réalisée avant toute intervention, chez les 22 participants inclus, pour faire office de période « contrôle ». La perte de poids était significative à la fin de l'intervention (4,8 kg $\pm$ 0,7  $p<0,001$ ). Certains paramètres subjectifs étaient également significativement améliorés, comme l'EVA ( $p<0,025$ ), et l'amélioration fonctionnelle ( $p<0,05$ ). Ces deux paramètres étaient significativement améliorés par rapport à la période de contrôle ( $p<0,05$ ), ainsi, 60% des patients se sentaient mieux grâce au régime. Cependant, aucune amélioration sur les paramètres objectifs de l'activité de la maladie n'a été retrouvée (force de préhension, nombre d'articulations sensibles, VS, CRP ou fraction C3 du complément).

## V Régime sans produits laitiers

### A. Flow chart



## **B. Synthèse des études (Annexe 10)**

En 1992, un essai randomisé en double aveugle a été réalisé par *Van de Laar J. et Al.* (60), pour tester l'élimination des allergènes du lait de l'alimentation dans une population de patients atteints de PR. Deux groupes de patients atteints de PR étaient soumis à une alimentation artificielle pendant 4 semaines d'intervention. Une alimentation sans aucun allergène était attribuée au premier groupe (n=38), une alimentation hypoallergénique, contenant juste les allergènes du lait et des colorants azoïques était attribuée au deuxième groupe (n=40). Les 4 semaines d'intervention étaient précédées d'une observation des groupes durant leur régime classique, et suivies de 4 semaines de réintégration de l'alimentation classique.

Dans les 2 groupes, certains paramètres subjectifs de l'activité de la maladie se sont améliorés significativement durant les 4 semaines de régime comparé au régime de base ( $p < 0,05$ ) : La raideur matinale, le nombre d'articulations douloureuses et enflées, l'évaluation globale du patient, l'indice de Ritchie, et l'EVA fatigue.

Aucun paramètre biologique ne s'est amélioré significativement dans les deux groupes. Lors des 4 semaines post-interventionnelles, durant lesquelles les patients ont retrouvé leurs anciennes habitudes alimentaires, les modifications des paramètres cliniques subjectifs se sont inversées (Figure 9). Cependant, seuls le nombre d'articulations sensibles et l'évaluation globale du patient ( $p < 0,05$ ) étaient significativement aggravés. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes de régime, hormis une différence de perte de poids (Tableau 6).

Puisque les effets de cette expérience ont été très variables entre les patients, 9 patients considérés comme « répondeurs » ont été comparés au reste des patients de



l'étude dans un deuxième temps. Ces patients bénéficiaient de minimum 20% d'amélioration sous régime, et 20% de détérioration au moment du retour à l'alimentation de base. 3 de ces patients appartenaient au groupe « hypoallergénique », et 6 au groupe « sans allergène ». Chez ces répondeurs, on retrouvait une amélioration significative durant la période intervention comparé aux 4 semaines post-interventionnelles ( $p < 0,05$ ) : du nombre d'articulations sensibles, de l'indice de Ritchie, de l'évaluation globale et du score de fatigue.

**Tableau 6** (60) :

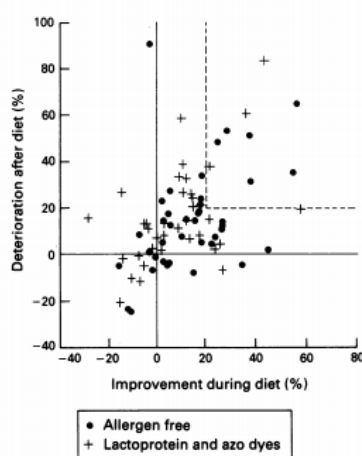
Parameter	Diet*			Rechallenge*		
	Allergen free (n=38)	p Value†	Hypoallergic (n=40)	Allergen free (n=38)	p Value	Hypoallergic (n=40)
Morning stiffness (min)	-23.4 (39.1)	NS	-27.3 (38.0)	+8.7 (34.7)	NS	+14.2 (27.7)
Tender joints	-3.2 (7.7)	NS	-4.1 (9.2)	+5.0 (8.5)	NS	+2.9 (7.3)
Swollen joints	-0.9 (3.0)	NS	-2.2 (3.3)	+0.7 (2.8)	NS	+1.1 (3.3)
Ritchie index	-1.9 (6.8)	NS	-2.0 (6.1)	+3.2 (6.8)	NS	+2.4 (5.7)
Grip strength left (mmHg)	+4.4 (7.1)	NS	+2.7 (7.2)	-4.7 (7.5)	NS	-1.6 (7.9)
Grip strength right (mmHg)	+2.5 (9.2)	NS	+0.8 (6.4)	-2.5 (10.2)	NS	-1.8 (8.0)
Walking time 30 feet (s)	-0.03 (2.0)	NS	-0.39 (2.6)	+0.3 (1.5)	NS	+0.46 (3.1)
Global assessment	+0.7 (1.3)	NS	+1.1 (1.3)	-1.1 (1.6)	NS	-0.9 (1.6)
Fatigue score	+0.7 (1.3)	NS	+1.1 (1.5)	-0.7 (1.2)	NS	-0.4 (1.2)
ESR‡ (mm/h)	+2.0 (10.9)	NS	+0.2 (6.9)	-1.3 (11.9)	NS	+1.6 (10.1)
CRP‡ (mg/l)	-1.7 (15.7)	NS	-5.5 (12.2)	+5.3 (27.2)	NS	+27.2 (131.7)
Body weight (kg)	-2.1 (1.4)	0.016	-3.2 (2.1)	+0.7 (1.1)	NS	1.2 (1.2)

\*Diet—patients received one of the two diets described in table 1; rechallenge—the patients returned to their usual diets.

†p Values were calculated with Mann-Whitney Wilcoxon rank tests.

‡ESR=erythrocyte sedimentation rate; CRP=C reactive protein.

**Figure 9** (60) :

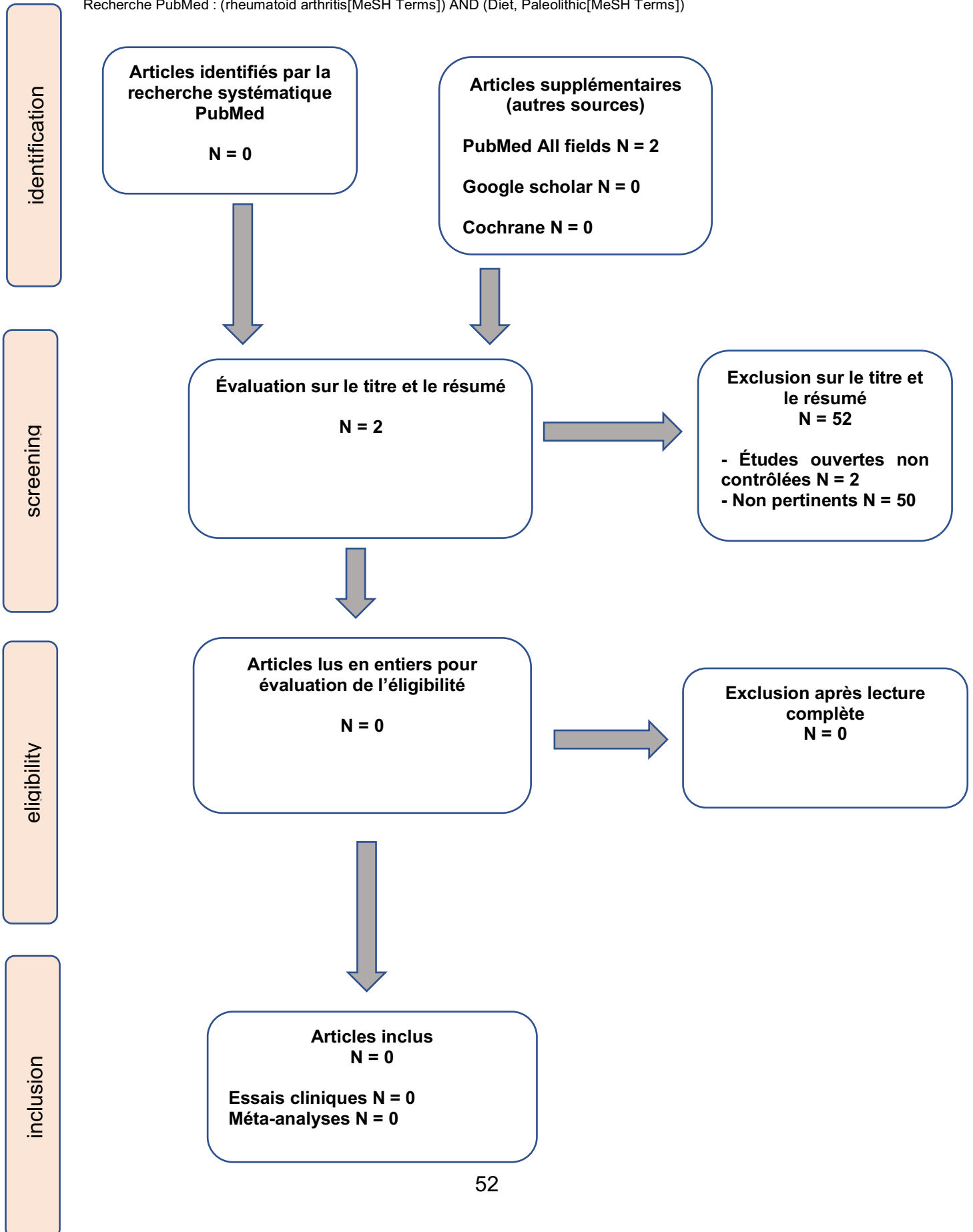


Percentage of overall changes during and after artificial feeding. The scatter indicates an overall improvement during diet v overall deterioration during rechallenge. Overall changes are calculated as average of percentage change in (morning stiffness + tender joints + swollen joints + Ritchie index + walking time + erythrocyte sedimentation rate + C reactive protein) and (bilateral grip strength + global assessment score + fatigue score). The dashed line encompasses the nine patients who seemed to show an unequivocal effect.

## VI Régime hypotoxique (dit du Docteur Seignalet)

### A. Flow chart

Recherche PubMed : (rheumatoid arthritis[MeSH Terms]) AND (Diet, Paleolithic[MeSH Terms])



## **B. Synthèse des études**

Aucun essai randomisé contrôlé évaluant l'effet d'un régime hypotoxique sur l'activité de la PR n'a été retrouvé dans cette analyse systématique de la littérature.

## DISCUSSION

Cette revue de la littérature analysait l'éventuel impact des régimes alimentaires sur l'activité clinico-biologique de la polyarthrite rhumatoïde. Une analyse systématique de la littérature publiée jusqu'au 16 avril 2020 a été réalisée sur les régimes riches en oméga 3, le régime méditerranéen, le jeûne suivi d'une période de régime lacto-végétarien, le régime végétalien avec ou sans gluten, le régime sans produits laitiers et le régime hypotoxique.

### I Discussion des résultats

#### A. Supplémentation en oméga-3

##### 1) Principaux résultats

En 2013, dans l'essai randomisé de *Proudman SM. et Al.*, on retrouvait significativement plus de répondeurs ACR en cas de supplémentation orale par 5,5 g/jour d'huile de poisson versus 0,4g /jour, chez des patients avec PR récente (<12 mois), après initiation d'une trithérapie par MTX, salazopyrine et hydroxychloroquine (44). Deux méta-analyses (1995 et de 2007), menés chez des patients avec une PR plus évoluée et déjà sous traitement de fond, retrouvaient des résultats similaires, avec un bénéfice apporté de l'huile de poisson sur l'EVA douleur du patient, le temps de déverrouillage matinal, le nombre d'articulations gonflées et douloureuses et la consommation d'AINS (61,62).

Dans l'étude de *Proudman* (44), le groupe « huile de poisson » était moins compliant que le groupe contrôle avec des apports moyens de 2482 ml contre 3248 ml ( $p=0.015$ , Mann-Whitney U test). Le double aveugle a été biaisé par une différence gustative ressentie par les patients entre la supplémentation et le contrôle, qui étaient différents

sur la concentration en huile de poisson quotidienne. L'apport moyen en acides gras oméga-3 EPA+DHA était de 3.7 g/jour dans le groupe *verum* et 0.36 g/jour dans le groupe contrôle. Malgré une compliance plus faible dans le groupe *verum*, les concentrations quotidiennes effectives restaient supérieures à 2,7g/jour, posologie qui serait, selon d'anciennes études, la dose minimale quotidienne d'huile de poisson nécessaire pour obtenir un effet anti-inflammatoire (63).

La méta-analyse de *Gioxari A. et Al.* de 2016 (45), mettait en évidence une amélioration de huit marqueurs d'activité de la PR, et une diminution du taux de leucotriènes B4 (LTB4) suite à une supplémentation en oméga-3. Cependant, aucune variation significative de la CRP ou du nombre d'articulations gonflées n'a été mise en évidence. La dose quotidienne d'oméga 3 étudiée variait entre 0,3 et 9,6 g selon les études. Presque tous les essais cliniques inclus utilisaient un placebo en comparateur (huile de maïs, de tournesol, de carthame ou de soja, paraffine, huile d'olive, de noix de coco ou de bourrache, amidon, capsules remplies d'air). Ces placebos ne sont pas toujours neutres, et certains auteurs leur attribuent des effets pro ou anti-inflammatoires pouvant biaiser les résultats. On notait une faible qualité globale des études. En effet, il manquait parfois des précisions sur la randomisation et le double aveugle. On retrouvait également un manque d'homogénéité à travers les études sur la population étudiée, sur l'évaluation clinique et biologique et sur le type d'oméga 3 utilisés.

Dans l'étude de *Rajaei E. et Al.* datant de 2016 (46), on retrouvait après 12 semaines de supplémentation en oméga3 une amélioration significative de nombreux paramètres d'activité de la maladie ( $p < 0,05$ ) et une diminution de la consommation

d'antalgiques chez les patients atteints d'une PR récente. Aucune donnée statistique sur la comparaison entre les deux groupes n'était présentée.

Dans l'étude de *Veselinovic M. et Al.*, en 2017 (47), on retrouvait après 3 mois, une diminution significative du DAS 28, du nombre d'articulations douloureuses et de l'EVA douleur dans les deux groupes sous supplémentation, comparativement au groupe témoin ( $p < 0,001$ ). Le fait que les patients du groupe contrôle n'aient bénéficié d'aucun placebo constitue une des faiblesses de cette étude.

Dans l'essai contrôlé randomisé en double aveugle et cross-over de *Dawczynski C. et Al.* en 2018 (48), on retrouvait une amélioration significative dans le groupe supplémenté en oméga-3 du nombre total d'articulations douloureuses et du nombre d'articulations douloureuses et gonflées. Aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux bras pour le DAS 28 total, la durée de dérouillage matinal, l'évaluation globale de la maladie ou la VS et la CRP. L'étude a inclus peu de patients, et bénéficie donc d'une faible puissance. De plus, le placebo utilisé (huile de tournesol) est précurseur de médiateurs pro-inflammatoire et maximise les bénéfices attribués à la supplémentation en oméga-3.

## 2) Autres effets bénéfiques rapportés des oméga-3

Durant les dernières décennies, des études sur la supplémentation en oméga-3 ont été menées sur d'autres nombreuses pathologies. Ainsi, les oméga-3 auraient un rôle thérapeutique adjuvant contre certains types de cancer, et pourraient améliorer l'efficacité et la tolérance des chimiothérapies (64). Une altération du rapport oméga-6/oméga-3 de 1:1 à 15-20:1 entrainerait une augmentation de production de

médiateurs pro-inflammatoires, propice au développement de maladies cardiovasculaires et de syndromes dépressifs (65). La supplémentation en oméga-3 diminue le taux de triglycérides sanguins, et entraîne une diminution de la résistance artérielle des patients atteints de PR, contribuant ainsi à la diminution du risque cardiovasculaire naturellement présent chez eux (45,47,66,67). L'étude VITAL (68) conclut à une absence d'effet bénéfique significatif des supplémentations en oméga-3 sur la santé cardio-vasculaire en prévention primaire. L'étude REDUCE-IT (69) montre un effet protecteur de la supplémentation chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Les études ont été menées sur des populations différentes, avec des doses différentes d'oméga-3, de qualités différentes. Il est donc difficile de les comparer.

### 3) Tolérance de la supplémentation en oméga-3

Un nombre croissant de recherches scientifiques montre la sécurité de ces substances naturelles (64). À noter que certains patients rapportent des nausées, une accélération du transit, et l'apparition d'une odeur de poisson dans leur haleine et leurs urines (70). Les oméga-3 sont par ailleurs connus pour augmenter le temps de saignement. Cet effet sur l'agrégation plaquettaire est cependant plus faible que celui qui est observé chez les individus traités par aspirine. Ainsi, une dose quotidienne d'oméga-3 inférieure à 5g/j n'entraîne pas de sur-risque hémorragique chez les patients, en dehors de tout trouble de la coagulation ou de traitement anticoagulant associés (71,72). Par ailleurs, l'effet anti-inflammatoire recherché des oméga-3 dans la PR pourrait, en contrepartie, entraîner chez certains patients une immunodépression indésirable (73,74). Au long cours, et en fonction de la qualité des compléments utilisés, on retrouve également une peroxydation lipidique (75–77), pouvant être à l'origine d'un vieillissement cellulaire accru, de certaines maladies neurodégénératives

(75), de dysfonctionnements thyroïdiens ou encore d'une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate (76). Ce phénomène dépend toutefois du statut antioxydant général du patient, donc de la qualité de son alimentation quotidienne. Ce point appuie l'importance d'optimiser le statut nutritionnel par l'alimentation avant toute démarche de supplémentation (76).

### Hypothèses physiopathologiques

La plausibilité biologique prêtée à la supplémentation en huile de poisson chez les patients atteints de PR confère principalement à la modification du profil phospholipidique cellulaire plasmatique, suivie par une cascade anti-inflammatoire, détaillée plus bas.

Il a été montré sur une population de souris que les oméga-3 pourraient également atténuer l'arthrite des patients atteints de PR en augmentant l'expression du gène FoxP3 et la différenciation des cellules T-régulatrices (anti-inflammatoires), réduisant ainsi la production d'IL17 (pro-inflammatoire) (77).

## **B. Régime méditerranéen**

### 1) Principaux résultats

Dans l'étude pilote de *McKellar et al* (49)., on retrouvait une amélioration significative de l'évaluation globale, de l'EVA douleur et de la raideur matinale au bout de 6 mois de régime méditerranéen. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence pour les autres paramètres étudiés (NAD, NAG, DAS 28, VS, CRP, IL-6). La plupart des résultats significatifs concernaient donc des mesures subjectives de l'activité de la maladie. On note dans cette étude un biais de randomisation puisque la répartition aléatoire entre intervention ou contrôle n'était pas possible. Par ailleurs l'étude n'a



inclus que des femmes vivant dans des zones socialement défavorisées, les résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à l'ensemble de la population.

Dans une autre étude, *Sköldstam et al.* (50) ont étudié l'efficacité d'un régime méditerranéen par rapport à un régime occidental ordinaire chez 51 patients suédois atteints de PR. A 12 semaines, on retrouvait une amélioration significative de plusieurs paramètres d'activité de la PR dans le groupe « régime méditerranéen » tels que les scores DAS, l'EVA douleur et la CRP. Aucune amélioration significative n'a été observée dans le groupe témoin. Les résultats ne peuvent cependant pas être généralisés car ils incluaient principalement des femmes, et le régime méditerranéen était ajusté sur le régime alimentaire suédois. À noter que des injections intra articulaires ont été réalisées durant l'étude, constituant une violation du protocole. Les auteurs signalent qu'elles ont eu lieu au début de l'étude chez trois patients du groupe témoin et un patient du groupe régime. Ils considèrent qu'elles ont eu un faible impact sur les résultats, et que s'il s'agissait malgré tout d'un facteur de confusion, il serait en défaveur de l'intervention (50).

Récemment, certaines données d'observation suggèrent que la consommation de poisson au moins 2 fois par semaine est associée à une diminution du DAS28-CRP (70,78).

## 2) Autres effets bénéfiques rapportés du régime méditerranéen

Vivre avec un régime méditerranéen au long cours pourrait améliorer la fonction physique, la qualité de vie et d'autres mesures des résultats de la maladie, tout en étant acceptable socialement et économiquement (49,50). De plus, ce régime limite les comorbidités cardiovasculaires liées à la PR. Bien que ce régime soit riche en

graisses, une perte de poids et une légère diminution de la pression artérielle systolique ont pu être observées (49,50,79). Le régime méditerranéen serait le meilleur modèle alimentaire en prévention primaire cardiovasculaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire dans la population générale. Le risque d'accidents cardiovasculaires (score composite de risque intégrant les infarctus, les AVC et les décès en résultant) serait réduit de 30 % environ, chez les patients qui suivent un régime méditerranéen pendant plusieurs années (durée médiane 4,8 ans) par rapport à une population témoin suivant un régime pauvre en graisses (79,80). Ce régime permettrait également de prévenir l'apparition de certains désordres cognitifs, comme la maladie d'Alzheimer, chez la personne âgée (81). Une grande étude cas-témoin réalisée en 2018 (82), a mis en évidence que le « score de régime méditerranéen » était inversement associé au risque de développer une PR séropositive chez les hommes. Une revue de la littérature réalisée la même année suggère également un rôle préventif du régime méditerranéen dans la PR (83).

### 3) Tolérance du régime méditerranéen

Nous n'avons pas relevé d'effets indésirables chez les patients ayant suivi un régime méditerranéen, ni de carence nutritionnelle. Il est non restrictif, comprend tous les groupes d'aliments et fournit tous les nutriments d'une manière facile à suivre (38).

### 4) Hypothèses physiopathologiques

Le régime méditerranéen permet une modification du profil lipidique plasmatique anti-inflammatoire, par le même mécanisme que celui de la supplémentation en oméga-3. Il permettrait également de diminuer le poids corporel, mais la corrélation avec l'amélioration de l'activité de la PR est discordante selon les essais (50,79). C'est

principalement l'augmentation du taux d'antioxydants par la consommation de fruits, de légumes et d'acides gras mono-insaturés (AGMI) comme les oméga-9 qui est évoquée pour expliquer l'impact de ce régime (84). Cela permettrait de moduler les processus inflammatoires (85). Par ailleurs, ce régime riche en graisses d'origine végétale et en fruits de mer, contient moins de graisses saturées issues de viandes et de produits laitiers que les régimes classiques occidentaux (86). Le rôle du régime méditerranéen dans la modification du microbiote intestinal n'est pas établi, même si théoriquement, il permet un apport plus important en fibres alimentaires (87).

### **C. Jeûne suivi d'un régime végétarien**

#### 1) Principaux résultats

Dans l'essai contrôlé randomisé de *Kjeldsen-Kragh J.* et al (52) publié en 1991, on pouvait relever une amélioration de certains paramètres d'activité de la PR, notamment du taux de CRP, après un jeûne suivi de 13 mois de régime lacto-végétarien. Le groupe contrôle montrait une amélioration de l'EVA douleur à 1 mois après séjour en maison de convalescence ( $p < 0,02$ ), mais aucun des autres paramètres d'évaluation ne s'est amélioré. Une analyse de covariance montrait que la perte de poids qui était plus importante dans le groupe régime, n'avait qu'un rôle limité dans les résultats. On peut noter un biais de sélection dans cette étude, avec des patients inclus non représentatifs de la population générale, étant volontaires pour un jeûne suivi d'un régime extrêmement restrictif au long cours. La plupart des patients avaient un attrait pour le groupe régime, ce qui suggère un effet placebo du régime végétarien et un effet nocebo du régime contrôle. En parallèle, une analyse des caractéristiques psychologiques des patients a été réalisée. Dans le groupe régime, les bons réponders revendiquaient une croyance moins importante dans les

traitements médicamenteux que les mauvais répondeurs. Cependant, le fait que ces améliorations aient été maintenues durant 13 mois de régime suggère que l'effet placebo n'est pas le seul effet en cause dans les résultats observés. De plus, un an plus tard, les mêmes auteurs montrent que ces améliorations sont toujours présentes chez les répondeurs au régime qui ont conservé de nouvelles habitudes alimentaires (53). Un taux d'abandon important a été enregistré, probablement du fait de la durée importante de l'intervention, avec au final seulement 34 patients (64%) qui ont terminé l'étude.

Dans l'essai contrôlé randomisé de *Sköldstam et Al.* (54) publié en 1979, on notait une amélioration des paramètres subjectifs chez la plupart des patients après le jeûne. Les paramètres objectifs d'inflammation se sont également améliorés chez un tiers des patients. Cela a permis une diminution intéressante de la consommation quotidienne d'AINS de certains patients. En accord avec des résultats retrouvés chez les rongeurs, il ne fait aucun doute que, l'inflammation et la douleur sont réduites chez les patients atteints de PR pendant la période de jeûne (51). Cette amélioration n'était cependant pas maintenue après 9 semaines de régime lacto-végétarien (54). Les auteurs évoquent une possible adaptation métabolique de l'organisme en cas de carence calorique qui modulerait la réponse inflammatoire. Ils n'excluent pas un effet bénéfique sur le microbiote intestinal des purgations réalisées pendant la période de régime. Le nombre très restreint de participants constitue une grande faiblesse de l'étude.

## 2) Autres effets bénéfiques rapportés du jeûne et du régime végétarien

La pratique régulière du jeûne intermittent par les patients obèses pour perdre du poids semble acceptable, et empêcherait le risque de malnutrition causée par la restriction

calorique chronique (88). Cependant, le jeûne transitoire sans modification au long cours du mode alimentaire, peut avoir un effet « yoyo » néfaste sur le poids.

Le jeûne suscite de nombreuses interrogations dans d'autres spécialités médicales. Des recherches sont actuellement en cours sur la possibilité d'utiliser le jeûne avec prudence, comme thérapie adjuvante chez les patients atteints de cancer (89). La vulnérabilité des cellules cancéreuses à la privation de nutriments et leur dépendance à l'égard de métabolites spécifiques sont des caractéristiques émergentes des tumeurs (90). Le jeûne modulerait l'autophagie, qui est une voie naturelle permettant le recyclage intracellulaire des macromolécules et des organites endommagés, de manière à assurer l'homéostasie cellulaire (89). D'après certains auteurs, le jeûne augmenterait la résistance à la chimiothérapie dans les cellules saines mais pas cancéreuses (90). Chez l'animal, on a montré que le jeûne aurait également des vertus pour le système nerveux, en améliorant la cognition, en freinant la neurodégénérescence, et en améliorant la récupération fonctionnelle après un AVC (91).

Les végétariens ont des niveaux de LDL-cholestérol, une pression artérielle et un IMC plus bas que la population générale, ce qui explique une diminution de l'incidence des accidents ischémiques cardiaques. Ils ont également moins d'accidents vasculaires cérébraux, moins de diabètes de type 2 et une diminution de l'incidence de certains cancers (92).

### 3) Tolérance du jeûne et du régime végétarien

Il existe peu d'études concernant la sécurité du jeûne à visée thérapeutique. Cependant, aucun cas de « syndrome de réalimentation » n'a été observé avec le

jeûne thérapeutique à court terme réalisés sous supervision médicale (93). Actuellement, les effets indésirables graves du jeûne sont liés aux interactions médicamenteuses (diurétiques, AVK). Les effets indésirables mineurs du jeûne (10 à 20% des patients), sont temporaires et présents surtout au début. Ils sembleraient insignifiants au regard de la chronicité de la PR (54). Il s'agit de céphalées, de dorsalgies ou de sensations vertigineuses dues à des variations de la tension artérielle (94). Même si la perte de réserve protéique semble préoccupante, les preuves existantes disponibles ont montré que le jeûne supervisé est une approche sûre ne conduisant pas à une perte significative de protéines pertinentes (94). Malgré tout, les contre-indications au jeûne existent et sont à rechercher impérativement. Le jeûne est notamment contre-indiqué en cas de cachexie, d'anorexie mentale, d'hyperthyroïdie décompensée, d'insuffisance cérébro-vasculaire avancée, de démence, d'insuffisance hépatique ou rénale avancée, et chez la femme enceinte ou allaitante (93).

Les effets bénéfiques du régime végétarien semblent l'emporter sur les effets indésirables. Il faudra toutefois vérifier l'absence d'apparition d'hyperhomocystéinémie, de carence protéique, ou d'anémie (95). Le régime végétarien bien contrôlé, en l'absence de déviance extrême, n'apporterait pas de risque de carence nutritionnelle pour les vitamines B12 et D, le calcium, le fer, le zinc et les acides gras oméga-3 (92,95). Les apports en oméga-3  $\alpha$ -linoléique (ALA) sont similaires chez les patients végétariens et dans la population générale (96). L'ALA est convertie de manière endogène en EPA et en DHA, selon un processus lent, dépendant de la génétique, du sexe et de l'âge. Il faut garder à l'esprit que les patients qui suivent un régime végétarien se privent d'une source directe majeure d'EPA et de DHA par l'absence de consommation de poisson. Les sources d'ALA (précurseur

d'EPA et DHA) sont représentées notamment par l'huile de graines de lin et l'huile de noix, doivent être apportés en quantités suffisantes chez les patients végétariens si aucune source directe d'EPA et de DHA n'est consommée (97).

#### 4) Hypothèses physiopathologiques

Chez l'homme, un jeûne délibéré entrepris de 3 à 7 jours, est connu pour induire une suppression immunitaire avec une diminution significative des taux sériques d'IL-6, corrélée à une amélioration de l'activité de la PR (98–101). Les résultats d'une étude de 2001 suggèrent une augmentation des concentrations nocturnes de cortisol après 3 jours de jeûne chez les patients atteints de PR non traités auparavant par des glucocorticoïdes (augmentation de 170% à 260% de la cortisolémie de 04h00 du matin) (102). Cela aurait un effet bénéfique sur les paramètres d'activité de la PR, grâce à une action anti-inflammatoire du cortisol endogène.

Le jeûne aurait également un effet positif sur le microbiote intestinal (MI), et diminuerait la porosité intestinale (103). Pour autant, le lien avec une amélioration de l'activité de la maladie est n'est pas montré de manière constante dans les études (101,104).

À l'arrêt du jeûne, si aucune précaution alimentaire n'a été prise, une rechute clinique est systématiquement observée (105). Le fait que l'amélioration clinique puisse être maintenue dans le temps, grâce à un régime lacto-végétarien individualisé faisant suite à la période de jeûne, suggère éventuellement un rôle des intolérances alimentaires dans le processus inflammatoire de la PR (52). Par ailleurs, le régime lacto-végétarien est riche en antioxydants et en graisses végétales. Il limite également la consommation de graisses saturées. Cette alimentation permettrait d'améliorer le profil phospholipidique sérique avec un impact bénéfique sur les maladies inflammatoires (86,106). Le régime lacto-végétarien entraîne naturellement une perte de poids, et une

sensibilité accrue à l'insuline, grâce à une teneur élevée en fibres et à un faible indice glycémique (107). Cependant, la réduction du poids ne semble expliquer que partiellement les effets du jeûne suivi du régime lacto-végétarien (52,101).

Les facteurs psychobiologiques ne semblent pas expliquer à eux-seuls les bénéfices qu'apportent le jeûne suivi d'un régime végétarien aux patients atteints de PR (101).

Les marqueurs de stress associés à l'inflammation (oxydation des protéines et des lipides) seraient significativement réduits en réponse au jeûne intermittent (108). Cette pratique a également entraîné une réduction significative du TNF $\alpha$  sérique chez les patients asthmatiques pendant une période de 2 mois (109).

#### **D. Régime végétalien +/- sans gluten**

##### **1) Principaux résultats**

Dans leur essai contrôlé randomisé de 2001, *Hafström I. et Al.* (57) montraient un possible effet bénéfique à long terme (1 an) d'un régime végétalien sans gluten sur les signes et les symptômes de la PR. Ces résultats se vérifiaient aussi bien en ITT qu'en *per protocole*, ce qui reflète davantage la réalité. Aucune information préalable sur les régimes étudiés n'était donnée aux patients, pour se rapprocher de l'aveugle. Cela a probablement contribué à un taux d'abandon important du régime végétalien avant les 12 mois prévus initialement. En effet seulement 24 patients du groupe « végétalien sans gluten » (57,9%) ont terminé au moins 9 mois de l'étude. On notait chez les répondeurs à ce régime, une diminution du taux d'IgG anti-gliadine et anti- $\beta$ -lactoglobuline. Les auteurs relevaient un possible effet positif du régime végétalien par diminution de la production d'IgG et par diminution de la réponse immunitaire en réaction aux antigènes exogènes alimentaires.

Dans une analyse complémentaire des données par *Elkan C. et Al.* (58) en 2008, on



retrouvait une amélioration significative du DAS 28 et de la CRP suite à une an de régime végétalien sans gluten. On notait également une diminution du cholestérol total, des LDL et du rapport LDL / HDL, alors que les taux de triglycérides et de HDL cholestérol ne variaient pas de façon significative.

Dans un essai contrôlé de 1998 de *Nenonen T. et Al. (59)*, on notait après un régime végétalien non cuit une amélioration significative de paramètres subjectifs d'activité de la PR. Aucune différence significative n'était retrouvée concernant les paramètres objectifs (VS, CRP) comparativement au groupe contrôle.

*Sköldstam L. et Al. (55)*, en 1986, ont montré sous régime végétalien une amélioration de paramètres subjectifs mais aucun paramètre objectif (force de préhension, nombre d'articulations sensibles, VS, CRP, fraction C3 du complément) ne variait de façon significative.

## 2) Autres effets bénéfiques rapportés des régimes végétalien et sans gluten

Le régime végétalien est souvent utilisé à des fins écologiques et éthiques (110). Il apporterait également certains bénéfices nutritionnels, et pourrait être efficace pour d'autres pathologies chroniques, notamment cardiovasculaires. Ainsi, le risque de développer ou de mourir d'une cardiopathie ischémique serait 25% plus faible que dans la population générale (105,111). Il aurait également un effet préventif sur la survenue du diabète de type 2, en augmentant la sensibilité à l'insuline (112). Certains patients utilisent ce régime pour maigrir, avec a priori une meilleure efficacité qu'avec le régime végétarien (113). Le régime végétalien pourrait diminuer de 15 % le risque de développer un cancer (111).

Aujourd'hui, le régime sans gluten trouve son unique indication dans la maladie cœliaque (114). Toutefois, depuis quelques années on parle de sensibilité au gluten non cœliaque. Cela concerne des patients qui éprouvent un certain nombre de symptômes en réponse à l'ingestion de gluten, sans preuve histologique ou sérologique de maladie cœliaque. Les symptômes vont de désordres gastro-intestinaux, à de la fatigue, des céphalées, des troubles cognitifs ou même des troubles de l'humeur (115). Le sérum de ces individus a pu être analysé dans une étude en 2016. Des différences significatives ont été retrouvées avec le reste de la population, révélant un état d'activation immunitaire systémique en conjonction avec un épithélium intestinal compromis (116).

### 3) Tolérance des régimes végétalien et sans gluten

Le régime végétalien expose à un risque de carence en vitamine B12, potentiellement à l'origine d'une sclérose combinée de la moelle, et d'une anémie sévère. Les recommandations diététiques comprennent une supplémentation quotidienne de 5 mg/j de vitamine B12. L'absence de consommation de produits laitiers doit nous amener à sensibiliser les patients sur leurs apports en calcium (117,118). Dans une étude allemande en 2004, l'apport moyen en fer semblait supérieur au niveau recommandé chez 75 femmes végétaliennes. Malgré cela, 40% d'entre elles étaient considérées comme carencées en fer (119). Pour certains auteurs, c'est un mode alimentaire apparemment sans risque (120). Un régime végétalien basé sur des aliments végétaux non raffinés, fournirait des quantités adéquates de calories, de protéines, de graisses, de vitamines et de minéraux (121). À noter une intolérance digestive de ce régime chez certaines personnes en réaction à l'apport massif en fibres (120).

D'après une étude américaine datant de 2017 (122), l'éviction du gluten à long terme empêcherait la consommation de céréales complètes, ayant un rôle dans la protection cardiovasculaire.

#### 4) Hypothèses physiopathologiques

Le régime végétalien est naturellement riche en graisses d'origine végétale et en antioxydants. De plus, il est exempt de graisses saturées d'origine animale (86). Cela pourrait expliquer l'amélioration des symptômes de la PR en régulant à la hausse les marqueurs anti-inflammatoires, et à la baisse les adipokines pro-inflammatoires (123). Le régime végétalien induit une diminution du taux de cholestérol total, du taux de LDL-cholestérol et du rapport LDL/HDL cholestérol. Il permet également une augmentation des niveaux d'anticorps naturels des sous-classes d'IgM contre la phosphorylcholine. Cela en fait un régime possiblement athéroprotecteur et anti-inflammatoire (58).

Le régime végétalien entraîne une perte de poids, et une sensibilité accrue à l'insuline, grâce à une teneur élevée en fibres et à un faible indice glycémique (107).

Par ailleurs, le régime végétalien pourrait trouver son efficacité chez certains patients intolérants en éliminant les principaux allergènes déclencheurs de l'inflammation (107).

Un régime végétalien d'un an a permis des changements dans la composition du microbiote intestinal (MI) chez les patients atteints de PR (124). Ce régime réduirait l'abondance relative des entérobactéries et de la lipocaline-2 fécale (marqueur d'inflammation intestinale) (125). Au contraire, il augmenterait le nombre de lactobacilles fécaux, connus pour réguler le nombre des autres bactéries de la flore intestinale (59,124,126).

Un régime végétalien sans gluten d'un an chez les patients atteints de PR induit une réduction du taux de LDL-cholestérol-oxydé, uniquement chez les répondeurs au régime (58). Le LDL-oxydé favorise l'activation immunitaire notamment par le facteur d'activation plaquettaire (FAP), et par l'activation des cellules T pro-inflammatoires. Il est intéressant de noter que le LDL-oxydé est présent dans certaines cellules de la synovie des patients atteints de PR.

Dans la maladie cœliaque, l'activation anormale du système immunitaire contre le gluten entraîne une destruction des villosités intestinales et une augmentation de la perméabilité intestinale (127,128). Associé à une prédisposition génétique et à une réponse immunologique altérée, cela pourrait entraîner une réponse immunitaire systémique dirigée contre des sites éloignés de l'intestin. Aujourd'hui, la maladie cœliaque est davantage considérée comme un trouble systémique à médiation immunitaire qu'une entéropathie médiée par le gluten. De nombreux loci génétiques de sensibilité de la maladie cœliaque sont partagés avec ceux de la PR, suggérant des mécanismes immunologiques et auto-immuns partagés (127,128). Il existe des études qui traitent de cas de maladie cœliaque associées à la PR chez certains patients (129,130). Cependant, le rôle réel que joue le gluten lui-même dans la PR n'est pas connu, car le régime sans gluten n'a pas été étudié isolément dans la PR. Jusqu'à présent, il est démontré qu'un régime végétalien sans gluten pendant un an réduit de manière significative l'activité de la maladie et les niveaux d'anticorps anti- $\beta$ -lactoglobuline et anti-gliadine chez les patients atteints de PR (57,58,131).

À noter que les effets positifs observés par certains patients qui suivent un régime sans gluten dans la population générale, seraient potentiellement confondus avec une réduction de consommation de sucres raffinés (132).

## **E. Régime sans produits laitiers**

### 1) Principaux résultats

Dans l'essai randomisé en double aveugle de *Van de Laar J. et Al.* (60), on retrouvait une amélioration significative de plusieurs paramètres subjectifs d'activité de la PR durant les 4 semaines de régime dans les deux groupes (régime hypoallergénique avec ou sans protéines de lait). Aucun paramètre biologique ne s'est amélioré significativement dans un des deux groupes. Aucune différence significative entre les deux groupes de régime n'a été retrouvée, hormis une différence de perte de poids.

Les deux alimentations artificielles utilisées, d'aspect et de goût presque identiques, différaient sur la présence ou non d'allergène du lait et de colorants azoïques. Cela a permis l'utilisation d'un double aveugle, qui était une des forces de cette étude.

A noter que le régime contrôle supprimait déjà un grand nombre d'allergènes alimentaires. La courte durée de l'étude était une de ses faiblesses, avec seulement 4 semaines de régime. Les auteurs la justifiaient par une difficulté à maintenir plus longtemps une alimentation exclusivement artificielle, même si elle était équilibrée, pour des raisons évidentes de frustration chez les patients due à l'absence de plaisir gustatif. Les effets de cette expérience ont été très variables entre les patients, et seuls 9% ont été considérés comme « répondeurs » à ce type de régime. Étant donné que seuls les paramètres subjectifs d'activité de la maladie ont changé de manière significative, un effet placebo doit être sérieusement pris en considération. La plupart des patients ont perdu poids pendant la période de régime, malgré une adaptation individuelle de la quantité de nourriture à la prise alimentaire antérieure. Ces pertes de poids corporel n'étaient cependant pas associées à l'amélioration des paramètres d'activité de la maladie. La modification de la flore bactérienne intestinale sous alimentation artificielle pourrait en partie expliquer l'amélioration des critères d'activité

subjectifs de la maladie, mais les variations du microbiote intestinal sous les différents régimes n'ont pas été étudiés.

*Parke et Hughes* (136) ont montré dans une étude de cas la rémission durable d'une PR lorsque le lait et le fromage ont été éliminés de l'alimentation. Le régime sans produits laitiers semble alors être bénéfique, de manière vérifiable et reproductible. La prévalence des patients répondeurs à ce type de manipulations alimentaires est estimée faible (<10% des patients) (137).

## 2) Autres effets bénéfiques rapportés du régime sans produits laitiers

Le régime sans produits laitiers trouve une indication formelle dans l'allergie aux protéines de lait de vache, rencontrée chez 2 à 3% des nourrissons (138).

Le régime sans lait peut aussi soulager ponctuellement les individus dit « intolérants au lactose », qui adopteront généralement un régime simplement limité en produits laitiers (139). L'intolérance est secondaire à une baisse d'activité de la lactase, une enzyme de l'intestin grêle qui permet la digestion du lactose, un sucre contenu dans le lait. Le lactose fermente alors en excès dans le MI, ayant pour conséquence des signes cliniques comme des douleurs abdominales, des ballonnements, des flatulences ou une diarrhée (140). La réduction de l'activité de la lactase serait génétiquement programmée à l'âge adulte, et concernerait approximativement 40% des adultes français (17% dans le Nord, 65% dans le Sud) (141).

## 3) Tolérance du régime sans produits laitiers

Le régime sans produits laitiers entraîne un risque de carence en calcium. En cas d'éviction totale, il faut s'assurer d'un apport calcique suffisant chez les patients (900

mg à 1200 mg par jour chez l'adulte), grâce au questionnaire Fardellone GRIO (120,142). Il existe d'autres sources d'apports calciques (poissons et fruits de mer, algues, eaux calciques, légumes, fruits à coques, légumes secs, herbes aromatiques...). Ces produits sont moins riches en calcium que les produits laitiers, et doivent être consommés en quantités suffisantes durant un régime sans produits laitiers (121,143). Il convient en effet de garder à l'esprit que la PR est un facteur de risque d'ostéoporose à part entière, qui pourrait être majoré par une carence en calcium (144).

#### 4) Hypothèses physiopathologiques

Des lésions synoviales de type rhumatoïde précoce ont été détectées de manière cohérente chez 36% de lapins anglais nourris au lait de vache pendant 12 semaines (145). Indépendamment des lésions, une augmentation du pourcentage et du nombre total de cellules T et de cellules nucléées a été trouvée dans le liquide synovial des animaux buveurs de lait. Les lésions pourraient être induites par des dépôts de complexes immuns dans les articulations atteintes. Ces lapins produisaient des titres élevés d'anticorps dirigés contre les antigènes du lait ( $\beta$ -lactoglobuline et caséine) (146). Une altération de la flore intestinale permettant la prolifération de bactéries arthritogènes pourrait également y avoir un rôle (145). Il a été montré que la gravité des lésions variait en fonction de la race des lapins, suggérant une influence génétique (147).

### **F. Régime hypotoxique**

#### 1) Principaux résultats

Aucun essai randomisé contrôlé évaluant l'effet du régime hypotoxique sur l'activité de

la PR n'a été retrouvé dans cette revue systématique de la littérature. Dans une enquête française de 2002 menée sur 112 patients atteints de PR, le régime du Docteur Seignalet était pourtant le régime le plus souvent cité par les patients (145). L'absence de donnée analytique contraste avec le grand nombre de témoignages positifs en faveur de ce régime (146,147). Il a notamment fait l'objet d'un livre dont les principes sont repris sur un site Internet. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à l'éventuel rationnel scientifique du régime hypotoxique.

Deux études ouvertes non contrôlées publiées par Jean Seignalet sont disponibles dans la littérature sur le sujet. La première, publiée en 1989 (148), était une étude préliminaire sur 24 patients atteints de PR. On notait une amélioration globale de la maladie suite au régime, mais sans données précises sur les paramètres améliorés, ni sur la durée du régime ou sur les traitements associés. La deuxième étude publiée en 1992 (149), analysait l'amélioration de paramètres d'activité de la PR après un jeûne suivi d'un régime végétalien. On ne retrouvait pas d'efficacité sur les marqueurs de l'inflammation ni sur les signes cliniques de la PR. L'association Jean Seignalet® rapporte, chez 297 patients PR suivant le régime, une rémission complète chez 127 patients (42,8%) et une amélioration nette chez 100 patients (33,8%). Elle signale seulement 52 patients (17,5%) en échec et chez qui on note une amélioration inférieure à 50% sous régime. Ces chiffres prometteurs sont accessibles sur le site officiel du régime Seignalet (36), sans explication sur la provenance des données ni sur les plans statistique ou méthodologique. Selon les données de ce site, l'espoir d'amélioration de l'activité du rhumatisme rapporté serait d'au moins 50% chez 82% des patients suivant le régime (Annexe 11), ce qui peut suggérer un effet bénéfique miraculeux du régime Seignalet sur l'activité de la PR, et fortement influencer les patients.



## 2) Autres effets bénéfiques rapportés du régime hypotoxique

Le Dr Seignalet utilise les termes alimentation « hypotoxique », « ancestrale » ou « originelle » pour qualifier ce régime. D'après lui, il serait bénéfique pour les patients atteints de maladies (35) :

- Auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, sclérose en plaques, maladie cœliaque...
- Liées à un « encrassage cellulaire » : cancer, acné, fibromyalgie, arthrose, migraine, psychose maniacodépressive, dépression nerveuse, diabète de type 2, spasmophilie...
- « D'élimination » : psoriasis, urticaire, bronchite chronique, asthme, colite...

## 3) Tolérance du régime hypotoxique

Le régime Seignalet préconise la cuisson douce (basse température, à la vapeur notamment), voire l'alimentation crue lorsque cela est possible. Les risques de toxoinfection alimentaire et de parasitoses digestives rapportés sont principalement liés à la consommation de viandes et poissons crus (150,151). Ils sont d'autant plus à considérer chez la femme enceinte, exposée aux risques de listériose et de toxoplasmose (152). Ce régime n'est pas recommandé aux personnes âgées, aux femmes enceintes ou allaitantes devant ces risques d'intoxication et d'éventuelles carences. L'absence de produits laitiers doit encourager la vérification des apports calciques, comme vu précédemment dans le régime sans produits laitiers (117).

#### 4) Hypothèses physiopathologiques

Pour expliquer les bienfaits de son régime dans les pathologies inflammatoires, le Docteur Seignalet expose une théorie traitant de liens complexes entre la porosité intestinale, le MI, le système immunitaire et l'alimentation moderne. D'après lui, un certain nombre de « maladies de civilisation » comme la PR, seraient la conséquence d'une incompatibilité entre le patrimoine enzymatique digestif humain et l'alimentation moderne (35). Cette incompatibilité « enzymes-alimentation » entraînerait une accumulation de particules non assimilables dans la lumière intestinale à la place des nutriments. Cela provoquerait une dysbiose, et une augmentation de la perméabilité intestinale. Les aliments les plus en cause sont les céréales issues de l'agriculture intensive (en particulier le blé), les produits laitiers, les œufs et les aliments exotiques (153,154). Même s'il existe effectivement de plus en plus de preuves expérimentales d'un lien complexe entre les micronutriments, l'immunité intestinale et systémique, le microbiote intestinal et les maladies inflammatoires (155), aucune étude contrôlée n'est disponible à ce jour pour démontrer les éventuels effets du régime du Docteur Seignalet sur l'activité de la PR.

## **II Qualité globale des essais inclus**

### **A. La méthode**

Globalement, les essais inclus dans notre étude ont un faible niveau de preuve scientifique. Comparativement aux essais randomisés contrôlés en double aveugle d'intervention thérapeutique médicamenteuse, les études évaluant un régime alimentaire ont des défauts méthodologiques inhérents à la nature de leur intervention. En effet, le double aveugle n'est pas possible pour tester les régimes, car aucun placebo n'est envisageable. L'effet placebo ne peut alors pas être neutralisé (41,49,50,105). Par ailleurs, le traitement de fond maintenu tout au long des études, apparaît comme un facteur de confusion sur l'efficacité de l'intervention alimentaire. Dans un protocole expérimental, il est cependant contraire à l'éthique d'imaginer traiter des patients atteints de PR par régime alimentaire exclusif sans traitements médicamenteux associés. On rappelle en effet les risques accrus d'apparition de lésions articulaires structurales irréversibles auquel ils seraient exposés (59).

Une des faiblesses de ces études réside également dans leur faible puissance, due à un nombre restreint de participants. Le recrutement est cependant difficile dans ce type d'étude, car l'intervention demande des changements de mode de vie potentiellement difficiles à maintenir dans le temps (41). Cela explique le taux d'abandon généralement élevé observé dans les études (85). La tolérance des régimes était également à l'origine de certains abandons. On notait ainsi des abandons liés aux odeurs corporelles de poissons dans une étude sur la supplémentation en oméga-3 (156), et des abandons pour troubles de transit dans une étude sur le régime végétalien sans gluten (59). L'observance est par ailleurs difficile à contrôler, et la conformité ne peut être garantie. Ce biais potentiel a pu cependant être atténué dans certaines études par l'intervention régulière de diététiciens (50,54).

Certaines études n'étaient pas randomisées, notamment parce que les patients étaient une majorité à souhaiter choisir leur régime. Leur voix a été écoutée pour limiter le taux d'abandon (104). Cela a pu entraîner un biais d'attrition.

Le taux d'abandon important a probablement conduit certaines études à présenter leurs résultats sur les patients retenus et non en ITT. Cela ne reflète pas la réalité, et demeure source de biais (38).

Les régimes ont souvent été testés sur des périodes d'intervention trop courtes, ne permettant pas de connaître les effets d'un régime adopté à long terme. Les essais en plus d'être de petite taille étaient majoritairement monocentriques, ne permettant pas d'extrapoler les résultats mis en évidence à l'ensemble de la population (85).

## **B. Les résultats**

Beaucoup d'études ont montré une amélioration sur des éléments subjectifs de la maladie, sans preuve sur les caractéristiques plus objectives de la PR active tels que les marqueurs biologiques ou radiographiques (38,60). À nouveau, cela ne permet pas d'éliminer la seule implication de l'effet placebo pour de nombreux régimes. Cependant, la différence des résultats entre régime lacto-végétarien et témoins est maintenue dans le temps jusqu'au 13<sup>ème</sup> mois, même pour les variables biologiques, ou cliniques objectives (52).

On retrouvait souvent des résultats discordants, en comparant des études qui étudiaient la même intervention. Selon les études, nous avons relevé des méthodes de mesure différentes pour certains paramètres. C'est l'hypothèse faite pour les différences de résultats sur la CRP des patients ayant reçu une supplémentation en

$\Omega 3$  (45–47). Il existe également une hétérogénéité des interventions, ne permettant pas de retrouver les mêmes résultats. Ainsi, la dose d'oméga-3 nécessaire à l'amélioration des paramètres d'activité varie entre 2,7 et 4g/j selon les études et les paramètres mesurés (45).

Certaines études incluses ne mettaient pas en avant leurs résultats statistiques dans des tableaux ou ne donnaient pas les intervalles de confiance de leurs résultats. Cela ne permettait pas de comparer les données entre elles, ni d'évaluer leur pertinence (46,55,57).

### **C. Les patients**

On retrouve un biais de sélection inhérent aux études interventionnelles touchant au mode de vie et notamment au régime alimentaire. En effet, ces études sélectionnent souvent une catégorie particulière de patients volontaires et motivés par les interventions diététiques, non représentatifs de la population générale de patients atteints de PR (45,49,52). Les patients ayant participé à un essai clinique testant les effets du jeûne suivi d'un régime végétarien (52), ont été comparé sur des paramètres psychologiques à des sujets PR contrôles. Leur croyance en la thérapeutique médicamenteuse classique était significativement plus faible, avec une croyance dans la médecine alternative significativement plus importante. Les réponders au régime végétarien avaient une croyance significativement plus faible dans la médecine conventionnelle que les non réponders (157).

Certaines études n'ont par ailleurs inclus que des femmes (49), ne permettant pas de généraliser les résultats à l'ensemble de la population PR.

### **III Alimentation et PR : Plausibilité physiopathologique**

Plusieurs hypothèses, déjà partiellement abordées, sont avancées pour expliquer le lien potentiel entre l'alimentation et l'amélioration de l'activité de la PR. Le rapport logique entre ces différents processus n'est pas encore parfaitement compris. Il est probable que les mécanismes en cause ne soient pas systématiquement identiques chez tous les patients atteints de PR qui entament un régime alimentaire. Nous tenterons ici de préciser les principaux mécanismes physiopathologiques, au regard des connaissances scientifiques actuelles.

#### **A. Modification du profil lipidique plasmatique**

Nos cellules sont protégées par une membrane composée d'acides gras. Les profils d'acides gras des membranes érythrocytaires reflètent la consommation des aliments gras pendant 120 jours (durée de vie des globules rouges) (48) et sont altérés dans l'inflammation chronique. On retrouve aussi dans certaines études, un effet de l'alimentation sur la structure et sur la fluidité membranaire des globules rouges, ayant un effet sur le risque cardio-vasculaire (48).

Un régime méditerranéen pauvre en acide arachidonique (AA), et/ou une supplémentation en oméga-3, permettrait d'augmenter le taux d'acide docosahexaénoïque (DHA) et d'acide éicosapentaénoïque (EPA) dans la composition des phospholipides membranaires (158). Ce phénomène inhibe la production de médiateurs lipidiques pro-inflammatoires (prostaglandines-E2, leucotriènes-B4 (LTB4)), et les médiateurs peptidiques de l'inflammation (TNF-alpha et interleukine-1b) (44–47, 156). Le LTB4 joue un rôle crucial dans la PR en provoquant la plupart des symptômes par l'initiation, la coordination et l'amplification de la réponse

inflammatoire. Des taux élevés de LTB4 sont retrouvés dans le liquide synovial des articulations malades (159,160). Par ailleurs, les oméga-3 soutiennent la synthèse *in vivo* de médiateurs de résolution de l'inflammation à partir de l'EPA et du DHA (protectines, résolvines, marésines, lipoxines) (44,47,156,161). Ces médiateurs initient des signaux anti-inflammatoires en agissant sur des récepteurs spécifiques couplés aux protéines G (162). Certaines résolvines peuvent avoir des actions directement protectrices du cartilage dans l'arthrite inflammatoire (163). L'acide arachidonique (AA) des phospholipides, provenant des oméga-6 alimentaires, produit l'action inverse de celle des oméga-3 (EPA et DHA). Le rapport AA/EPA détermine donc le degré d'inflammation (47).

## **B. Intolérances alimentaires**

Certains patients signalent l'aggravation ressentie de leur rhumatisme inflammatoire après consommation d'aliments qu'ils ont eux-mêmes identifiés (164). La charge antigénique et la sensibilité à certains aliments spécifiques pourraient contribuer à la fois à l'apparition et à la gravité de la PR (165). Les mastocytes, activés en réponse à des antigènes étrangers dans un processus médié par l'IgE, sont présents en nombre dans les tissus synoviaux des patients atteints de PR (166). Des anticorps à réactivité croisée contre divers aliments se trouvent dans l'intestin grêle des personnes atteintes de PR à des taux plus élevés que chez les individus en bonne santé (167). Il a été démontré que la mise en place d'un régime élémentaire chez des patients atteints de PR (régime éliminant les protéines antigéniques) serait aussi efficace que 15 mg/j de prednisolone *per os* sur une période de 2 semaines. Les effets disparaissent à l'arrêt du régime (165). Aucun aliment particulier n'a pu être incriminé comme facteur de détérioration de la maladie pour l'ensemble des patients atteints de PR. Une

intolérance alimentaire pourrait être partiellement impliquée chez certains patients (5% minimum), qui seraient répondeurs à un régime d'élimination (53). Les répondeurs semblent avoir en commun des antécédents familiaux d'atopie. Cela pourrait en partie expliquer l'efficacité du régime végétalien sur l'activité de la PR, puisqu'il élimine une grande partie des allergènes alimentaires potentiels déclencheurs d'inflammation (123). Les aliments déclencheurs semblent souvent propres à chaque individu, ce qui rend le défi des études difficile (168).

### **C. Microbiote intestinal**

Le microbiote intestinal (MI) humain est aujourd'hui perçu comme un « organe caché », ayant des fonctions physiologiques fondamentales. Il est constitué de  $10^{14}$  bactéries et autres micro-organismes, présents et à l'œuvre dans les intestins. Après la colonisation bactérienne du tube digestif chez le nouveau-né, la composition du MI est unique et propre à chaque individu (169). Le MI comprend deux types de flores en compétition :

- Une flore de fermentation, utile et protectrice, à l'origine des gaz intestinaux inodorants et physiologiques. Cette fermentation devient excessive en cas de candidose digestive et provoque des ballonnements.
- Une flore de putréfaction, à l'origine de substances toxiques malodorantes, favorisée par une alimentation riche en protéines animales (170).

Le lien entre composition du MI et système immunitaire est bien établi, et on sait aujourd'hui que l'un peut influencer l'activité de l'autre (171). Cela peut être expliqué par la proximité que le MI entretient avec l'immunité intestinale de l'hôte (172). La muqueuse intestinale est en effet un lieu privilégié où lymphocytes T, lymphocytes B,



IgA et microbiote coexistent pour maintenir l'équilibre entre tolérance et renforcement de la barrière immunitaire (173). Le déséquilibre des populations composant le MI, appelé « dysbiose intestinale», affecte les voies immunologiques innées qui conduisent à la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-18, IL17, interféron gamma, TNF...) (172).

Des recherches montrent que la composition du MI des patients atteints de PR non traités est peu diversifiée, et dominée par *Prevotella copri*, une espèce capable de réduire l'abondance des autres espèces bactériennes au sein du MI (174). La flore fécale des patients atteints de PR serait modifiée en fonction de l'amélioration de l'activité de la maladie notamment par un traitement de fond (124). Cela suggère un lien entre MI et activité de la PR, qui serait potentiellement médié par un excès de perméabilité intestinale, et une tolérance immunitaire au microbiote indigène (53). Plusieurs études suggèrent que les changements dans le système immunitaire intestinal pourraient influencer le cours de l'inflammation articulaire dans la PR (60,168).

L'équilibre du MI semble sous l'influence physique et chimique de divers facteurs, comme l'alimentation. Un régime excessif en sucre, en viande, ou trop acide, provoquerait un déséquilibre de la flore intestinale comme le ferait un traitement antibiotique (175). Ainsi une manipulation alimentaire pourrait transformer la composition du MI chez les patients atteints de PR (175–177).

Les fibres alimentaires sont fermentées par le microbiote intestinal pour produire des acides gras à chaîne courte (AGCC), comme le butyrate. Le butyrate aurait un effet bénéfique sur les entérocytes, et un rôle dans l'interruption des cascades

inflammatoires liées à la PR (104,105,107). Le passage à un régime végétarien, entraînerait ainsi une modification de la composition du MI, en augmentant l'apport de fibres alimentaires (178). Une modification significative de la composition du MI a été observée chez des patients atteints de PR lorsqu'ils sont passés d'un régime omnivore à un régime végétalien, et la flore fécale des patients répondeurs au régime diffèrait de celle des autres à 1 mois et à 13 mois d'intervention (124). Cette découverte suggère une association entre l'intervention alimentaire, le MI et l'activité de la maladie (124).

La dysbiose semble être un facteur clé dans la PR. On peut faire l'hypothèse que l'activité de la maladie peut être modifiée par les régimes en partie par une restauration de l'équilibre du MI (41). Cela ouvre de nouvelles perspectives physiopathologiques et thérapeutiques. Il reste néanmoins à préciser la signification des différentes dysbioses observées et à mieux établir le lien de causalité du MI avec le régime alimentaire et avec l'activité de la maladie (173,179).

#### **D. Porosité intestinale**

L'intestin grêle est une barrière filtrante de haute précision, assurée par les entérocytes (cellules de la paroi intestinale) et les jonctions serrées qui les séparent. Cette paroi permet le passage d'éléments provenant de l'alimentation et nécessaires à la vie, mais bloque l'entrée aux molécules indésirables comme les bactéries ou les molécules étrangères (« non soi »). Lorsque les entérocytes et les jonctions serrées sont altérés, la barrière devient inefficace, et laisse passer dans la circulation des particules non assimilables d'origine bactérienne ou encore des allergènes alimentaires (180), à l'origine de réactions inflammatoires locales et systémiques. On parle de porosité

intestinale (181). En laissant pénétrer le « non soi » dans la circulation systémique, cette porosité intestinale peut expliquer des taux d'anticorps auto-réactifs et de lymphocytes T pro-inflammatoires souvent élevés chez les patients atteints de PR (105,107).

L'intégrité des entérocytes, assurée notamment par le butyrate (issu de la fermentation des fibres alimentaires), empêche l'apparition d'une perméabilité intestinale, d'une endotoxémie, et d'une inflammation locale et systémique (107,182). L'intégrité de la barrière intestinale dépendrait donc en partie de la composition du MI. Même si l'utilisation fréquente des AINS chez les patients atteints de PR pourrait avoir un rôle dans l'altération de la paroi intestinale (166). Des effets modulateurs sur la composition du MI, l'augmentation de production d'AGCC et l'absence de perméabilité intestinale pourraient être impliqués dans les mécanismes physiopathologiques liant l'alimentation à la réduction de l'activité de la PR. Le jeûne notamment, est connu pour diminuer la porosité intestinale (103). Cet effet est réversible à l'arrêt du jeûne, sauf si l'alimentation est personnalisée par la suite (105).

### **E. Perte de poids**

Une augmentation de la graisse à l'intérieur des cellules serait liée à une inflammation accrue, en plus de l'effet de l'excès de poids corporel sur les articulations des individus atteints de PR. La perte de poids des patients atteints de PR initialement obèses pourrait alors être une thérapie efficace (183,184). De plus, un surpoids peut affecter la réponse au traitement médicamenteux. Cela éloigne la probabilité d'une rémission et augmente la mortalité liée à la maladie (123). Les régimes végétariens et végétaliens se sont révélés être des stratégies efficaces de perte de poids et de

réduction du cholestérol par rapport à d'autres régimes conventionnels hypocaloriques (123,185,186). Cependant, la perte de poids corporel rapportée suite à ces régimes ne semble pas avoir eu d'effet anti-inflammatoire significatif (187). Les données concernant la corrélation entre la diminution du poids corporel du patient et le bilan clinique positif suite au régime méditerranéen sont discordantes selon les études (50). Au contraire, les régimes alimentaires comprenant des produits animaux (produits laitiers et viande rouge) ont tendance à exacerber les symptômes de la PR, probablement parce qu'ils sont à l'origine d'un surpoids, mais aussi par leurs effets pro-inflammatoires (188). D'autres études sont nécessaires pour examiner plus en détail l'IMC et d'autres mécanismes d'action (50).

#### **F. Correction d'une alimentation préalablement déséquilibrée**

Les régimes expérimentaux encadrés couvrent la plupart des besoins quotidiens recommandés. Par une utilisation importante imposée en produits bruts, non transformés, moins sucrés, et une plus grande quantité de fruits et légumes, ces régimes expérimentaux ont certainement permis de corriger de nombreuses carences chez les patients atteints de PR. Cela pourrait avoir eu des effets positifs sur les patients des groupes régimes (189).

#### **G. Effet placebo**

Étant donné la faiblesse des études disponibles, on ne peut pas exclure que l'effet placebo soit parfois majoritaire dans l'effet thérapeutique de certains régimes (190).

## IV Forces et faiblesses de notre étude

### A. Les forces

Cette étude trouve notamment sa force dans le caractère systématique des recherches, répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion des articles, définis préalablement dans la partie « matériel et méthode ».

Les recherches ont été effectuées par deux co-chercheurs, ce qui a limité un éventuel biais de sélection.

Les lignes directrices de la grille PRISMA ont guidé ce travail.

Les recherches *PubMed* ont été effectuées sans limite de temps, ce qui a permis l'inclusion d'un maximum d'articles.

### B. Les faiblesses

#### 1) Biais de sélection

La majorité des articles provient de *PubMed*. Des recherches complémentaires ont été effectuées sur d'autres bases de données comme *Google Scholar* et *Cochrane*, mais ont été globalement infructueuses. Les autres bases de données n'ont pas été investiguées. Nous n'avons pas non plus utilisé les données des congrès scientifiques de nutrition ou de rhumatologie.

Certains articles ayant un intérêt potentiel pour notre recherche, n'ont pas pu être analysés en raison de la barrière de la langue, lorsqu'ils n'étaient rédigés ni en français ni en anglais.

La sélection des régimes a été réalisée par une méthode arbitraire. Par conséquent, nous n'avons pas réalisé de recherche sur le régime pauvre en sucre, alors que ce mode alimentaire était revendiqué par certains patients (40).

## 2) Biais de confusion

Au cours des recherches, des regroupements de régimes ont été réalisés, alors qu'il était initialement prévu de les étudier séparément. C'est le cas du régime végétarien qui succède systématiquement le jeûne dans les études, et du régime sans gluten qui est systématiquement associé au régime végétalien.

## 3) Biais de classement

Les données ont été extraites librement. Cela expose à une possible subjectivité de l'investigateur, malgré la lecture doublée d'un co-chercheur.

## **V En Pratique : que dire à nos patients ?**

En complément du traitement de fond pharmacologique, l'intervention alimentaire pourrait être évaluée comme une option de traitement, à condition d'en éliminer les contre-indications (cachexie, TCA, néoplasie, ...). L'objectif serait à la fois de soutenir les patients dans leur demande de suivi, et en fonction de l'évolution, de pouvoir éventuellement diminuer certains traitements médicamenteux. Les patients devraient toutefois être prévenus de la difficulté de maintenir un régime alimentaire contraignant dans la durée. Un taux d'abandon important dans les essais qui pourrait les décevoir dans la réalité, en témoigne (41).

### **A. Supplémentation en oméga-3**

La supplémentation en oméga-3 quotidienne (3g/j) entraîne une amélioration significative de nombreux marqueurs subjectifs de l'activité de la PR, dès le 3<sup>e</sup> mois d'intervention, avec une augmentation du taux de rémission de la PR, et une diminution de la consommation de médicaments de fond coûteux, et d'AINS (44,191). Une supplémentation ponctuelle en oméga-3 suffisamment dosée mais inférieure à 5g/j pourrait être proposée aux patients présentant un profil membranaire EPA/DHA déséquilibré. Cette supplémentation devrait toujours avoir lieu en association avec un régime au long cours, riche en antioxydants, de type méditerranéen. Le patient devra être préalablement informé de la possibilité d'une mauvaise tolérance gustative de cette supplémentation.

## **B. Régime méditerranéen**

Les résultats des études traitant du régime méditerranéen sont modestes sur les paramètres objectifs d'activité de la PR, mais prometteurs sur les paramètres subjectifs, chez les patients ayant une pathologie stable et modérément active. Ils le sont d'autant plus que l'alimentation est riche en poisson (49,50,70,78). Les éléments dont nous disposons à ce jour ne sont probablement pas suffisants pour proposer de façon systématique le régime méditerranéen à visée anti-inflammatoire chez les patients atteints de PR. Il est nécessaire de réaliser de nouvelles études plus puissantes pour renforcer ces résultats. Ce régime bien accepté et bien toléré, pourra néanmoins être proposé en prévention cardiovasculaire chez les patients atteints d'une PR, surtout en cas de comorbidités (hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, syndrome métabolique, antécédents familiaux cardio-vasculaires ischémiques).

## **C. Jeûne suivi d'un régime végétarien**

La pratique du jeûne n'est pas un mode alimentaire recommandé pour l'amélioration de l'activité de la PR aujourd'hui. Les résultats que nous avons observés sont pourtant prometteurs, mais une rechute systématique est observée à l'arrêt du jeûne, en l'absence de modifications alimentaires au long cours. Par ailleurs, trop peu d'études sont disponibles, intégrant peu de patients. Il n'est toutefois pas exclu que des études puissent à l'avenir, y trouver un intérêt dans certaines pathologies inflammatoires comme la PR, pour en rompre le cercle vicieux, notamment dans le traitement d'induction (23). Si des preuves issues d'études plus puissantes étaient apportées, des cycles de jeûne encadrés pourraient éventuellement être proposés chez les patients atteints de PR à condition de modifier de manière permanente le régime alimentaire hors des périodes de jeûne (108). Il conviendra de proposer un



encadrement diététique en consultation spécialisée aux patients qui souhaitent réaliser un jeûne aujourd'hui. Il faudra également les avertir du rebond inflammatoire potentiel en l'absence de changement du régime alimentaire au long cours.

#### **D. Régime végétalien +/- sans gluten**

Les résultats observés ne contredisent pas un bénéfice du régime végétalien chez certains patients atteints de PR. Pour autant, ces patients ne sont pas identifiés pour le moment (54). Ce régime a l'avantage d'être peu coûteux, et auto-administré. Malgré tout, il est restrictif et difficile à tenir au long cours pour maintenir l'équilibre alimentaire. Les patients qui souhaiteront, malgré ces conclusions, suivre un régime végétalien devront être encouragés à suivre des consultations diététiques, et bénéficier d'une surveillance médicale particulière, avec notamment une vigilance sur l'apparition d'éventuelles carences alimentaires.

#### **E. Régimes sans produits laitiers**

Dans la littérature, il n'existe pas de preuve d'une amélioration des paramètres d'activité de la maladie grâce à un régime sans protéines de lait. Cependant, chez une minorité de patients, un régime hypoallergénique permettrait d'améliorer des paramètres subjectifs de la PR (166). En pratique, une enquête alimentaire, éventuellement complétée d'un test d'éviction, pourrait être proposée aux patients atteints de PR au terrain atopique ou signalant une intolérance à certains produits laitiers. On informera alors le patient de la nécessité de maintenir des apports calciques suffisants pour limiter tout risque d'ostéoporose.

## **F. Régime hypotoxique**

Il existe une mésinformation sur le *régime Seignalet*. En effet, malgré des preuves scientifiques quasi inexistantes, ce régime est très populaire sur les sites internet, les réseaux sociaux et les magazines de santé et bien-être. C'est pourquoi, nombreux sont les patients qui souhaitent l'expérimenter malgré tout. Il faudra alors informer les patients concernés du faible rationnel scientifique de ce régime tout en conservant une écoute dans la relation médecin-malade. Il faudra également insister sur la difficulté pratique à suivre ce régime, du fait des nombreux interdits alimentaires, et sur le potentiel retentissement social autour des repas. Si la décision du patient est arrêtée, nous devons accepter son choix, et lui proposer systématiquement un suivi diététique. On insistera également sur l'importance de poursuivre en parallèle le traitement de fond médicamenteux, au risque de voir apparaître ou s'aggraver des lésions structurales articulaires.

## **VI Conclusion**

Le sujet du régime alimentaire devrait être abordé systématiquement durant le suivi d'un patient atteint de PR. En effet, l'état nutritionnel de ces patients est souvent médiocre, avec une faible consommation d'antioxydants associée à un niveau plus élevé de stress oxydatif (78,104,192). À minima, il conviendrait de s'assurer du bon équilibre alimentaire de ces patients en suivant les recommandations de santé publiques pour l'alimentation et le mode de vie de la population générale, actualisées en 2019 (193), qui se rapprochent d'un régime méditerranéen. Cette hygiène alimentaire devrait être accompagnée d'une activité physique régulière, d'un sevrage du tabac qui est un facteur aggravant de la PR (194), et d'une limitation de toute consommation d'alcool (195).

Nous devons dire aux patients qui souhaitent adopter un régime alimentaire à visée anti-inflammatoire, que nous ne disposons pas de preuves scientifiques suffisantes pour leur assurer une efficacité sur l'amélioration de l'activité de leur maladie. Il faut par ailleurs envisager un réel changement de mode de vie pour bénéficier d'éventuels résultats au long cours.

Cependant, même si l'efficacité clinique observée était inconstante et considérée comme globalement modeste à l'issue de notre travail, il semble que certains patients pourraient tirer un bénéfice clinique de modifications alimentaires individualisées. En effet, l'impact sur des résultats subjectifs est pertinent pour les patients (douleur, fatigue, raideur matinale) (38).

Le régime méditerranéen, qui suit globalement les recommandations pour la population générale, pourrait être suivi par l'ensemble des patients atteints de PR sans danger. Son effet protecteur cardiovasculaire est démontré, et ses effets sur l'activité

de la PR sont modestes mais prometteurs en cas de PR stable et modérément active (49,50,70,78). Des suppléments ponctuels dosés correctement en oméga-3 pourraient être proposés en fonction de la tolérance des patients, pour renforcer cette protection cardiovasculaire, et potentiellement diminuer la consommation d'AINS (44,191). En revanche, le régime hypotoxique, ou encore le régime végétalien sans gluten, sont trop restrictifs et difficiles à tenir au long cours. De manière générale, il faudra plutôt privilégier une alimentation saine, équilibrée et sans excès, gardienne d'un juste équilibre social autour des repas.

La mise en place de recommandations ciblées sur la prise en charge des intolérances alimentaires de certains patients, par l'éventuelle prescription d'un régime d'éviction individualisé après une enquête alimentaire rigoureuse, pourrait être judicieuse. De même que des recommandations sur la restauration du microbiote intestinal préalablement déséquilibré (dysbiose intestinale), pourrait également avoir du sens chez les patients atteints de PR. Pour cela, des essais contrôlés randomisés avec des échantillons de plus grande taille, et de meilleure qualité méthodologique sont justifiés pour étudier le phénomène d'intolérances alimentaires dans la PR, ainsi que le lien entre la micronutrition, le microbiote intestinal et le rhumatisme inflammatoire.

La physiopathologie du mécanisme du succès ou de l'échec des régimes doit également être mieux précisée.

Il faut admettre que les financements sont difficiles à obtenir pour mener de tels essais, car aucun intérêt commercial n'est lié au traitement. De plus, pour appuyer les résultats, il faudrait davantage de partenaires et pouvoir organiser des essais multicentriques (50,196). Aussi, pour les études ultérieures, la méthodologie devrait pouvoir s'adapter au type d'intervention étudiée. L'aveugle tant recherché ne peut pas

être la référence ici. L'essai à bras unique pourrait éventuellement être une alternative, non idéale, dans laquelle tous les patients intéressés par le traitement diététique seraient inclus dans un « groupe régime ». Cela ressemblerait alors au contexte clinique quotidien, où la randomisation n'existe pas.

Certains professionnels craignent une diminution de l'observance des patients au traitement de fond, en conséquence du régime (197). Nous tenons à rappeler qu'en aucun cas un traitement diététique ne peut se substituer au traitement médicamenteux. La prise en compte des perceptions individuelles des patients est indispensable pour améliorer la relation médecin malade, guider les interventions appropriées, optimiser l'adhésion au traitement et faire grandir le sentiment de bien-être des patients (157). Les régimes constituent un moyen pour les patients d'assumer un certain contrôle dans leur santé. Les sites internet de vulgarisation médicale, ou autres magazines dédiés sont une source d'informations contradictoires sur le sujet, laissant la place à plus d'interrogations que de réponses. C'est pourquoi les patients devraient pouvoir recevoir des conseils de leurs médecins au sujet des thérapies diététiques, pour lesquelles il existe un certain nombre de preuves (190).

Les experts de la Société Française de Rhumatologie (SFR) se penchent actuellement sur des recommandations concernant les régimes et pratiques alimentaires chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique. Les conclusions devraient être rendues en fin d'année 2020.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 1 oct 2005;64(10):1427.
2. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-19.php#>
3. Badot V. Diagnostic Précoce de la Polyarthrite Rhumatoïde. :53.
4. Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Bukhari M, Silman AJ, Symmons DP, et al. Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis: results from a large observational cohort, using propensity models to adjust for disease severity. *Arthritis Rheum.* mai 2001;44(5):1033-42.
5. Scheel AK, Hermann KA, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis.* mai 2006;65(5):595-600.
6. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen M, Strandberg C, Jensen KE, et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(2):R52.
7. Avouac PJ. Les traitements biologiques ciblés en rhumatologie. :36.
8. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* mars 2014;73(3):492-509.
9. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al.

Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. juill 2014;81(4):287-97.

10. LE B, BOT (M.) L. Dossier observance. Dossier observance. 1999;
11. Masson E. Chirurgie de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. EM-Consulte. [cité 31 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/903406/chirurgie-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
12. LA CHIRURGIE [Internet]. [cité 31 oct 2019]. Disponible sur: [http://af-polyarthrite.net/nl15/nl15\\_la\\_chirurgie.html#interventions](http://af-polyarthrite.net/nl15/nl15_la_chirurgie.html#interventions)
13. Dossier\_CNHIM\_XXXI\_4\_V3.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2019]. Disponible sur: [http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/PDF%202010/Dossier\\_CNHIM\\_XXXI\\_4\\_V3.pdf](http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/PDF%202010/Dossier_CNHIM_XXXI_4_V3.pdf)
14. prdiagnostic\_prise\_en\_charge\_initiale\_-\_recommandations\_2007\_11\_30\_\_15\_10\_8\_320.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prdiagnostic\\_prise\\_en\\_charge\\_initiale\\_-\\_recommandations\\_2007\\_11\\_30\\_\\_15\\_10\\_8\\_320.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prdiagnostic_prise_en_charge_initiale_-_recommandations_2007_11_30__15_10_8_320.pdf)
15. Recommandations HAS pour la PR.pdf.
16. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. janv 1995;38(1):44-8.
17. Masson E. Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic [Internet]. EM-Consulte. [cité 3 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/65003/polyarthrite-rhumatoide-clinique-et-diagnostic>
18. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality

of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* avr 1994;37(4):481-94.

19. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O’Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* janv 2003;48(1):54-8.
20. Albers JM, Kuper HH, van Riel PL, Prevoe ML, van ’t Hof MA, van Gestel AM, et al. Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology (Oxford).* mai 1999;38(5):423-30.
21. Sany J, Bourgeois P, Saraux A, Durieux S, Lafuma A, Daurès JP, et al. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in France: a study of 1109 patients managed by hospital based rheumatologists. *Ann Rheum Dis.* oct 2004;63(10):1235-40.
22. [consultation\\_dietetique\\_recos.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/consultation_dietetique_recos.pdf) [Internet]. [cité 23 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/consultation\\_dietetique\\_recos.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/consultation_dietetique_recos.pdf)
23. Lecerf J-M, Schlienger J-L. *Nutrition préventive et thérapeutique.* Elsevier Health Sciences; 2020. 498 p.
24. Larousse É. Définitions : diète - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 23 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/di%C3%A8te/25407>
25. Une brève histoire des régimes [Internet]. [cité 19 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.alimentarium.org/fr/savoir/une-br%C3%A8ve-histoire-des-r%C3%A9gimes>
26. [NUT2012SA0103Ra-2.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf) [Internet]. [cité 23 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
27. Unlu N. Surpoids, régimes amaigrissants et produits minceur: évaluations, mises en garde et conseils du pharmacien d’officine. :110.
28. Régime végétalien : que mange un vegan, adepte du végétalisme ? [Internet]. [cité 29 déc 2019]. Disponible sur:



[https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Regimes/Fiche.aspx?doc=regime-vegetalien\\_nu](https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Regimes/Fiche.aspx?doc=regime-vegetalien_nu)

29. Item 179 : Prescription d'un régime diététique. :10.
30. RR48\_RG-Solau-Gervais.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: [http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2012/11/RR48\\_RG-Solau-Gervais.pdf](http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2012/11/RR48_RG-Solau-Gervais.pdf)
31. Polyarthrite Rhumatoïde et Alimentation [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.polyarthrite-andar.com/Alimentation>
32. Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev.* mai 2010;68(5):280-9.
33. FLIPO René-Marc P. La lettre du rhumatologue [Internet]. 2008 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14539.pdf>
34. Balta P. Le régime crétois. *Confluences Mediterranee.* 2007;N°60(1):177-84.
35. Seignalet J. L'alimentation, ou, La troisième médecine. Paris: F.-X. de Guibert; 2011.
36. Association Jean Seignalet [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.seignalet.fr/fr/>
37. Larousse É. Définitions : jeûne - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 26 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/je%C3%BBne/44894>
38. Petersson S, Philippou E, Rodomar C, Nikiphorou E. The Mediterranean diet, fish oil supplements and Rheumatoid arthritis outcomes: evidence from clinical trials. *Autoimmun Rev.* nov 2018;17(11):1105-14.
39. Call for action: how to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis | SpringerLink [Internet]. [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00296-018-4005-5>
40. Tedeschi SK, Frits M, Cui J, Zhang ZZ, Mahmoud T, Iannaccone C, et al. Diet and

Rheumatoid Arthritis Symptoms: Survey Results From a Rheumatoid Arthritis Registry. *Arthritis Care & Research*. 2017;69(12):1920-5.

41. Badsha H. Role of Diet in Influencing Rheumatoid Arthritis Disease Activity. *Open Rheumatol J*. 8 févr 2018;12:19-28.

42. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLOS Medicine*. 21 juill 2009;6(7):e1000100.

43. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - État des lieux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1600564/fr/niveau-de-preuve-et-gradation-des-recommandations-de-bonne-pratique-etat-des-lieux](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1600564/fr/niveau-de-preuve-et-gradation-des-recommandations-de-bonne-pratique-etat-des-lieux)

44. Proudman SM, James MJ, Spargo LD, Metcalf RG, Sullivan TR, Rischmueller M, et al. Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use. *Ann Rheum Dis*. janv 2015;74(1):89-95.

45. Gioxari A, Kaliora AC, Marantidou F, Panagiotakos DP. Intake of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. janv 2018;45:114-124.e4.

46. Rajaei E, Mowla K, Ghorbani A, Bahadoram S, Bahadoram M, Dargahi-Malamir M. The Effect of Omega-3 Fatty Acids in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving DMARDs Therapy: Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Global Journal of Health Science*. juill 2016;8(7):18.

47. Veselinovic M, Vasiljevic D, Vucic V, Arsic A, Petrovic S, Tomic-Lucic A, et al. Clinical Benefits of n-3 PUFA and  $\alpha$ -Linolenic Acid in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients* [Internet]. 25 mars 2017 [cité 10 oct 2019];9(4). Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409664/>

48. Dawczynski C, Dittrich M, Neumann T, Goetze K, Welzel A, Oelzner P, et al. Docosahexaenoic acid in the treatment of rheumatoid arthritis: A double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study with microalgae vs. sunflower oil. *Clin Nutr.* 2018;37(2):494-504.
49. McKellar G, Morrison E, McEntegart A, Hampson R, Tierney A, Mackle G, et al. A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann Rheum Dis.* sept 2007;66(9):1239-43.
50. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* mars 2003;62(3):208-14.
51. Müller H, de Toledo FW, Resch KL. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(1):1-10.
52. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Laerum E, Eek M, Mowinkel P, et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 12 oct 1991;338(8772):899-902.
53. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Førre O. Vegetarian diet for patients with rheumatoid arthritis--status: two years after introduction of the diet. *Clin Rheumatol.* sept 1994;13(3):475-82.
54. Sköldstam L, Larsson L, Lindström FD. Effect of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1979;8(4):249-55.
55. Sköldstam L. Fasting and vegan diet in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1986;15(2):219-21.
56. Lindberg E. [Can nutritional factors modify chronic polyarthritis?]. *Z Physiother.* avr 1973;25(2):119-29.
57. Hafström I, Ringertz B, Spångberg A, von Zweigbergk L, Brannemark S, Nylander I, et

al. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatology (Oxford)*. oct 2001;40(10):1175-9.

58. Elkan A-C, Sjöberg B, Kolsrud B, Ringertz B, Hafström I, Frostegård J. Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R34.

59. Nenonen MT, Helve TA, Rauma AL, Hänninen OO. Uncooked, lactobacilli-rich, vegan food and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. mars 1998;37(3):274-81.

60. van de Laar MA, van der Korst JK. Food intolerance in rheumatoid arthritis. I. A double blind, controlled trial of the clinical effects of elimination of milk allergens and azo dyes. *Ann Rheum Dis*. mars 1992;51(3):298-302.

61. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*. mai 2007;129(1-2):210-23.

62. Fortin PR, Lew RA, Liang MH, Wright EA, Beckett LA, Chalmers TC, et al. Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol*. nov 1995;48(11):1379-90.

63. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. Fish oil: what the prescriber needs to know. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):202.

64. Nabavi SF, Bilotto S, Russo GL, Orhan IE, Habtemariam S, Daglia M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer: lessons learned from clinical trials. *Cancer Metastasis Rev*. sept 2015;34(3):359-80.

65. Trebatická J, Dukát A, Ďuračková Z, Muchová J. Cardiovascular diseases, depression disorders and potential effects of omega-3 fatty acids. *Physiol Res*. 18 2017;66(3):363-82.

66. Woodman RJ, Baghdadi LR, Shanahan EM, de Silva I, Hodgson JM, Mangoni AA. Diets high in n-3 fatty acids are associated with lower arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a latent profile analysis. *Br J Nutr.* 2019;121(2):182-94.
67. Zhu H, Deng F-Y, Mo X-B, Qiu Y-H, Lei S-F. Pharmacogenetics and pharmacogenomics for rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate treatment: the 2013 update. *Pharmacogenomics.* mars 2014;15(4):551-66.
68. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *New England Journal of Medicine.* 3 janv 2019;380(1):23-32.
69. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine.* 3 janv 2019;380(1):11-22.
70. Tedeschi SK, Bathon JM, Giles JT, Lin T-C, Yoshida K, Solomon DH. Relationship Between Fish Consumption and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(3):327-32.
71. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal.* 2012;10(7):2815.
72. Les oméga-3 [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/bien-dans-sa-sante/les-complements-alimentaires/les-principaux-complements-alimentaires/les-complements-correcteurs-de-l-alimentation//les-omega-3>
73. Klein A, Bruser B, Malkin A. The effect of fatty acids on the vulnerability of lymphocytes to cortisol. *Metab Clin Exp.* mars 1989;38(3):278-81.
74. Switzer KC, McMurray DN, Morris JS, Chapkin RS. (n-3) Polyunsaturated fatty acids promote activation-induced cell death in murine T lymphocytes. *J Nutr.* févr

2003;133(2):496-503.

75. Camargo CQ, Brunetta HS, Nunes EA. Effects of cotreatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids and anticancer agents on oxidative stress parameters: a systematic review of in vitro, animal, and human studies. *Nutr Rev.* 01 2018;76(10):765-77.
76. Ajith TA. A Recent Update on the Effects of Omega-3 Fatty Acids in Alzheimer's Disease. *Curr Clin Pharmacol.* 2018;13(4):252-60.
77. Klein A, Lishner M, Bruser B, Curtis JE, Amato DJ, Malkin A. Cortisol catabolism by lymphocytes of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Biochem Cell Biol.* avr 1990;68(4):810-3.
78. Lovell MA, Xie C, Markesbery WR. Acrolein, a product of lipid peroxidation, inhibits glucose and glutamate uptake in primary neuronal cultures. *Free Radic Biol Med.* 15 oct 2000;29(8):714-20.
79. Les Omégas 3 sont-ils dangereux pour la santé ? [Internet]. *Sante et nutrition.* 2019 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.sante-et-nutrition.com/danger-omega3/>
80. Kim JY, Lim K, Kim KH, Kim JH, Choi JS, Shim S-C. N-3 polyunsaturated fatty acids restore Th17 and Treg balance in collagen antibody-induced arthritis. *PLoS ONE.* 2018;13(3):e0194331.
81. Vadell AKE, Bärebring L, Hulander E, Gjertsson I, Lindqvist HM, Winkvist A. Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA)-a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *Am J Clin Nutr.* 13 févr 2020;
82. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 21 juin 2018;378(25):e34.
83. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *New England Journal of*

Medicine. 4 avr 2013;368(14):1279-90.

84. Abbatecola AM, Russo M, Barbieri M. Dietary patterns and cognition in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. janv 2018;21(1):10-3.

85. Johansson K, Askling J, Alfredsson L, Di Giuseppe D, EIRA study group. Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: a population-based case-control study. *Arthritis Res Ther*. 09 2018;20(1):175.

86. Philippou E, Nikiphorou E. Are we really what we eat? Nutrition and its role in the onset of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. nov 2018;17(11):1074-7.

87. Matsumoto Y, Sugioka Y, Tada M, Okano T, Mamoto K, Inui K, et al. Monounsaturated fatty acids might be key factors in the Mediterranean diet that suppress rheumatoid arthritis disease activity: The TOMORROW study. *Clin Nutr*. 2018;37(2):675-80.

88. Smedslund G, Byfuglien MG, Olsen SU, Hagen KB. Effectiveness and safety of dietary interventions for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Am Diet Assoc*. mai 2010;110(5):727-35.

89. Wahle KWJ, Caruso D, Ochoa JJ, Quiles JL. Olive oil and modulation of cell signaling in disease prevention. *Lipids*. déc 2004;39(12):1223-31.

90. Michalsen A, Riegert M, Lüdtker R, Bäcker M, Langhorst J, Schwickert M, et al. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2005;5:22.

91. Golbidi S, Daiber A, Korac B, Li H, Essop MF, Laher I. Health Benefits of Fasting and Caloric Restriction. *Curr Diab Rep*. 23 oct 2017;17(12):123.

92. Antunes F, Erustes AG, Costa AJ, Nascimento AC, Bincoletto C, Ureshino RP, et al. Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy? *Clinics (Sao Paulo)*. 10

2018;73(suppl 1):e814s.

93. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(11):707-19.

94. Phillips MCL. Fasting as a Therapy in Neurological Disease. *Nutrients*. 17 oct 2019;11(10).

95. Lamisse F. L'alimentation végétarienne. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mars 2013;7(2):109-13.

96. Gueguen J, Dufaure I, Barry C, Falissard B. Evaluation de l'efficacité de la pratique du jeûne comme pratique à visée préventive ou thérapeutique. :114.

97. Michalsen A, Li C. Fasting therapy for treating and preventing disease - current state of evidence. *Forsch Komplementmed*. 2013;20(6):444-53.

98. Pilis W, Stec K, Zych M, Pilis A. Health benefits and risk associated with adopting a vegetarian diet. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2014;65(1):9-14.

99. Saunders AV, Davis BC, Garg ML. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and vegetarian diets. *Med J Aust*. 19 2013;199(S4):S22-26.

100. Lane K, Derbyshire E, Li W, Brennan C. Bioavailability and potential uses of vegetarian sources of omega-3 fatty acids: a review of the literature. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(5):572-9.

101. Fraser DA, Thoen J, Reseland JE, Førre O, Kjeldsen-Kragh J. Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. *Clin Rheumatol*. 1999;18(5):394-401.

102. Sköldstam L, Brudin L, Hagfors L, Johansson G. Weight reduction is not a major reason for improvement in rheumatoid arthritis from lacto-vegetarian, vegan or Mediterranean diets. *Nutr J*. 4 mai 2005;4:15.

103. Fraser DA, Thoen J, Djøseland O, Førre O, Kjeldsen-Kragh J. Serum levels of



interleukin-6 and dehydroepiandrosterone sulphate in response to either fasting or a ketogenic diet in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* juin 2000;18(3):357-62.

104. Kjeldsen-Kragh J. Rheumatoid arthritis treated with vegetarian diets. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3 Suppl):594S-600S.

105. Fraser DA, Thoen J, Selvaag AM, Djøseland O, Førre O, Kjeldsen-Kragh J. A preliminary study of circadian serum cortisol concentrations in response to a 72-hour fast in rheumatoid arthritis patients not previously treated with corticosteroids. *Clin Rheumatol.* 2001;20(2):85-7.

106. Sundqvist T, Lindström F, Magnusson KE, Sköldstam L, Stjernström I, Tagesson C. Influence of fasting on intestinal permeability and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1982;11(1):33-8.

107. Abendroth A, Michalsen A, Lütke R, Ruffer A, Musial F, Dobos GJ, et al. Changes of Intestinal Microflora in Patients with Rheumatoid Arthritis during Fasting or a Mediterranean Diet. *Forsch Komplementmed.* 2010;17(6):307-13.

108. McDougall J, Bruce B, Spiller G, Westerdahl J, McDougall M. Effects of a very low-fat, vegan diet in subjects with rheumatoid arthritis. *J Altern Complement Med.* févr 2002;8(1):71-5.

109. Adam O. Anti-inflammatory diet in rheumatic diseases. *Eur J Clin Nutr.* oct 1995;49(10):703-17.

110. Simpson HL, Campbell BJ. Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2015;42(2):158-79.

111. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 4 févr 2014;19(2):181-92.

112. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun D-H, Dixit VD, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and

inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med*. 1 mars 2007;42(5):665-74.

113. 4 bonnes raisons de manger vegan [Internet]. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/les-regimes-sante/le-regime-vegetarien/4-bonnes-raisons-de-manger-vegan>

114. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 22 nov 2017;57(17):3640-9.

115. Fagherazzi G, Vilier A, Bonnet F, Lajous M, Balkau B, Boutron-Rualt M-C, et al. Dietary acid load and risk of type 2 diabetes: the E3N-EPIC cohort study. *Diabetologia*. févr 2014;57(2):313-20.

116. Turner-McGrievy GM, Davidson CR, Wingard EE, Wilcox S, Frongillo EA. Comparative effectiveness of plant-based diets for weight loss: a randomized controlled trial of five different diets. *Nutrition*. févr 2015;31(2):350-8.

117. Matuchansky C, Rousseau S, Morin M-C. Maladie cœliaque de l'adulte : actualités du régime sans gluten. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 1 nov 2004;39(5):311-7.

118. Sensibilité au gluten : la preuve que ce n'est pas « dans la tête » [Internet]. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/les-news/sensibilite-au-gluten-la-preuve-que-ce-nest-pas-l-dans-la-tete-r>

119. Uhde M, Ajamian M, Caio G, Giorgio RD, Indart A, Green PH, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut*. 1 déc 2016;65(12):1930-7.

120. Calcul des apports calciques quotidiens [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.grio.org/espace-gp/calcul-apport-calcique-quotidien1.php>

121. Les aliments les plus riches en calcium [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur:

<https://www.lanutrition.fr/les-aliments-les-plus-riches-en-calcium>

122. Waldmann A, Koschizke JW, Leitzmann C, Hahn A. Dietary iron intake and iron status of German female vegans: results of the German vegan study. *Ann Nutr Metab.* 2004;48(2):103-8.
123. Thurier A. Être vegan : entre convictions et contraintes physiques [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://ateliers.cfjlab.fr/2018/05/15/etre-vegan-entre-convictions-et-contraintes-physiques/>
124. Messina VK, Burke KI. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc.* nov 1997;97(11):1317-21.
125. Lebwohl B, Cao Y, Zong G, Hu FB, Green PHR, Neugut AI, et al. Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2 mai 2017 [cité 21 avr 2020];357. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/357/bmj.j1892>
126. Alwarith J, Kahleova H, Rembert E, Yonas W, Dort S, Calcagno M, et al. Nutrition Interventions in Rheumatoid Arthritis: The Potential Use of Plant-Based Diets. A Review. *Front Nutr.* 2019;6:141.
127. Peltonen R, Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Tuominen J, Toivanen P, Førre O, et al. Changes of faecal flora in rheumatoid arthritis during fasting and one-year vegetarian diet. *Br J Rheumatol.* juill 1994;33(7):638-43.
128. Kim M-S, Hwang S-S, Park E-J, Bae J-W. Strict vegetarian diet improves the risk factors associated with metabolic diseases by modulating gut microbiota and reducing intestinal inflammation. *Environ Microbiol Rep.* oct 2013;5(5):765-75.
129. Juven BJ, Meinersmann RJ, Stern NJ. Antagonistic effects of lactobacilli and pediococci to control intestinal colonization by human enteropathogens in live poultry. *J Appl Bacteriol.* févr 1991;70(2):95-103.

130. Zhernakova A, Stahl EA, Trynka G, Raychaudhuri S, Festen EA, Franke L, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies in celiac disease and rheumatoid arthritis identifies fourteen non-HLA shared loci. *PLoS Genet.* févr 2011;7(2):e1002004.
131. Voight BF, Cotsapas C. Human genetics offers an emerging picture of common pathways and mechanisms in autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* oct 2012;24(5):552-7.
132. Parke AL, Fagan EA, Chadwick VS, Hughes GRV. Coeliac disease and rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 juin 1984;43(3):378-80.
133. Warjri SB, Ete T, Beyong T, Barman B, Lynrah KG, Nobin H, et al. Coeliac Disease With Rheumatoid Arthritis: An Unusual Association. *Gastroenterology Res.* févr 2015;8(1):167-8.
134. El-Chammas K, Danner E. Gluten-free diet in nonceliac disease. *Nutr Clin Pract.* juin 2011;26(3):294-9.
135. Coattrevec Y, Harr T, Pichard C, Nendaz M. Bienfaits du régime sans gluten: mythe ou réalité? *Revue médicale suisse.* 2015;11(490):1878-85.
136. Parke AL, Hughes GR. Rheumatoid arthritis and food: a case study. *Br Med J (Clin Res Ed).* 20 juin 1981;282(6281):2027-9.
137. Panush RS, Stroud RM, Webster EM. Food-induced (allergic) arthritis. Inflammatory arthritis exacerbated by milk. *Arthritis Rheum.* févr 1986;29(2):220-6.
138. D'Auria E, Salvatore S, Pozzi E, Mantegazza C, Sartorio MUA, Pensabene L, et al. Cow's Milk Allergy: Immunomodulation by Dietary Intervention. *Nutrients.* 21 juin 2019;11(6).
139. Intolérance au lactose : quel régime alimentaire ? [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/intolerance-lactose/alimentation-evolution>
140. Di Costanzo M, Berni Canani R. Lactose Intolerance: Common Misunderstandings.

Ann Nutr Metab. 2018;73 Suppl 4:30-7.

141. de Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotics-compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):421S-429S.

142. Item 56 : Prévention nutritionnelle de l'ostéoporose. :5.

143. Weaver CM, Plawecki KL. Dietary calcium: adequacy of a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(5 Suppl):1238S-1241S.

144. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints.* juin 2018;6(2):122-7.

145. Welsh CJ, Hanglow AC, Conn P, Barker TH, Coombs RR. Early rheumatoid-like synovial lesions in rabbits drinking cow's milk. I. Joint pathology. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1985;78(2):145-51.

146. Hanglow AC, Welsh CJ, Conn P, Coombs RR. Early rheumatoid-like synovial lesions in rabbits drinking cow's milk. II. Antibody responses to bovine serum proteins. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1985;78(2):152-60.

147. Oldham G, Coombs RR. Early rheumatoid-like joint lesions in rabbits injected with foreign serum or milk proteins. III. Influence of concomitant IgE-like antibodies and of the breed of rabbit. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1980;61(1):81-90.

148. SOLAU-GERVAIS E. Enquête sur les pratiques alimentaires dans la polyarthrite rhumatoïde: étude de 112 patients. *Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires.* 2010;77(O.10).

149. Jacqueline Lagacé «Mes mains et mon genou sont rétablis à 100%» [Internet]. [cité 13 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/cuisine-et-recettes/recettes-sante/recettes-sans-gluten-et-sans-caseine/jacqueline-lagace-l-mes-mains-et-mon-genou-sont-retablis-a-100-r>

150. Psychologies.com. J'ai soigné ma polyarthrite grâce au régime hypotoxique [Internet]. 2014 [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.psychologies.com/Bien-etre/Medecines->

douces/Se-soigner-autrement/Temoignages/J-ai-soigne-ma-polyarthrite-grace-au-regime-hypotoxique

151. Seignalet J, Pauthe C, Reynier J, Moens P, Simon L. [Preliminary results of a wheat-free and milk-free diet in rheumatoid arthritis]. *Presse Med.* 25 nov 1989;18(39):1931-2.
152. Seignalet J. Diet, fasting, and rheumatoid arthritis. *Lancet.* 4 janv 1992;339(8784):68-9.
153. cours.pdf [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition\\_13/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_13/site/html/cours.pdf)
154. Item 100 : Parasitoses digestives : lambliase, taeniasis, ascaridiose, oxyurose, amibiase. :17.
155. Nutrition de la femme enceinte. :18.
156. Dr Michel LALLEMENT. Les clés de l'alimentation santé. Intolérances alimentaires et inflammation chronique. Éditions Mosaïque-Santé. 2012.
157. Pal S, Woodford K, Kukuljan S, Ho S. Milk Intolerance, Beta-Casein and Lactose. *Nutrients.* 31 août 2015;7(9):7285-97.
158. Alimentation et rhumatismes inflammatoires. *Revue du Rhumatisme Monographies.* 1 sept 2016;83(4):238-44.
159. Dawczynski C, Hackermeier U, Viehweger M, Stange R, Springer M, Jahreis G. Incorporation of n-3 PUFA and  $\gamma$ -linolenic acid in blood lipids and red blood cell lipids together with their influence on disease activity in patients with chronic inflammatory arthritis--a randomized controlled human intervention trial. *Lipids Health Dis.* 4 août 2011;10:130.
160. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, FØRRE Ø, Laache H, Malt UF. VEGETARIAN DIET FOR PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: CAN THE CLINICAL EFFECTS BE EXPLAINED BY THE PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS? *Rheumatology (Oxford).* 1 juin 1994;33(6):569-75.
161. Adam O, Beringer C, Kless T, Lemmen C, Adam A, Wiseman M, et al. Anti-

inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* janv 2003;23(1):27-36.

162. Yousefi B, Jadidi-Niaragh F, Azizi G, Hajighasemi F, Mirshafiey A. The role of leukotrienes in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* mars 2014;24(2):225-35.

163. Lefer AM, Smith EF, Araki H, Smith JB, Aharony D, Claremon DA, et al. Dissociation of vasoconstrictor and platelet aggregatory activities of thromboxane by carbocyclic thromboxane A<sub>2</sub>, a stable analog of thromboxane A<sub>2</sub>. *Proc Natl Acad Sci USA.* mars 1980;77(3):1706-10.

164. Lourdudoss C, Di Giuseppe D, Wolk A, Westerlind H, Klareskog L, Alfredsson L, et al. Dietary Intake of Polyunsaturated Fatty Acids and Pain in Spite of Inflammatory Control Among Methotrexate-Treated Early Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(2):205-12.

165. Souza PR, Norling LV. Implications for eicosapentaenoic acid- and docosahexaenoic acid-derived resolvins as therapeutics for arthritis. *Eur J Pharmacol.* 15 août 2016;785:165-73.

166. Norling LV, Headland SE, Dalli J, Arnardottir HH, Haworth O, Jones HR, et al. Proresolving and cartilage-protective actions of resolvin D1 in inflammatory arthritis. *JCI Insight.* 21 avr 2016;1(5):e85922.

167. Haugen M, Kjeldsen-Kragh J, Nordvåg BY, Førre O. Diet and disease symptoms in rheumatic diseases--results of a questionnaire based survey. *Clin Rheumatol.* déc 1991;10(4):401-7.

168. Podas T, Nightingale JMD, Oldham R, Roy S, Sheehan NJ, Mayberry JF. Is rheumatoid arthritis a disease that starts in the intestine? A pilot study comparing an elemental diet with oral prednisolone. *Postgrad Med J.* févr 2007;83(976):128-31.

169. van de Laar MA, van der Korst JK. Rheumatoid arthritis, food, and allergy. *Semin*

Arthritis Rheum. août 1991;21(1):12-23.

170. Hvatum M, Kanerud L, Hällgren R, Brandtzaeg P. The gut-joint axis: cross reactive food antibodies in rheumatoid arthritis. *Gut*. sept 2006;55(9):1240-7.

171. Darlington LG, Ramsey NW, Mansfield JR. Placebo-controlled, blind study of dietary manipulation therapy in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1 févr 1986;1(8475):236-8.

172. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. [/data/revues/03998320/00310005/533/](https://www.em-consulte.com/en/article/130208) [Internet]. 26 mars 2008 [cité 27 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/130208>

173. Drago L, Toscano M, Rodighiero V, De Vecchi E, Mogna G. Cultivable and pyrosequenced fecal microflora in centenarians and young subjects. *J Clin Gastroenterol*. oct 2012;46 Suppl:S81-84.

174. Duerkop BA, Vaishnava S, Hooper LV. Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface. *Immunity*. 18 sept 2009;31(3):368-76.

175. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 23 août 2011;7(10):569-78.

176. Anne Tournadrea, Zuzana Tatara, Véronique Coxamb, Martin Soubrie. Microbiote intestinal et régime alimentaire dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*. févr 2018;85:52-6.

177. Chen J, Wright K, Davis JM, Jeraldo P, Marietta EV, Murray J, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med*. 21 avr 2016;8(1):43.

178. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Elinav E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(12):742-53.

179. Peltonen R, Nenonen M, Helve T, Hänninen O, Toivanen P, Eerola E. Faecal microbial



flora and disease activity in rheumatoid arthritis during a vegan diet. *Br J Rheumatol.* janv 1997;36(1):64-8.

180. Peltonen R, Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Tuominen J, Toivanen P, Førre O, et al. Changes of faecal flora in rheumatoid arthritis during fasting and one-year vegetarian diet. *Br J Rheumatol.* juill 1994;33(7):638-43.

181. Peltonen R, Ling WH, Hänninen O, Eerola E. An uncooked vegan diet shifts the profile of human fecal microflora: computerized analysis of direct stool sample gas-liquid chromatography profiles of bacterial cellular fatty acids. *Appl Environ Microbiol.* nov 1992;58(11):3660-6.

182. Guerreiro CS, Calado Â, Sousa J, Fonseca JE. Diet, Microbiota, and Gut Permeability—The Unknown Triad in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 14 déc 2018 [cité 15 oct 2019];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302746/>

183. Jenkins RT, Rooney PJ, Jones DB, Bienenstock J, Goodacre RL. Increased intestinal permeability in patients with rheumatoid arthritis: a side-effect of oral nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy? *Br J Rheumatol.* avr 1987;26(2):103-7.

184. Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* févr 2012;42(1):71-8.

185. Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology.* mai 2012;142(5):1100-1101.e2.

186. Procaccini C, Carbone F, Galgani M, La Rocca C, De Rosa V, Cassano S, et al. Obesity and susceptibility to autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* mai 2011;7(3):287-94.

187. Li S, Micheletti R. Role of diet in rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am.* févr 2011;37(1):119-33.

188. Huang R-Y, Huang C-C, Hu FB, Chavarro JE. Vegetarian Diets and Weight Reduction: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med.* janv 2016;31(1):109-16.

189. Sutcliffe JT, Wilson LD, de Heer HD, Foster RL, Carnot MJ. C-reactive protein response to a vegan lifestyle intervention. *Complement Ther Med.* févr 2015;23(1):32-7.
190. Svenson KL, Lundqvist G, Wide L, Hällgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: effects of corticosteroids and antirheumatic treatment. *Metab Clin Exp.* oct 1987;36(10):944-8.
191. Turner-McGrievy GM, Wirth MD, Shivappa N, Wingard EE, Fayad R, Wilcox S, et al. Randomization to plant-based dietary approaches leads to larger short-term improvements in Dietary Inflammatory Index scores and macronutrient intake compared with diets that contain meat. *Nutr Res.* févr 2015;35(2):97-106.
192. Rauma AL, Nenonen M, Helve T, Hänninen O. Effect of a strict vegan diet on energy and nutrient intakes by Finnish rheumatoid patients. *Eur J Clin Nutr.* oct 1993;47(10):747-9.
193. Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2005;35(2):77-94.
194. Barkoot M, Albejawi A, Alhadri A, Albalawi S, Awwas MYA, Alameer MA, et al. The impact of fish oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. In 2018.
195. Remans PHJ, Sont JK, Wagenaar LW, Wouters-Wesseling W, Zuijderduin WM, Jongma A, et al. Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects. *Eur J Clin Nutr.* juin 2004;58(6):839-45.
196. Santé publique France présente les nouvelles recommandations sur l'alimentation, l'activité physique et la sédentarité [Internet]. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: [/presse/2019/sante-publique-france-presente-les-nouvelles-recommandations-sur-l-alimentation-l-activite-physique-et-la-sedentarite](#)
197. Saevarsdottir S, Wedrén S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with

methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum.* janv 2011;63(1):26-36.

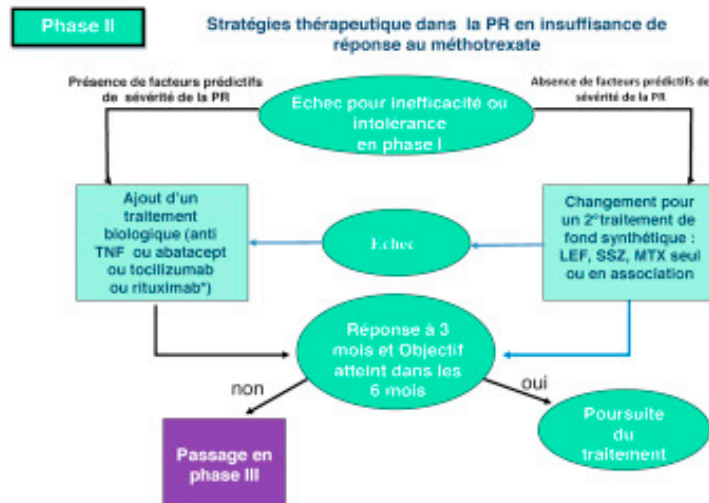
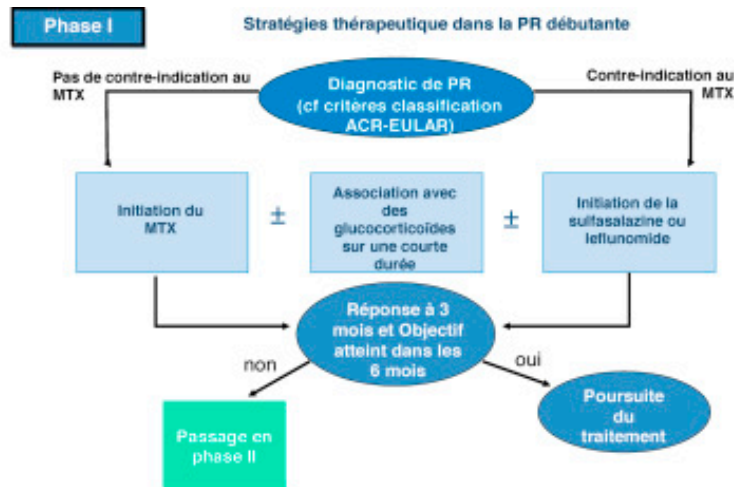
198. Nissen MJ, Gabay C, Scherer A, Finckh A, Swiss Clinical Quality Management Project in Rheumatoid Arthritis. The effect of alcohol on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* mai 2010;62(5):1265-72.

199. Kjeldsen-Kragh J. Mediterranean diet intervention in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* mars 2003;62(3):193-5.

200. Alimentation et polyarthrite rhumatoïde : les preuves.

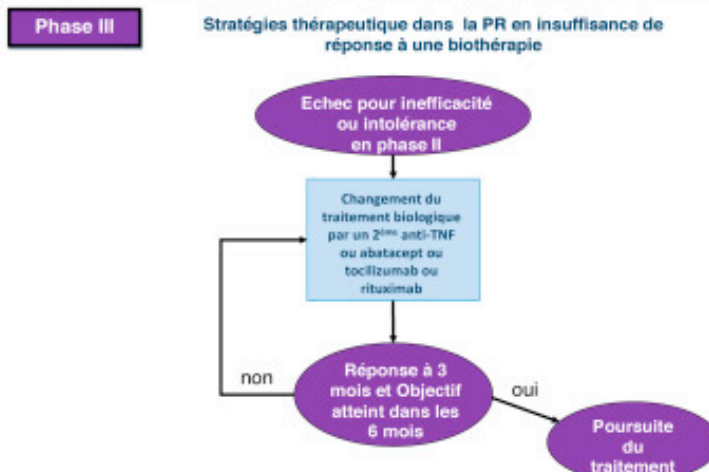
# ANNEXES

## Annexe 1



**Facteurs prédictifs de sévérité** : atteinte ou progression structurale, activité clinique et /ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps FR/ACPA.

**Rituximab\*** : antécédent personnel de lymphome, tuberculose latente avec impossibilité de chimioprophylaxie, risque élevé de tuberculose, antécédent personnel de sclérose en plaque, antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans

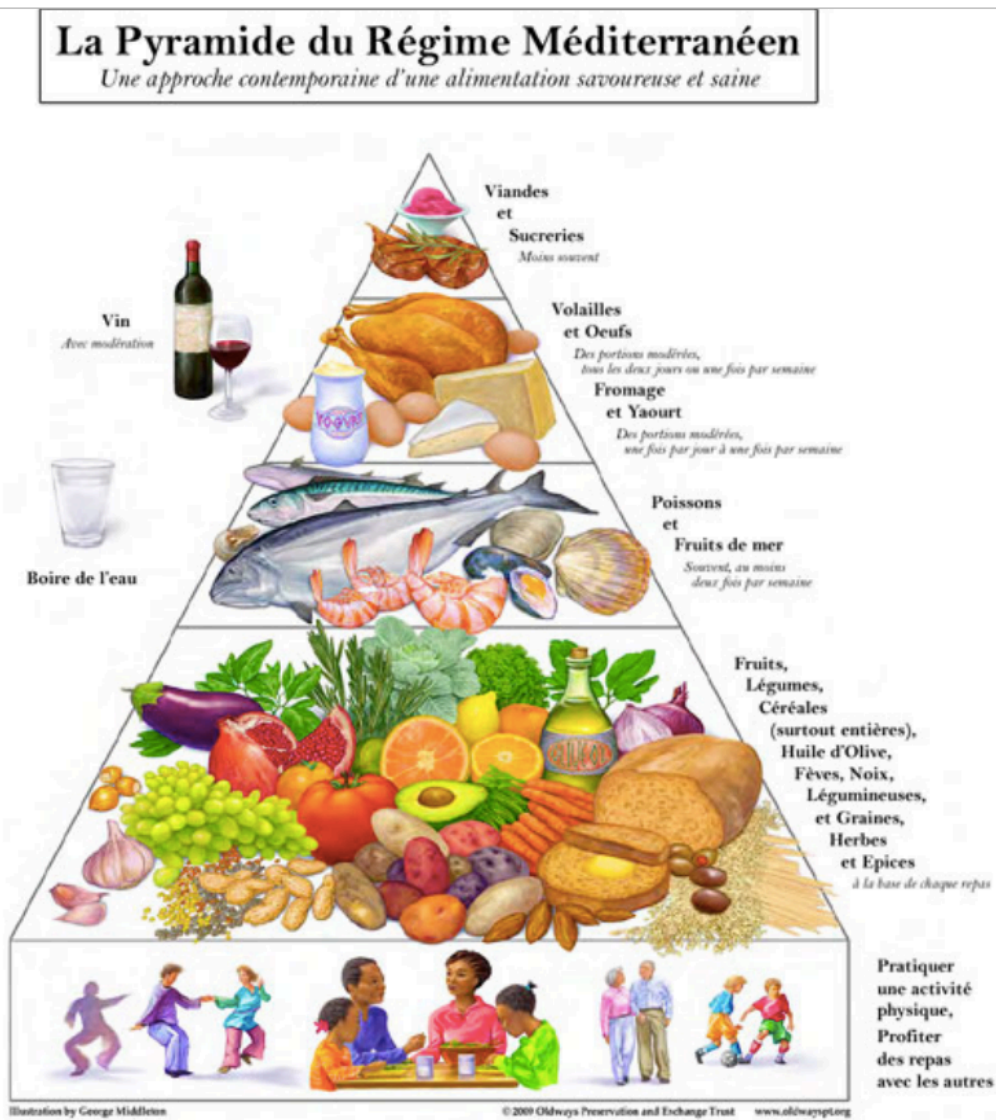


## Annexe 2

Questionnaire HAQ : *Health Assessment Questionnaire*

<b>Etes-vous capable de :</b>	<b>Sans aucune difficulté 0</b>	<b>Avec quelque difficulté 1</b>	<b>Avec beaucoup de difficulté 2</b>	<b>Incapable de le faire 3</b>
<b>Habillement, soins corporels</b>				
> vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
> vous laver les cheveux ?				
<b>Se lever</b>				
> vous lever d'une chaise ?				
> vous mettre au lit et vous lever du lit ?				
<b>Les repas</b>				
> couper votre viande ?				
> porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
> ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
<b>La marche</b>				
> marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
> monter 5 marches ?				
<b>Hygiène</b>				
> vous laver et vous sécher entièrement ?				
> prendre un bain ?				
> vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
<b>Attraper</b>				
> prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
> vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
<b>Préhension</b>				
> ouvrir une porte de voiture ?				
> dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
> ouvrir et fermer un robinet ?				
<b>Autres activités</b>				
> faire vos courses ?				
> monter et descendre de voiture ?				
> faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?				

## Annexe 3



## Annexe 4

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009.

Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
<b>TITRE</b>			
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.	
<b>RÉSUMÉ</b>			
Résumé structuré	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.	
Objectifs	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats, et à la conception de l'étude (PICOS <sup>®</sup> ).	
<b>MÉTHODE</b>			
Protocole et enregistrement	5	Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.	
Critères d'éligibilité	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.	
Sources d'information	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.	
Recherche	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.	
Sélection des études	9	Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).	
Extraction des données	10	Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré-établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.	
Données	11	Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.	
Risque de biais inhérent à chacune des études	12	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.	
Quantification des résultats	13	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : <i>risk ratio</i> , différence entre les moyennes).	
Synthèse des résultats	14	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : $I^2$ ) pour chaque méta-analyse.	
Risque de biais transversal aux études	15	Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).	
Analyses complémentaires	16	Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues <i>a priori</i> .	



Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
<b>RÉSULTATS</b>			
Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.	
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.	
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).	
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les amplitudes d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt ( <i>forest plot</i> ).	
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.	
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).	
Analyse complémentaire	23	Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression [voir item 16]).	
<b>DISCUSSION</b>			
Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs).	
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).	
Conclusions	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.	
<b>FINANCEMENT</b>			
Financement	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs pour la revue systématique.	

<sup>a</sup>Note du traducteur : *Patient, problem or population, Intervention, Comparison, control or comparator, Outcomes, Study design*



## Annexe 5

N°	Site internet	PR	Autre
1	<a href="https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Dietes/Fiche.aspx?doc=arthrite_rhumatoide_diete">https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Dietes/Fiche.aspx?doc=arthrite_rhumatoide_diete</a>	OUI	
2	<a href="http://www.polyarthrite-andar.com/Alimentation">http://www.polyarthrite-andar.com/Alimentation</a>	OUI	
3	<a href="http://www.mieux-vivre-ma-pr.com/mieux-vivre-au-quotidien/mon-alimentation/">http://www.mieux-vivre-ma-pr.com/mieux-vivre-au-quotidien/mon-alimentation/</a>	OUI	
4	<a href="https://www.santemagazine.fr/sante/maladies/maladies-des-os-et-des-articulations/6-aliments-a-eviter-en-cas-darthrite-420382">https://www.santemagazine.fr/sante/maladies/maladies-des-os-et-des-articulations/6-aliments-a-eviter-en-cas-darthrite-420382</a>		NON : arthrite
5	<a href="http://www.psychomedia.qc.ca/sante/2017-11-09/polyarthrite-rhumatoide-aliments-anti-inflammatoires">http://www.psychomedia.qc.ca/sante/2017-11-09/polyarthrite-rhumatoide-aliments-anti-inflammatoires</a>	OUI	
6	<a href="https://www.lilly.fr/fr/maladie/polyarthrite-rhumatoide/trucs-et-astuces/alimentation.aspx">https://www.lilly.fr/fr/maladie/polyarthrite-rhumatoide/trucs-et-astuces/alimentation.aspx</a>	OUI	
7	<a href="https://www.allodocteurs.fr/maladies/os-et-articulations/polyarthrite/arthrite-polyarthrite-faut-il-suivre-un-regime-particulier_11225.html">https://www.allodocteurs.fr/maladies/os-et-articulations/polyarthrite/arthrite-polyarthrite-faut-il-suivre-un-regime-particulier_11225.html</a>	OUI	
8	<a href="http://af-polyarthrite.net/nl1alimentation.html">http://af-polyarthrite.net/nl1alimentation.html</a>	OUI	
9	<a href="https://www.ligues-rhumatisme.ch/blog/2017/r%C3%A9gime-contre-larthrite-partie-1">https://www.ligues-rhumatisme.ch/blog/2017/r%C3%A9gime-contre-larthrite-partie-1</a>	OUI	
10	<a href="https://www.cochrane.org/fr/CD006400/les-effets-des-regimes-sur-la-polyarthrite-rhumatoide">https://www.cochrane.org/fr/CD006400/les-effets-des-regimes-sur-la-polyarthrite-rhumatoide</a>	OUI	
11	<a href="https://www.topsante.com/medecine/rhumatismes/polyarthrite-rhumatoide/la-bonne-alimentation-pour-soulager-la-polyarthrite-rhumatoide-61253">https://www.topsante.com/medecine/rhumatismes/polyarthrite-rhumatoide/la-bonne-alimentation-pour-soulager-la-polyarthrite-rhumatoide-61253</a>	OUI	
12	<a href="https://www.pourquoidoctor.fr/MaladiesPkoidoc/574-Polyarthrite-rhumatoide-des-douleurs-matinales-des-petites-articulations-des-mains-et-des-pieds/p-109-VIVRE-AVEC-Polyarthrite-rhumatoide">https://www.pourquoidoctor.fr/MaladiesPkoidoc/574-Polyarthrite-rhumatoide-des-douleurs-matinales-des-petites-articulations-des-mains-et-des-pieds/p-109-VIVRE-AVEC-Polyarthrite-rhumatoide</a>	OUI	
13	<a href="https://www.lanutrition.fr/cuisine-et-recettes/recettes-sante/recettes-sans-gluten-et-sans-caseine/jacqueline-lagace-l-mes-mains-et-mon-genou-sont-retablis-a-100-r">https://www.lanutrition.fr/cuisine-et-recettes/recettes-sante/recettes-sans-gluten-et-sans-caseine/jacqueline-lagace-l-mes-mains-et-mon-genou-sont-retablis-a-100-r</a>	OUI	
14	<a href="https://www.lanutrition.fr/les-news/polyarthrite-rhumatoide-les-nouveaux-traitements-naturels">https://www.lanutrition.fr/les-news/polyarthrite-rhumatoide-les-nouveaux-traitements-naturels</a>	OUI	
15	<a href="http://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=1477">http://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=1477</a>	OUI	
16	<a href="https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html?pb=sourcesref">https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html?pb=sourcesref</a>	OUI	
17	<a href="http://education.arthritis.ca/pdfs/ch3/Alimentation.pdf">http://education.arthritis.ca/pdfs/ch3/Alimentation.pdf</a>	OUI	
18	<a href="https://www.carenity.com/infos-maladie/polyarthrite-rhumatoide/polyarthrite-rhumatoide-et-alimentation-601">https://www.carenity.com/infos-maladie/polyarthrite-rhumatoide/polyarthrite-rhumatoide-et-alimentation-601</a>	OUI	
19	<a href="http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2012/11/RR48_RG-Solau-Gervais.pdf">http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2012/11/RR48_RG-Solau-Gervais.pdf</a>	OUI	
20	<a href="https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoide">https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoide</a>	OUI	

### Annexe 5 (suite)

Régimes par ordre d'apparition	Nombre apparitions dans les 19 articles
Riche en Omega 3	9
Végétarien	6
Pauvre en sucre et en produits raffinés	3
Seignalet	7
Sans gluten	7
Jeûne	7
Végétalien	5
Régime hypo-allergisant	1
Régime exclusion produits laitiers	7
Régime méditerranéen ou crétois	7
Régime élémentaire	1
Régime d'élimination	4
Enrichissement en probiotiques	3
l'EGCG (gallate d'épigallocatechine) contenue dans le thé vert	2
Apports en curcuma	2
Apports en cannelle	1

## Annexe 6

Tableau supplémentation en oméga 3 (5 articles)

Article	Type d'étude	Population	Intervention	Critère(s) de jugement	Résultats	Niveau de preuve forces et biais
(1/5) <b>Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use.(44)</b>  <b>Proudman SM. 2013</b>  <b>Australie</b>	Essai randomisé contrôlé en double aveugle	PR évoluant depuis moins d'1 an et naïves de DMARDS	Instauration d'une trithérapie par Méthotrexate + Sulfasalazine + Hydroxychloroquine puis randomisation 1 : 2 pour ajout d'une supplémentation en huile de poisson faible dose contrôle 0,4g/j (n=47) VS forte dose 5,5g/j (n=75)  10 ml/jour d'huile de poisson soit en oméga 3 : 5,5g d'acide eicosapentanoïque (EPA) et d'acide docosahexaénoïque (DHA).  Ajustement de la posologie de la trithérapie au cours de l'étude en fonction de l'évolution clinico-biologique.	- Pourcentage de patients en échec de la trithérapie, après optimisation des posologies, avec nécessité d'un switch pour le leflunomide  - Rémission ACR à 52 semaines	Dans le groupe huile de poisson, échec de la trithérapie plus faible (HR=0.28 (95% CI 0.12 à 0.63; p=0.002) non ajusté et 0.24 (95% CI 0.10 to 0.54; p=0.0006) après ajustement sur le tabagisme, les épitopes partagés et le taux initial d'anti-CCP.  Le taux de patients en rémission ACR était significativement plus élevé dans le groupe huile de poisson VS placebo (HRs=2.17 (95% CI 1.07 à 4.42; p=0.03) non ajusté et 2.09 (95% CI 1.02 to 4.30; p=0.04) après ajustement).  Pas de différence entre les groupes dans la posologie du méthotrexate, le DAS 28, le HAQ ou les événements indésirables.	<b>Niveau 2- (HAS)</b>  <b>- Double aveugle mais possible biais devant la variation de la concentration entre verum et placebo : texture, odeur</b>  <b>- PR récentes et naïves de traitement avec modification du traitement de fond au cours de l'étude</b>

Article	Type d'étude	Population	Intervention	Critère(s) de jugement	Résultats	Niveau de preuve forces et biais
<p>(2/5)</p> <p><b>Intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with RA: A systematic review and meta-analysis.(45)</b></p> <p><b>Gioxari A. 2017</b></p> <p><b>Grèce</b></p>	<p>RL avec MA</p> <p>Inclusion de 20 essais contrôlés</p>	<p>717 PR avec intervention</p> <p>535 PR dans les groupes contrôle</p> <p>Changements de traitement de fond durant les études non acceptés.</p>	<p>Supplémentation en oméga3 pendant minimum 3 mois</p>	<p>Évaluation de nombreux paramètres d'activité de la PR : raideur matinale, nombre d'articulations douloureuses, VS, CRP, indice de Ritchie, EVA, HAQ, force de préhension, FR, nombre d'articulations gonflées, évaluation globale par le patient, évaluation globale par le médecin, DAS28, force de préhension droite, fatigue, poids, Hb, Fibrinogène, profil lipidique, marqueurs inflammatoires</p>	<p><u>la consommation d'acides gras ω-3 améliore significativement huit marqueurs liés à l'activité de la maladie :</u></p> <p>- <b>raideur matinale</b> sur 15 études : P=0,002, DS -0,42 ; IC 95% (-0,68 ; -0,16) ; I2= 72,5%</p> <p>- <b>Nombre d'articulations douloureuses</b> sur 14 études : P=0,001, DS -0,242 ; IC95% (-0,388 ; -0,095) ; I2=0%</p> <p>- <b>VS</b> sur 12 études : p=0,049, DS=-0,162 IC 95% (-0,324 ; -0,00) ; I2=36,9%</p> <p>- <b>EVA douleur</b> : Sur 16 études, P=0,019, DS=-0,323 IC 95% (-0,593 ; -0,053), I2=72,9%</p> <p><u>Évaluation sur un faible nombre d'études, mais amélioration significative :</u></p> <p>- <b>HAQ</b>, 6 études, -0,259 IC 95% (-0,457 ; -0,062) I2=45,2%, P=0,01</p> <p>- <b>Indice de Ritchie</b>, 6 études, DS 0,377 IC95% (0,167 ; 0,587), I2=0%, P&lt;0,001</p> <p>- <b>Force de préhension</b>, 5 études, DS 0,441, IC95% (0,02 ; 0,859), I2=61,4%, P=0,039</p> <p>- <b>Force de préhension gauche</b>, 3 études, DS -1,535 IC95% (-2,359 ; 0,710), I2=69,4%, P&lt;0,001</p> <p><u>Résultats NON SIGNIFICATIFS pour :</u></p> <p>FR, nombre articulations gonflées, évaluation globale par le patient, évaluation globale par le médecin, DAS28, la force de préhension droite, fatigue, poids, Hb, Fibrinogène</p> <p><u>Profil lipidique</u> : Amélioration <b>taux TG</b>, sur 3 études, DS -0,316 IC95% (-0,561 ; -0,070), I2=0%, P=0,012 Mais pas de changement pour les taux de cholestérol total, LDL, HDL.</p> <p><u>Profil inflammatoire</u> : Réduction significative du taux de <b>Leucotriène B4</b> sur 5 études, DS -0,440, IC95% (-0,676 ; -0,205) I2=46,5%, P&lt;0,001 Pas de différence pour la CRP, IL6, IL1, TNFa.</p>	<p><b>Niveau 1+ (HAS)</b></p> <p><b>Faible qualité globale des essais</b></p> <p>- Biais de classement : Manque de données sur la randomisation et l'aveugle</p> <p>- Biais de sélection</p> <p>- Manque d'homogénéité sur les populations, les évaluations, les méthodes de laboratoire, les outils, les mesures utilisées, les types d'AGPI administrés</p>

Article	Type d'étude	Population	Intervention	Critère(s) de jugement	Résultats	Niveau de preuve forces et biais
<p>(3/5)</p> <p><b>The effect of O3 PUFA in patients with active RA receiving DMARDs therapy: double blind randomized controlled trial.(46)</b></p> <p><b>Rajaei E. 2016</b></p> <p><b>Iran</b></p>	<p>Essai contrôlé randomisé en double aveugle</p>	<p>60 patients avec une PR active préalablement traités par DMARDs</p> <p>Placés par tirage au sort dans 2 groupes :</p> <p>-1 groupe fish oil (n=30)</p> <p>-1 groupe placebo (n=30)</p> <p>Exclusion :</p> <p>-diagnostic de plus de 6 mois</p> <p>-Déformations osseuses sévères</p> <p>-Pathologies concomitantes sévères</p> <p>-ACR IV</p> <p>-Fluctuation de la dose de médicament pendant l'étude</p> <p>-Utilisation de suppléments d'O3 préalables</p> <p>-Intolérance digestive</p> <p>-Infection sévère</p> <p>-ASAT, ALAT ou créat &gt;1,5N, bili &gt; 1,8mg/dL</p> <p>-Arrêt du traitement pour effets indésirables</p> <p>-Absence à plusieurs sessions d'évaluation</p>	<p>12 semaines de supplémentation en O3 ou de placebo, en continuant le traitement préalable</p> <p>Evaluation toutes les 4 semaines (4 fois), enregistrement des données :</p> <p>-VS</p> <p>-CRP</p> <p>-Consommation quotidienne d'antalgiques</p> <p>-Nombres d'articulations sensibles et enflées</p> <p>-Durée de la raideur matinale</p> <p>-Evaluation médicale globale par le médecin</p> <p>-EVA</p> <p>-ACR</p> <p>-DAS28</p> <p>-Évaluation globale de l'état de santé général du patient</p>	<p>Evaluation toutes les 4 semaines (4 fois):</p> <p>-VS</p> <p>-CRP</p> <p>-Consommation quotidienne d'antalgiques</p> <p>-Nombres d'articulations sensibles et enflées</p> <p>-Durée de la raideur matinale</p> <p>-Evaluation médicale globale par le médecin</p> <p>-EVA</p> <p>-ACR</p> <p>-DAS28</p> <p>-Évaluation globale de l'état de santé général du patient</p>	<p><u>Améliorations significatives (p&lt;0,05), après 12 semaines, dans le groupe O3 :</u></p> <p>-Diminution du DAS28 : au début de l'étude : 21 patients 3,2&lt;DAS28&lt;5,1 et 4 patients DAS28&gt;5,1 ; fin de l'étude : 5 patients 3,2&lt;DAS28&lt;5,1 et 20 patients DAS28&lt;3,2</p> <p>-Diminution de la raideur matinale (128 à 40 mn)</p> <p>-Diminution du nombre d'articulations sensibles (21 à 5), diminution du nombre d'articulations enflées (10 à 3),</p> <p>-la VS est passée de 39 à 16,</p> <p>-Diminution 72% du taux d'utilisation d'antalgiques (25 contre 7 à la fin)</p> <p>-Amélioration globale de l'état général du patient</p> <p>-Diminution de l'intensité douloureuse EVA 9 à 4</p> <p>-Meilleure appréciation de l'état du patient par le médecin 4 à 2</p> <p>-Pas de modification du poids</p> <p>Pas de changement significatif observé dans le groupe placebo sur la consommation d'antalgiques.</p>	<p><b>Niveau 2- (HAS)</b></p> <p>- Absence de données statistiques sur la comparaison entre les deux groupes</p> <p>- 11 perdus de vue</p> <p>- Biais de sélection</p>

Article	Type d'étude	Population	Intervention	Critère(s) de jugement	Résultats	Niveau de preuve forces et biais
<p>(4/5)</p> <p><b>Clinical benefits of Omega 3 PUFA and a-Linolenic acid in patients with RA.(47)</b></p> <p><b>Veselinovic M. 2017</b></p> <p><b>Serbie</b></p>	<p>Essai contrôlé randomisé</p> <p>En double aveugle</p>	<p>60 patientes femmes moyenne d'âge 63 ans, atteintes de PR, recrutées au département de rhumatologie de la clinique Center Kragujevac en Serbie en 2014.</p> <p>Appariées sur l'âge, l'IMC et la durée de la maladie.</p> <p>Durée de la maladie 12 à 180 mois</p> <p>Même traitement anti rhumatoïde (changement = critère exclusion) :</p> <p>-Corticoïdes à faible dose, -MTX PO, -Ac folique, -et AINS occasionnel (dose stable depuis 1 mois -DMARDs à posologie stable 2 mois avant le début de l'essai</p> <p>Exclusion :</p> <p>-maladies chroniques rénales, hépatiques ou cardiaques -Diabète 2 Tabagisme dans les 5 dernières années -HTA non contrôlée -Dyslipidémie -ATCD familiaux CV -Ménopause précoce -Carence sévère en Ac folique, vitB6, vitB12 -Arthrites autres que PR</p>	<p>Randomisation 3 groupes de 20 personnes :</p> <p>-G1 : 5g d'huile de poisson par jour (<b>Oméga-3</b>)</p> <p>-G2 : 2 capsules/j d'<i>Omega-3 Cardio</i><sup>®</sup> et 2 capsules/j d'<i>evening primrose oil</i><sup>®</sup> (huile d'onagre) (<b>GLA + Oméga-3</b>)</p> <p>-G3 : = groupe témoin, Uniquement le traitement classique.</p>	<p><u>Critères de jugement</u> :</p> <p>-DAS28 -Nombre d'articulations sensibles -Douleur EVA</p> <p><u>Évaluation</u> :</p> <p>-Avant le début de l'étude -3 mois après le début de l'étude</p>	<p>- Le DAS 28, le nombre d'articulations sensibles et le score de l'échelle visuelle analogique (EVA) ont diminué significativement après la supplémentation dans les groupes I et II (p &lt;0,001), contrairement au groupe III témoin :</p> <p><b>DAS28</b> <u>G1</u> 4,99 +/- 0,88 à 3,91 +/- 0,80 <u>G2</u> 4,76 +/-0,85 à 3,79 +/- 0,72</p> <p><b>N articulations sensibles</b> <u>G1</u> 6,2 +/- 2,0 à 3,3 +/- 1,5 <u>G2</u> 5,1 +/- 1,9 à 4,0 +/- 1,4</p> <p><b>EVA (mm)</b> <u>G1</u> 55,7 +/- 10,1 à 46,7 +/- 7,1 <u>G2</u> 59,0 +/- 9,1 à 50,5 +/- 7,0</p> <p>- Concernant les phospholipides plasmatiques, le rapport des acides gras n-6 / n-3 est passé de 15,47 ± 5,51 à 10,62 ± 5,07 (p = 0,005) et de 18,15 ± 5,04 à 13,50 ± 4,81 (p = 0,005) dans les groupes I et II respectivement.</p> <p>- La combinaison d'oméga-3 et GLA (groupe II) a augmenté le taux d'acide linoléique (0,00 ± 0,00 à 0,13 ± 0,11, p &lt;0,001), qui était indétectable dans tous les groupes avant les traitements;</p>	<p><b>Niveau 1- (HAS)</b></p> <p>-Absence de placebo dans le groupe témoin</p> <p>-Pas de perdus de vue, observance contrôlée par les chercheurs en comptant les capsules</p>

Article	Type d'étude	Population	Intervention	Critère(s) de jugement	Résultats	Niveau de preuve forces et biais
<p>(5/5)</p> <p><b>Docosahexaenoic acid in the treatment of RA: a double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over with microalgae vs. sunflower oil.(48)</b></p> <p><b>Dawczynski C. 2018</b></p> <p><b>Allemagne</b></p>	<p>Essai croisé contrôlé randomisé, en double aveugle, contre placebo</p>	<p>38 patients atteints de PR (critères ACR),</p> <p>Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-DAS28 au mois 2,4 (activité modérée)</li> <li>-Prise AINS stable depuis minimum 2 semaines avant le début de l'étude</li> <li>-Prise de corticoïdes et DMARDs à posologie stable minimum 4 semaines avant le début de l'étude, posologie devant rester inférieure à cette limite durant toute l'étude. (30 semaines)</li> </ul> <p>Exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Comorbidités gastro-intestinales ou métaboliques</li> <li>-Consommation alcool excessive</li> <li>-Prise de compléments alimentaires, comme l'huile de poisson</li> <li>-Allergie ou intolérance alimentaire connue</li> </ul> <p>Les patients ont pu être exclus en cours d'étude pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-A leur demande</li> <li>-Infection grave</li> <li>-&gt; 50% du nombre d'articulation enflées ou sensibles</li> <li>-Corticoïdes intra-articulaires 4 semaines avant randomisation ou tout prélèvement sanguin</li> <li>-Réintroduction de ttt DMARDs</li> <li>-Besoin supplémentaire en prednisone &gt; 10 mg/j ou équivalent</li> <li>-Observance équivoque avec le protocole de l'étude</li> </ul>	<p><b>-Groupe verum :</b> 8g/j d'huile de microalgues correspondant à 2,1g/j de DHA (oméga-3)</p> <p><b>-Groupe témoin :</b> 8g/j d'huile de tournesol, correspondant à 4,7g/j d'acide linoléique (oméga-6)</p> <p>2 périodes d'intervention de 10 semaines, avec 10 semaines de sevrage entre les 2.</p>	<p>Prélèvement sanguin et évaluation de l'activité de la maladie avant et après chaque période</p> <p><u>Critères de jugement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Nombre articulations gonflées (sur 66)</li> <li>-Nombre articulations douloureuses (sur 68)</li> <li>-DAS28</li> <li>-VS</li> <li>-Évaluation globale de la maladie par le patient</li> <li>-Échographies une main et un pied : recherche synovite et ténosynovite, lésions osseuses érosives (score allemand US-7)</li> <li>-CRP</li> <li>-HAQ</li> <li>-Durée raideur matinale</li> <li>-EVA quotidienne</li> </ul> <p>Documentation du traitement quotidien</p> <p>Documentation des habitudes nutritionnelles dans un protocole de fréquence des aliments</p>	<p><b>Groupe Verum :</b> <b>AMÉLIORATIONS SIGNIFICATIVES avant et après traitement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Diminution du nombre d'articulations sensibles (68) 8,36 +/-5,55 à 6,00+/-5,01 (<b>p=0,031</b>)</li> <li>-Diminution du nombre d'articulations douloureuses et gonflées (68/66) de 13,9 ± 7,4 à 9,9 ± 7,0 (<b>p = 0,010</b>),</li> <li>-Diminution du nombre d'articulations sensibles (sur 28) 4,52 +/-2,99 à 3,08+/-3,01 (p=0,015)</li> <li>-Amélioration du grade de ténosynovite au power doppler : 0,57 +/- 0,84 à 0,35 +/- 0,65 <b>p&lt;0,001</b></li> </ul> <p><b>AMÉLIORATIONS SIGNIFICATIVES par rapport au groupe témoin :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Nombre total (68) d'articulations douloureuses <b>p=0,017</b></li> <li>-Nombre d'articulations sensibles et gonflées <b>p=0,029</b></li> <li>-Nombre restreint (28) d'articulations sensibles <b>p=0,014</b></li> <li>-Score US-7 <b>p=0,039</b></li> </ul> <p><b>PAS de changement significatif</b> du nombre d'articulations gonflées, du DAS28 total, du grade de synovite, ou des érosions, ou du score total US7, de la durée de raideur matinale, du HAQ, de l'évaluation globale de la maladie par le patient ou par le médecin, de la VS ou de la CRP.</p> <p><b>Groupe témoin :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-augmentation du score total US-7 : 11,39 +/-6,95 à 14,04 +/-8,79 <b>p=0,025</b></li> <li>-augmentation de l'évaluation globale de la maladie par le médecin 21,71 +/- 12,4 à 28,92 +/-14,89 <b>p=0,012</b></li> </ul>	<p><b>Niveau 2- (HAS)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible puissance, peu de patients</li> <li>-Biais d'attrition</li> <li>- 16 % de perdus de vue (6 patients), puis 7 patients ont été exclus devant un manque de compliance au protocole.</li> <li>- Placebo utilisé pas neutre, l'huile de tournesol est précurseur de médiateurs pro-inflammatoires : maximise la différence entre les deux interventions</li> </ul>

## Annexe 7

Tableau Régime méditerranéen (2 articles)

Article	Type d'étude	Population	Intervention	Critère(s) de jugement	Résultats	Niveau de preuve et biais
<p>(1/2)</p> <p><b>A pilot study of a Mediterranean diet in female patients with Rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow.(49)</b></p> <p><b>McKellar G</b></p> <p><b>2007</b></p> <p><b>Écosse</b></p>	Essai contrôlé non randomisé	<p>130 femmes atteintes de PR, âgées de 30 à 70 ans</p> <p>Recrutées dans 3 différents centres hospitaliers de Glasgow</p> <p>- Groupe intervention : n=75</p> <p>- Groupe témoin : n=55</p>	<p>9 mois d'intervention :</p> <p>-Groupe intervention : régime méditerranéen (RM) avec 2 heure de formation par semaine pendant 6 semaines sur la cuisine méditerranéenne</p> <p>-Groupe témoin : les participantes ont reçu des instructions écrites sur une alimentation équilibrée et en faveur d'une bonne santé.</p>	<p>Évaluation au début, à trois mois et à 6 mois</p> <p>-Clinique et biologique : Articulations gonflées et sensibles, EVA, durée de raideur matinale, DAS28, HAQ, VS, CRP, IL6.</p> <p>-Risque cardiovasculaire : tabagisme, TA, taux de cholestérol, glutathion, IMC.</p>	<p>Un bénéfique significatif a été montré dans le groupe interventionnel par rapport aux témoins concernant :</p> <p>-l'évaluation globale du patient à 6 mois sur une échelle de 100 mm : 50 à 45 mm contre 54 à 63 mm (<b>p = 0,002</b>),</p> <p>-le score de douleur à 3 mois (<b>p=0,011</b>) restée à 50mm dans le groupe intervention, et de 55 à 62 dans le groupe témoin, et à 6 mois (<b>p = 0,049</b>) restée à 50 mm dans le groupe intervention et passée à 63 dans le groupe témoin,</p> <p>-la raideur matinale à 6 mois (<b>p = 0,041</b>) 30 à 15 mn contre 60 à 30 mn</p> <p>-le HAQ à 3 mois (<b>p = 0,03</b>) 1,75 à 1,625 contre 1,75 à 1,875.</p> <p>-Chute significative de la PAS chez les patients sous RM de 4 mmHg (<b>p=0,016</b>), pas de changement chez les patients témoins</p>	<p><b>Niveau 2+ (HAS)</b></p> <p>-Faible puissance</p> <p>-Biais de confusion : absence de randomisation (choix du groupe de patients en fonction de la possibilité de se rendre aux cours de cuisines)</p> <p>-Aveugle impossible</p>



Article	Type d'étude	Population	Intervention	Critère(s) de jugement	Résultats	Niveau de preuve forces et biais
<p>(2/2)</p> <p><b>An experimental study of a Mediterranean diet for patients with Rheumatoid arthritis.(50)</b></p> <p><b>Sköldstam L 2003</b></p> <p><b>Suède</b></p>	<p>Essai contrôlé randomisé</p>	<p>51 patients atteints de PR évoluant depuis au moins 2 ans avec traitement stable :</p> <p>-Groupe intervention : N=26</p> <p>-Groupe témoin : N=25</p> <p>Au début de l'essai les 2 groupes étaient comparables à tous les égards, sauf pour l'IMC (28,4 contre 25,6 chez les témoins) et la durée de la maladie (17 ans contre 10 ans chez les témoins).</p>	<p>12 semaines d'intervention = Test du régime crétois de De Lorgeril</p> <p>Les 3 premières semaines : un plat méditerranéen était servi quotidiennement aux patients du groupe régime. Ensuite, une diététicienne était disponible pour donner des leçons de cuisine ou des conseils diététiques</p> <p>Le groupe contrôle recevait les plats ordinaires de l'hôpital pendant 3 semaines, puis étaient invités à reprendre leur alimentation habituelle.</p>	<p>Evaluations au début, à la 3<sup>e</sup> semaine, à la 6<sup>e</sup> semaine et à la 12<sup>e</sup> semaine (fin de l'étude) :</p> <p>-DAS28, -HAQ -Dose quotidienne d'AINS</p> <p>Secondairement :</p> <p>-4 composants du DAS28 -CRP -Plaquettes -EVA douleur -Durée de raideur matinale -Test de déficience fonctionnelle -Force de préhension</p>	<p><u>GRUPE RÉGIME</u></p> <p>Entre l'inclusion et la fin de l'étude, à 12 semaines, les patients du groupe régime (n = 26) ont montré une amélioration significative sur les variables suivantes :</p> <p>-Diminution du DAS28 de 0,56 (<b>p &lt;0,001</b>), différence significative par rapport au groupe témoin (<b>p=0,047</b>)</p> <p>-Diminution du HAQ de 0,15 (<b>p = 0,020</b>), différence significative par rapport au groupe témoin (p=0,012)</p> <p>-Augmentation de la "vitalité" de 11,3 (<b>p = 0,018</b>) *et une diminution de "par rapport à un an plus tôt" de 0,6 (<b>p = 0,016</b>).</p> <p>-Seule la consommation d'AINS était inchangée dans les variables principales</p> <p>-Diminution du nombre d'articulations gonflées de 7(5,6) à 5,2(5,1) (<b>p&lt;0,001</b>), différence significative par rapport au groupe témoin (<b>p&lt;0,001</b>)</p> <p>-Diminution du nombre d'articulations sensibles de 6,8(5,9) à 4,5(5,1) (<b>p=0,002</b>)</p> <p>-Amélioration de l'évaluation globale du patient sur une échelle de 100mm : 30(22) à 18(13) (<b>p=0,008</b>)</p> <p>-Diminution de l'EVA 32(20) à 20(13) (<b>p=0,007</b>), différence significative par rapport au groupe témoin (<b>p=0,006</b>)</p> <p>-Diminution de la CRP 17(20) à 12(15)mm (<b>p=0,001</b>), différence significative par rapport au groupe témoin (<b>p=0,006</b>)</p> <p>-Diminution du taux de plaquettes (10<sup>9</sup>) : 273(55) à 247(47) (<b>p=0,001</b>)</p> <p><u>GRUPE TÉMOIN</u></p> <p>- Pour les patients témoins (n = 25) aucun changement significatif n'a été observé à la fin de l'étude.</p>	<p><b>Niveau 2- (HAS)</b></p> <p>Faible puissance Suivi plus long nécessaire Violations du protocole : certaines infiltrations intra articulaires au tout début de l'étude chez certains patients, mais l'impact ne serait pas en faveur du régime méditerranéen -Absence de double aveugle -5 patients exclus (manque de motivation, DAS&lt;2 au départ, nécessité de changement de traitement, dyspepsie)</p>

## Annexe 8

Tableau Jeûne + régime végétarien (3 articles)

Article	Type d'étude	Population	Intervention	Critère(s) de jugement	Résultats	Niveau de preuve et biais
(1/3) <b>Effects of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis (54)</b> <b>Sköldstam L. 1979</b> <b>Suisse</b>	Essai contrôlé randomisé	<b>26 patients</b> atteints de PR randomisés (critères ACR) :  -16 patients dans le groupe intervention -10 patients dans le groupe témoin (pas d'information sur l'alimentation recommandée)  Appariement sur : -L'activité de la maladie : faible à modérée -Les traitements répertoriés étaient stables durant quelques mois avant l'étude. -L'âge -La durée de la maladie	7 à 10 jours de jeûne, suivis de 9 semaines de régime lacto-végétarien.  Suivi hebdomadaire par un diététicien	-Douleur -Raideur -Consommation d'antalgiques -Gonflement articulaire des 10 IPP -Force de préhension des deux mains -« Score clinique de 6 articulations pour la douleur » (3 articulations les plus enflées et leurs contro-latérales) Score sur 54. -Indice de Ritchie -Évaluation fonctionnelle par un ergothérapeute -Temps pour marcher 34 mètres. -Masse corporelle  -VS -NFS -Concentration sérique en protéines (Albumine, orosomucoïdes, haptoglobine, IgG et IgA) -IgM, portions C3 et C4 du complément  Examens par le même médecin : -Avant le jeûne -Le jour suivant la fin du jeûne -À la fin de la période de régime lacto-végétarien	<u>GRUPE RÉGIME</u> <u>Résultats significatifs :</u>  <b>&gt;Après la période de jeûne</b> -Diminution du taux d'orosomucoïdes sériques -0,14g/L+/-0,18 <b>p&lt;0,01</b> -Diminution de la douleur EVA -2,0cm+/-1,7 <b>p&lt;0,001</b> -Diminution de la raideur sur une échelle de 10 cm -1cm+/-1,5 <b>p&lt;0,025</b> -Diminution de l'utilisation quotidienne d'AINS -2,1unités+/-1,2 <b>p&lt;0,001</b> -Perte de poids -3,5kg+/-1,0 <b>p&lt;0,001</b> -Diminution de l'indice de Ritchie -3,2+/-3,5 <b>p&lt;0,005</b> -Diminution du périmètre des IPP -41unités+/-29 <b>p&lt;0,001</b> -Diminution du score sur 6 articulations douloureuses -5,9+/-4,4 <b>p&lt;0,001</b>  <b>&gt;Après la période de régime lacto-végétarien</b> -Diminution du taux d'hémoglobine -8,8 g/L+/-11,6 <b>p&lt;0,025</b> -Augmentation de l'haptoglobine +0,43g/L+/-0,43 <b>p&lt;0,005</b> -Augmentation du taux d'IgM +0,20g/L+/-0,29 <b>p&lt;0,05</b> -Perte de poids -2,6kg+/-2,1 <b>p&lt;0,001</b> -Diminution du périmètre des IPP -25 unités+/-42 <b>p&lt;0,05</b>  <u>GRUPE TÉMOIN</u> <u>Résultats significatifs</u>  <b>&gt;À la 3<sup>e</sup> semaine</b> -Augmentation du taux de thrombocytes +28/uL+/-31 <b>p&lt;0,005</b> -Diminution de la portion C4 du complément -19,3g/L+/-9,8 <b>p&lt;0,05</b> -Diminution du score sur 6 articulations douloureuses -2,8+/-3,9 <b>p&lt;0,05</b> -Diminution du temps pour marcher 34 m -2,3s+/-2,2 <b>p&lt;0,01</b>  <b>&gt;À la 12<sup>e</sup> semaine</b> -Diminution de l'albuminémie -2,7g/L+/-2,7 <b>p&lt;0,01</b>	<b>Niveau 1- (HAS)</b>  -Faible puissance -Étude ouverte : absence d'aveugle -Absence d'information sur l'alimentation du groupe témoin -3 perdus de vue, analyse per protocole

Article	Type d'étude	Population	Intervention	Critère(s) de jugement	Résultats	Niveau de preuve forces et biais
<p>(2/3)</p> <p><b>Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in RA(52)</b></p> <p><b>Kjeldsen-Kragh J.</b></p> <p><b>1991</b></p> <p><b>Norvège</b></p>	<p>Essai contrôlé randomisé en simple aveugle</p>	<p><b>53 patients</b> atteints de PR ont été recrutés entre janvier 1987 et octobre 1989.</p> <p>-27 patients dans le groupe régime -26 patients dans le groupe contrôle</p> <p>Critères d'inclusion : -PR active -Traitement de fond stable depuis minimum 3 mois -Corticothérapie maximum 7,5mg/KG/j, stable depuis minimum 4 semaines - Doses d'AINS quotidiennes stables depuis 3 semaines</p> <p>Critères d'exclusion : -Modification du traitement de fond durant l'étude -Utilisation de suppléments en oméga-3</p>	<p>7 à 10 j de jeûne suivi d'un régime végétarien individualisé</p> <p>-Jeûne et initiation du régime dans une ferme de santé : 4 premières semaines de l'étude</p> <p>-à la réintroduction de chaque aliment tous les 2j, possibilité d'exclure un aliment qui entrainerait à nouveau des douleurs</p>	<p>Évaluation par un médecin unique, ne connaissant pas le groupe de chaque patient.</p> <p>-Au début de l'étude -À la 4<sup>e</sup> semaine -Puis tous les 3 mois</p> <p>Critères de jugement : -Douleur EVA -Durée de la raideur matinale -HAQ -Indice de Ritchie -Articulations sensibles à la mobilisation -Articulations enflées -Force de préhension -Hb -VS -Plaquettes -Leucocytes -CRP -Albumine sérique</p>	<p><b>Évaluation à la 4<sup>e</sup> semaine :</b> <b>GROUPE RÉGIME</b> Amélioration significative : -Nombre d'articulations sensibles p&lt;0,0002 -Indice de Ritchie p&lt;0,0004 -Nombre d'articulation enflées p&lt;0,04 -Douleur p&lt;0,0001 -Raideur matinale p&lt;0,0002 -VS p&lt;0,002 -CRP p&lt;0,005 -Numération des leucocytes p&lt;0,0001 -Numération plaquettaire p&lt;0,006 -Force de préhension p&lt;0,0005 -HAQ p&lt;0,0001</p> <p>Valeurs globalement maintenues jusqu'à la fin de l'étude</p> <p><b>GROUPE CONTRÔLE</b> Diminution de la douleur à la 4<sup>e</sup> semaine p&lt;0,02 Aucun des autres indices ne s'était amélioré significativement Détérioration de tous les indices à la fin de l'étude</p> <p><b>Au 13<sup>e</sup> mois :</b> <b>COMPARAISON DES 2 GROUPE</b> Amélioration significative observée dans le groupe régime pour tous les indices sauf sur le taux d'hémoglobine et sur la numération plaquettaire</p>	<p><b>Niveau 1- (HAS)</b></p> <p>-Simple aveugle -Faible puissance -19 perdus de vue (10 dans le groupe régime, 9 dans le groupe contrôle), analyse en ITT -Effet <i>nocebo</i> dans le groupe témoin, effet <i>placebo</i> dans le groupe régime (simple aveugle, et souhaitent tous expérimenter l'intervention diététique) -Biais de sélection de patients particuliers propre aux interventions diététiques.</p>
<p>(3/3)</p> <p><b>Vegetarian diet for patients with RA – Status: Two years after introduction of the diet.(53)</b></p> <p><b>Kjeldsen-Kragh J.</b></p> <p><b>1994</b></p> <p><b>Norvège</b></p>	<p>Suite de l'essai contrôlé de 1991</p>	<p>45 patients divisés -Un groupe répondeur au régime n=10 -Un groupe non-répondeurs au régime n=12 -Un groupe témoin (régime omnivore) 23</p> <p>Durée de la maladie non comparable entre les patients répondeurs et non répondeurs au régime, même si la différence n'est pas significative</p> <p>Seuls l'indice de Ritchie et l'indice HAQ différaient significativement entre les 2 groupes au départ</p> <p>Tous les répondeurs avaient continué leur régime, contre seulement la moitié des non-répondeurs</p>	<p>Par le même médecin : -Douleur EVA -Durée de la raideur matinale -Évaluation globale : bien mieux/mieux/inchangée/pire/bi en pire -HAQ -Compte des articulations : enflées, sensibles, indice de Ritchie -Force de préhension de chaque main -Données biologiques : VS, CRP, Hb, numération plaquettaire, leucocytes, albumine</p>	<p>Résultats significatifs pour p&lt;0,0167</p> <p>Amélioration significative du groupe régime répondeur comparé aux deux autres groupes pour toutes les variables sauf la force de préhension. -Douleur p&lt;0,005 -Raideur matinale p&lt;0,005 -HAQ p&lt;0,02 -Évaluation globale p&lt;0,007 -Articulations sensibles p&lt;0,0003 -Indice de Ritchie p&lt;0,0001</p> <p>Les différences entre les 3 groupes n'étaient pas significatives pour : - les paramètres biologiques -les changements de traitement -les données anthropométriques</p>	<p><b>Niveau 1-</b></p> <p>-8 perdus de vue -Facteurs de confusion : modification du traitement médicamenteux chez les patients répondeurs au régime : mais une analyse répétée sans ces patients, montre les mêmes résultats significatifs. -Biais de sélection : les patients répondeurs avaient tendance à avoir une durée de pathologie plus courte au départ.</p>	

## Annexe 9

Tableau régime végétalien +/- sans gluten (4 articles)

Article	Type d'étude	Population	Intervention	Critère(s) de jugement	Résultats	Niveau de preuve et biais
<p>(1/4)</p> <p><b>A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens(57)</b></p> <p>I. Hafström 2001</p> <p>Suède</p>	Essai contrôlé randomisé	<p>66 patients atteints de PR active :</p> <p>Groupes appariés sur les variables : âge, durée de la maladie, positivité du FR, traitement par DMARDs</p>	<p>Régime végétalien sans gluten pendant 12 mois.</p> <p>-Groupe intervention N = 38 -Groupe témoin N = 28</p>	<p>Surveillance pendant 1 an Après 3, 6 et 12 mois</p> <p>-Selon les critères de l'ACR -Taux d'anticorps anti-gliadine et anti-bétalactoglobuline -radiographie des mains et des pieds</p>	<p><u>GRUPE RÉGIME</u> -Patients ayant montré 20% d'amélioration des critères ACR20 : 40,5% (neuf patients) (contre 4% soit un patient dans le groupe témoin). En ITT, cela correspond à 34,3% des patients. -<b>IgG anti-gliadine</b> : diminution significative à 3 mois : passage de 5 à 3 U/mL (<math>p=0,012</math>), et à 12 mois 1 U/mL (<math>p=0,0071</math>) -<b>IgG anti-bétalactoglobuline</b> : passage de 5,6 U/mL à 3,8 (<math>p=0,0066</math>), et à 3,6 U/mL à 12 mois (<math>p=0,0105</math>) -Aucune modification significative sur les lésions radiologiques observées - Le régime semble diminuer le nombre d'injections intra-articulaires de corticoïdes nécessaire : 60% des patients du groupe régime, contre 82% dans l'autre groupe - Les analyses séparées de chaque critère ACR, en ITT, révèlent une amélioration chez les patients végétaliens pour toutes les variables sauf pour la CRP. - Pour les patients « répondeurs » au régime végétalien, la CRP s'est améliorée de manière significative de 24,9 (31,3) à 11,8(16,0) mg/L au 12<sup>e</sup> mois (<math>p&lt;0,05</math>).</p> <p><u>GRUPE TÉMOIN</u> -Les patients du groupe témoin n'ont bénéficié d'une amélioration significative que dans le nombre d'articulations gonflées et dans l'évaluation globale de la maladie par le médecin.</p>	<p><b>Niveau 1- (HAS)</b></p> <p>-Taux d'abandon important (16 dans le groupe régime, 3 dans le groupe témoin) -Analyse per-protocole et ITT -Faible puissance -Pas de données chiffrées sur la significativité des résultats dans la comparaison ACR 20 entre les deux groupes</p>
<p>(2/4)</p> <p><b>Gluten free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study(58)</b></p> <p>Elkan AC 2008</p> <p>Suède</p>	Essai contrôlé randomisé	<p>66 patients atteints de PR</p> <p>Inclusion : 20 à 69 ans, maladie depuis 2 à 10 ans, pas de régime antérieur, PR active</p> <p>Exclusion : Cancer en cours, maladie cardiovasculaire pulmonaire ou rénale sévère, diabète sucré.</p> <p>Autorisation de continuer ou de changer de traitement durant l'étude, avec notification.</p>	<p>Régime végétalien sans gluten pendant 1 an</p> <p>-Groupe intervention N = 38 -Groupe témoin N = 28 (alimentation équilibrée)</p>	<p>Critères d'évaluation : -IMC -DAS 28 -ACR 20 -HAQ -LDL, HDL, triglycérides, Ig anti-phosphorylcholine</p>	<p><u>GRUPE RÉGIME</u> -DAS 28 : Diminution significative à 3 mois de 5,3 (5,0-5,7) à 4,7 (4,3-5,2) (<math>p=0,002</math>) et 12 mois 4,3 (3,8-4,9) (<math>p &lt;0,001</math>) -CRP : Diminution non significative à 3 mois (<math>p= 0,68</math>) et significative à 1 an (<math>p= 0,008</math>) de 13 (6-26) à 5 (4-20) mg/L -HAQ : Amélioration significative à 3 mois de 1,4 (1,2-1,5) à 1,1(0,9-1,3) (<math>p= 0,010</math>) et à 1 an 1,0 (0,8-1,2) (<math>p= 0,001</math>) -Poids : Diminution significative de 66,4 (61,7 à 71,1) kg au départ à 62,2 (58,2 à 66,2) kg <math>p&lt;0,001</math>, -IMC : Diminution significative de 24,1 (22,3 à 25,9) à 22,7 (21,3 à 24,2) <math>p&lt;0,001</math>. -Taux sériques de LDL : diminution significative à 3 mois et 12 mois (<math>p &lt;0,001</math>)</p> <p><u>GRUPE TÉMOIN</u> Aucune amélioration significative dans les critères d'évaluation de l'activité de la maladie. Diminution significative du taux d'IgM anti-phosphorylcholine à 3 mois <math>p&lt;0,001</math> et à 1 an <math>p=0,003</math>.</p>	<p><b>Niveau 1- (HAS)</b></p> <p>-Faible puissance -Conformité difficile à évaluer de manière sûre -8 abandons dans le groupe régime, analyse per-protocole -Changement dans les traitements de fond limités : semble ne pas avoir d'impact sur les résultats.</p>

Article	Type d'étude	Population	Intervention	Critère(s) de jugement	Résultats	Niveau de preuve forces et biais
<p>(3/4)</p> <p><b>Fasting and vegan diet in rheumatoid arthritis.(55)</b></p> <p><b>Sköldstam L. 1986</b></p> <p><b>Suède</b></p>	Essai contrôlé sans aveugle.	22 patients inclus, atteints de PR.	<p>7 à 10 jours de jeûne puis régime végétalien riche en graisses polyinsaturées, pauvre en cholestérol, durée d'intervention totale 4 mois.</p> <p><u>Période contrôle</u> : les 22 patients ont été suivis avant l'intervention pendant 2 à 5 mois</p> <p><u>Période intervention</u> : Les 22 patients sont suivis pendant le jeûne puis le régime.</p>	<p><u>Paramètres étudiés par l'investigateur</u> :</p> <p>-Force de préhension main droite -Nombre d'articulations douloureuses -Indice de sensibilité articulaire -Évaluation globale du patient -Poids</p> <p><u>Paramètres biologiques</u> :</p> <p>-VS, CRP, fraction C3 du complément</p> <p><u>Paramètres auto-évalués</u> :</p> <p>-Auto-évaluation globale -EVA -Durée de la raideur matinale -Capacités fonctionnelles quotidiennes</p>	<p>-Perte de poids significative à la fin de l'étude 4,8 +/- 0,7 kg p&lt;0,001</p> <p><u>À LA FIN DE L'INTERVENTION</u></p> <p>-Diminution significative de l'EVA passage de 4,5 à 3,6 cm(p&lt;0,025), significative par rapport à la période contrôle (p&lt;0,05) -Amélioration fonctionnelle, significative par rapport à la période contrôle (p&lt;0,05)</p> <p>Absence de résultats significatifs sur la force de préhension, le nombre d'articulations sensibles, la VS, la CRP, la fraction C3 du complément.</p>	<p><b>Niveau 2+ ?</b></p> <p>-17 patients sont allés au bout de l'étude, et 3 patients ont fait 3 mois de l'intervention au lieu de 4 (PR active) -2 patients ont abandonné</p>
<p>(4/4)</p> <p><b>Uncooked, lactobacilli-rich, vegan food and rheumatoid arthritis.(59)</b></p> <p><b>Nejonen T. 1998</b></p> <p><b>Finlande</b></p>	Essai contrôlé randomisé en simple aveugle	<p>43 adultes atteints de PR chronique et active</p> <p>Maladie active : -Minimum 3 articulations enflées ou 5 sensibles -VS&gt;20 mm/h ou CRP&gt;10mg/L</p> <p>Groupe intervention significativement plus jeune (49 ans contre 56 ans, p=0,02) Sinon les deux groupes étaient comparables</p>	<p>Régime d'alimentation « vivante » : végétalien, non cuit : 3 mois</p> <p>-Groupe intervention N=22 -Groupe témoin : régime omnivore antérieur N=21</p> <p>Les boissons contenant de la caféine, le chocolat, l'alcool et le tabac : interdits dans les 2 groupes.</p>	<p>Analyses avant le début de l'intervention, à la 4<sup>e</sup> semaine, à la 9<sup>e</sup> semaine et au 3<sup>e</sup> mois.</p> <p><u>Évaluation à l'aveugle des paramètres cliniques et fonctionnels</u> par un rhumatologue, sur des échelles visuelles analogiques</p> <p>-DAS28 -Durée de la raideur matinale -Nombre d'articulations enflées -Nombre d'articulations douloureuses -Indice de Ritchie -EVA -HAQ -Évaluation globale du patient -Poids</p> <p><u>Analyses biologiques</u> sanguines, urinaires et fécales.</p> <p>-CRP -VS -ALAT, GGT</p>	<p><u>GROUPE RÉGIME</u></p> <p>-Perte de poids (9%) significative par rapport au groupe témoin (p=0,0001)</p> <p>-Diminution du taux sérique de vitamine B12 de 308 à 179 pmol/L (p=0,0006), d'autant plus marqué dans le sous-groupe le plus observant au régime.</p> <p>-Pendant la période de régime et comparé au groupe témoin, davantage de patients ont déclaré : une amélioration de la douleur 63% vs 19% (p=0,03), une diminution du nombre d'articulations gonflées 68% vs 19% (p=0,003), une amélioration de la raideur matinale 72% vs 14% (p=0,0008), une amélioration générale de leur état 63% vs 24% (p=0,03)</p> <p>-Ces différences n'étaient pas marquées après la période de régime.</p> <p>-Taux de patients avec une amélioration de 20% minimum de l'indice composite d'activité de la maladie :</p> <p>&gt;Amélioration de 3 variables : 60% dans le groupe régime contre 30% dans le groupe témoin (p=0,025) &gt;Amélioration de 5 variables : 20% dans le groupe régime contre 0% dans le groupe témoin (p=0,05) &gt;Amélioration pour 4 variables, non significative (p=0,076)</p>	<p><b>Niveau 1- (HAS)</b></p> <p>-Faible puissance -Simple aveugle -Biais de sélection -Nombreux perdus de vue : 7 patients n'ont pas terminé l'étude, leurs données ont été utilisées si adéquates, aucune extrapolation :</p> <p>Groupe intervention : 3 incompatibilités avec le régime, 2 abandons après quelques semaines</p> <p>Groupe témoin : 1 abandon pour raisons personnelles, 1 décès par crise cardiaque à la fin de la période de suivi</p> <p>2 patients exclus -1 dans le groupe intervention (non observance de l'alimentation) -1 dans le groupe témoin (toxicité hépatique du traitement)</p>

## Annexe 10

Tableau régime sans produits laitiers (1 article)

Article	Type d'étude	Population	Intervention	Critère(s) de jugement	Résultats	Niveau de preuve et biais
<p>(1/1)</p> <p><b>Food intolerance in rheumatoid arthritis. I. A double blind, controlled trial of the clinical effects of elimination of milk allergens and azo dyes.(60)</b></p> <p><b>Van De Laar J. 1992</b></p>	Essai contrôlé randomisé en double aveugle	<p>116 patients atteints de PR (critères ACR), avec FR positif ont été sélectionnés, 94 sont entrés dans l'étude</p> <p>Exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Contre-indication médicale à toute restriction alimentaire</li> </ul> <p>Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Traitement de fond stable durant toute l'étude, corticoïdes maximum 10mg/j</li> </ul>	<p>2 groupes ont bénéficié d'une alimentation artificielle, optimale sur le plan nutritionnel</p> <p>Fournies dans des boîtes opaques avec un code en double aveugle.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Groupe sans allergène <b>N=38</b></li> <li>-Groupe hypoallergénique : contient les allergènes du lait et des colorants azoïques <b>N=40</b></li> </ul> <p>Intervention de 12 semaines découpée en 3 périodes de 4 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-4 semaines d'alimentation de base, classique</li> <li>-4 semaine de régime artificiel</li> <li>-4 semaines de retour à l'alimentation de base</li> </ul>	<p>Évaluation toutes les 2 semaines, par un observateur indépendant, en aveugle</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Durée de la raideur matinale</li> <li>-Évaluation globale du patient (sur une échelle de 0 à 10)</li> <li>-Fatigue (sur une échelle de 0 à 10)</li> <li>-Poids</li> <li>-Nombre d'articulations sensibles (max 77)</li> <li>-Nombre d'articulations gonflées (max 74)</li> <li>-Indice de Ritchie (max78)</li> <li>-Force de préhension bilatérale en mmHg</li> <li>-Temps de marche de 2,7 m</li> </ul> <p>Paramètres biologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-VS</li> <li>-CRP</li> <li>-FR</li> <li>-NFS</li> </ul>	<p>Évaluation des 4 semaines de régime artificiel comparé aux 4 semaines de régime de base préalables (tableau non présenté):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-raideur matinale (p&lt;0,05)</li> <li>-nombre d'articulations douloureuses et gonflées (p&lt;0,05)</li> <li>-évaluation globale du patient (p&lt;0,05)</li> <li>-indice de Ritchie (p&lt;0,05)</li> <li>-EVA fatigue (p&lt;0,05)</li> <li>-Aucun paramètre biologique ne s'est amélioré significativement</li> </ul> <p>Évaluation des 4 semaines de réintégration du régime de base, comparé aux 4 semaines de régime artificiel (tableau non présenté) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Augmentation significative du nombre d'articulations douloureuses (p&lt;0,05)</li> <li>-Détérioration de l'évaluation globale du patient (p&lt;0,05)</li> </ul> <p><b>Aucune différence significative entre les deux groupes de régime n'a été retrouvée, hormis une différence de poids.</b></p> <p>Évaluation des 9 « répondeurs », n=6 du groupe sans allergène et n=3 du groupe hypoallergénique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Nombre d'articulations sensibles significativement diminué durant la période régime, passage de 20(9) à 8(4) p&lt;0,05, et significativement augmenté au retour à l'alimentation de base, passage à 23(2) p&lt;0,05</li> <li>-Nombre d'articulations gonflées significativement diminué durant la période régime, passage de 7(3) à 4(9) p&lt;0,05, et significativement augmenté au retour à l'alimentation de base, passage à 18(4) p&lt;0,05</li> <li>-Évaluation globale du patient significativement amélioré durant la période régime, passage de 4(6) à 7(1) p&lt;0,05, et significativement détérioré au retour à l'alimentation de base, passage à 3(2) p&lt;0,05</li> <li>-Score de fatigue significativement amélioré durant la période régime, passage de 4(8) à 7(6) p&lt;0,05, et significativement détérioré au retour à l'alimentation de base, passage à 4(6) p&lt;0,05.</li> </ul>	<p><b>Niveau 1- (HAS)</b></p> <p>78 patients ont réellement terminé l'étude, analyse per-protocole :</p> <p>22 patients sélectionnés non inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-16 patients n'ont pas commencé l'étude (sans rapport avec l'étude)</li> <li>-6 ont été exclu car l'activité de la maladie avait trop baissé</li> </ul> <p>16 abandons répartis équitablement entre les 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-13 n'ont pas pu respecter le régime alimentaire</li> <li>-2 exclusions pour changement de traitement de fond</li> <li>-1 exclusion pour fracture de hanche</li> </ul> <p>-Tableau statistique non présenté pour montrer les résultats entre régime de base et régime hypoallergénique</p>

## Annexe 11

Tableau 1 extrait de ® Association Jean Seignalet (36)

**Résultats du régime dans les maladies auto-immunes**

Maladies	Nbre de malades	Rémissions complètes	Améliorations nettes	Améliorations à 50 %	Echecs	Proportions de succès
Polyarthrite rhumatoïde	297	127	100	18	52	82% *
Spondylarthrite ankylosante	122	76	40	-	6	95%
Rhumatisme psoriasique	39	15	10	11	3	92%*
Pseudo polyarthrite rhizomélique	17	12	4	-	1	94%
Maladie de still	8	5	-	1	2	-
ACJ polyarticulaire	4	-	2	-	2	-
ACJ oligoarticulaire	1	-	-	-	1	-
Rhumatisme palindromique	4	3	-	-	1	-
Rhumatisme inflammatoire X	15	12	-	2	1	93%*
Gougerot- Sjögren	86	15	11	48	12	86%*
Lupus érythémateux disséminé	20	10	6	3	1	95%*
Sclérodémie	14	-	14	-	-	100*
Dermatomyosite	3	-	3	-	-	-
Polymyosite	3	-	2	-	1	-
Connectivite mixte	3	-	2	-	1	-
Lupus cutané	5	1	-	3	1	-
Fascite de Schulman	1	-	1	-	-	-
Polychondrite chronique atrophiante	1	1	-	-	-	-
Maladie de Basedow	9	-	Pas de rechute, réduction de l'exophtalmie	-	-	-
Thyroïdite de hashimoto	8	-	-	2	6	-
Sclérose en plaques	46	13	20	8	1	98%*
Maladie coéliquie	2	-	Guérison des formes résistant au régime sans gluten	-	-	-
Maladie de Lapeyronie	5	3	2	-	-	-
Purpura thrombocytop. idiop.	5	-	-	-	5	-
Hépatite auto-immune	7	7	-	-	-	-
Cirrhose biliaire primitive	6	5	1	-	-	-
Cholangite sclérosante primitive	2	2	-	-	-	-
Pemphigus	2	-	Pas assez de recul	-	-	-
Néphropathie à IgA	8	-	Blocage de l'évolution	-	-	-
Uvéite antérieure aiguë	14	10	2	-	2	86%*
Guillain-Barré	1	-	1	-	-	-
Neuropathie périphérique	9	-	4	3	2	-
Granulomatose de Wegener	2	-	2	-	-	-
Périartérite noueuse	1	-	1	-	-	-
Addison auto-immun	1	1				

\* Chiffre englobant les améliorations à 50 %

**AUTEUR : Nom : VERNIER MOTTE**

**Prénom : MARGAUX**

**Date de soutenance : Mercredi 20 Mai 2020 à 18h00**

**Titre de la thèse : Polyarthrite rhumatoïde et régimes alimentaires  
Revue actualisée de la littérature**

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement : RHUMATOLOGIE**

**DES + spécialité : MÉDECINE GÉNÉRALE**

**Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde, Régime alimentaire, Traitement**

### **Résumé**

**Introduction** : De nombreux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) cherchent à soulager leurs symptômes par des modifications alimentaires. Cependant, il n'existe à ce jour aucune recommandation des sociétés savantes sur un régime à visée thérapeutique dans la PR. Nous avons recherché dans la littérature, des preuves scientifiques de l'impact éventuel d'un régime alimentaire sur l'activité de la PR.

**Méthode** : Une revue de la littérature suivant les recommandations PRISMA a été réalisée. Pour chaque régime, une recherche systématique PubMed a été menée jusqu'au 16/04/2020. Les essais contrôlés ou les méta-analyses portant sur une population de patients majeurs atteints de PR, ont été sélectionnés. Les résultats devaient porter sur la variation de critères cliniques ou biologiques d'activité de la maladie suite à l'intervention alimentaire.

**Résultats** : Six régimes différents ont été étudiés et 17 études ont été analysées. Au terme de l'étude, la supplémentation en oméga-3 semble apporter un bénéfice sur la douleur. Le régime méditerranéen n'aurait qu'un faible impact sur l'activité de la maladie, mais diminuerait significativement le risque cardiovasculaire. Le jeûne a montré des résultats positifs, avec cependant une rechute systématique à l'arrêt du jeûne, sauf si un régime végétarien individualisé était maintenu par la suite. Le régime végétalien sans gluten semble montrer des bénéfices chez les patients pour les paramètres subjectifs de la maladie. Le régime sans produits laitiers n'aurait aucun effet, sauf chez quelques patients répondeurs présentant une intolérance préalable aux produits laitiers. Aucune étude contrôlée traitant du régime hypotoxique n'a été retrouvée au cours de ce travail.

**Conclusion** : Les études sur le sujet sont peu nombreuses, et de faible niveau de preuve. Les résultats sont contradictoires et portent souvent sur des critères subjectifs, suggérant une part d'effet placebo non négligeable. Les intolérances alimentaires pourraient expliquer l'efficacité des régimes d'évictions chez certains patients. Même si la supplémentation en oméga-3 et le régime méditerranéen semblent améliorer les paramètres douloureux et le profil cardiovasculaire, aucun régime ne semble à ce jour modifier significativement les paramètres objectifs d'activité de la PR. Une alimentation équilibrée et sans excès semble cependant être une mesure complémentaire indispensable dans la prise en charge de la PR.

### **Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO**

**Asseseurs : Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT, Madame le Docteur Anita TILLY, Monsieur le Docteur Jean-Michel LECERF**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Arnaud PFLIMLIN**