EPOC

« Certains aliments déclenchent/réduisent mes poussées »

Synthèse détaillée (niveau 3)

Table des matières

Des régimes qui réduisent les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques	3
Le régime méditerranéen	4
Le jeûne.....	4
Le régime végétarien.....	5
Le régime d'élimination	6
Le régime élémentaire.....	7
Le régime faible en amidon	8
Le régime sans produits laitiers	10
Quels aliments particulièrement réduisent les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques ?	10
Les acides gras essentiels	10
Les fruits et les légumes.....	14
Les fibres alimentaires et les grains entiers	15
Le café.....	16
L'alcool	16
Le thé vert.....	17
Les probiotiques.....	17
La vitamine D.....	19
Certaines herbes et épices.....	19
Le régime idéal d'une personne atteinte de rhumatismes inflammatoires chroniques	21
Références	22

L'inflammation associée aux maladies inflammatoires, et notamment à la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou à la spondyloarthrite axiale (SPA) peut être déclenchée par un certain nombre de facteurs, dont une grande partie est de nature environnementale. Les facteurs de risque comprennent : une mauvaise santé intestinale ou «syndrome de l'intestin perméable», une mauvaise alimentation et des allergies alimentaires, l'obésité, les facteurs génétiques, une toxicité due à des facteurs comme l'exposition à des toxines environnementales et des perturbateurs endocriniens, une baisse de l'immunité due à d'autres maladies ou à des troubles auto-immuns, le tabagisme.

Parmi les facteurs environnementaux, le régime alimentaire reçoit une attention croissante depuis plusieurs années, en raison de l'impact des aliments sur l'inflammation, la présentation d'antigène, les mécanismes antioxydants de défense, les allergies et le microbiote intestinal (He et al., 2016).

Certaines études ont montré une association entre un régime alimentaire sain et l'incidence de la PR. Une étude récente a suivi prospectivement 76 597 femmes âgées entre 30 et 55 ans et 93 392 femmes âgées entre 25 et 42 ans, sans PR ou d'autres maladies du tissu conjonctif pour évaluer l'association entre la qualité du régime alimentaire à long terme et le risque de PR chez les femmes.

Les données de ces deux études de cohorte suggèrent que l'adhésion à long terme à un régime alimentaire sain est associée à un risque réduit de PR à la limite de l'âge de 55 ans ou plus tôt, en particulier pour la forme de PR séropositive (Hu et al., 2017).

Le régime alimentaire peut aussi avoir un impact important sur les douleurs, les gonflements, les dommages articulaires et la qualité de vie des patients. Les régimes alimentaires proposés incluent une modification du taux d'antioxydants, une perte de poids et une élimination des allergènes alimentaires ainsi que des intolérances.

Des régimes qui réduisent les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques

Plusieurs régimes alimentaires ont montré une amélioration des symptômes chez des patients atteints de PR, notamment le régime méditerranéen et le régime végétarien (Hagen et al., 2009, Li et al., 2011, Bloomfield et al., 2016, Tedeschi et al., 2016, Dahan et al., 2017, Khanna et al., 2017, Semerano et al., 2017), malgré un taux d'abandon élevé de ces régimes. Chez les patients atteints de SPA, deux régimes ont montré des résultats positifs sur les symptômes de la maladie : le régime faible en amidon (Ebringer et al., 1996) et le régime sans produits laitiers (Appelboom et al., 1994).

Le régime méditerranéen

Le régime méditerranéen (ou régime crétois) est riche en aliments de source végétale (fruits, légumes, céréales, haricots, noix, graines), en poisson et en huile d'olive, est pauvre en viande rouge et inclue une quantité modérée de vin rouge dans l'alimentation (Khanna et al., 2017).

Skoldstam et al. (Skoldstam et al., 2003) ont mené un essai clinique randomisé sur 56 patients comparant un régime méditerranéen de 12 semaines comportant de l'huile d'olive (source principale de matière grasse) ainsi que du vin en consommation modérée, en comparaison à un régime ordinaire. Après 12 semaines, ils ont observé une différence significative dans la réduction de la douleur (VAS : échelle visuelle analogique) en faveur du groupe recevant le régime crétois (différence moyenne : 14,00, (intervalle de confiance (IC) 95% [23,63 ; 4,37]). Aucune différence significative dans le score du questionnaire d'évaluation de l'état de santé physique (HAQ) ou dans la raideur matinale n'a été observée entre les deux régimes. Dans l'ensemble, les patients sous régime méditerranéen ont présenté une réduction du score d'activité de la maladie en tenant compte des 28 articulations (DAS28) et une augmentation de la fonction physique ainsi que de la vitalité (mesurée par le questionnaire de santé : 'Short Form (36) Health Survey (SF-36)) (Skoldstam et al., 2003).

McKellar et al. (McKellar et al., 2007) ont mené en 2007 un deuxième essai contrôlé avec un régime méditerranéen auprès de 130 patients. A la fin de l'étude, une amélioration significative des scores de la douleur (VAS) à 3 et 6 mois de suivi, du score HAQ de la fonction physique à 3 mois et de la raideur matinale à 6 mois ont été rapportées dans le groupe sous régime méditerranéen.

L'ensemble de ces résultats ont été discutés dans une revue systématique récente qui a conclu que le régime méditerranéen est efficace pour réduire la douleur et augmenter la fonction physique chez les personnes atteintes de PR. Cependant, il existe actuellement des preuves insuffisantes pour soutenir la recommandation généralisée du régime méditerranéen pour la prévention de la PR (Forsyth et al., 2017).

Le jeûne

Fraser et al. (Fraser et al., 1999) ont observé qu'un jeûne de 7 à 10 jours sous surveillance où les patients avaient une quantité limitée (200 à 300 kcal/jour) de suppléments de vitamines et de minéraux, de glucides et d'énergie sous forme de jus de légumes diminuait l'activation et le nombre de lymphocytes CD4+. L'activation des lymphocytes T CD4 + et la différenciation ultérieure des lignées Th1 et Th17 seraient responsables de la progression de la PR (Tripathy et al., 2017). La diminution de l'activation des cellules T due à un jeûne de 7 à 10 jours suggère une immunosuppression transitoire (Fraser et al., 1999).

Michalsen et al. ont également montré un effet bénéfique du jeûne sur la douleur et l'inflammation chez les patients atteints de PR par rapport au groupe 'non à jeun', bien que les résultats étaient indépendants des altérations de la flore intestinale (Michalsen et al., 2005). Cependant, dans ces régimes, les bénéfices disparaissent dès la reprise d'un régime normal (Muller et al., 2001).

Le régime végétarien

Les régimes végétariens se sont largement répandus au cours des dernières années. Il a été suggéré qu'en plus d'aider les patients à maintenir un poids équilibré, un régime végétarien riche en fruits et légumes mais aussi pauvre en graisses saturées peut diminuer l'inflammation corporelle totale en modifiant les niveaux d'acide arachidonique (un acide gras précurseur de molécules pro-inflammatoires), d'antioxydants, d'acides gras essentiels, et en réduisant les allergènes alimentaires (Adam et al., 2003, Smedslund et al., 2010).

Plusieurs études ont comparé un régime conventionnel omnivore à un régime consistant en un jeûne de 7 à 10 jours avec un apport nutritif partiel de bouillon de légumes, de tisanes, de persil, d'ail et de décoction de pommes de terre, d'extraits de jus de carottes, de betteraves et de céleri avec un apport énergétique quotidien contrôlé suivi par 1 an de régime végétarien (Kjeldsen-Kragh et al., 1991, Michalsen et al., 2005). Dans l'ensemble, ces études ont observé une diminution remarquable des articulations gonflées et douloureuses, de la douleur, ainsi que des mesures de l'inflammation telles que la vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C réactive (CRP). Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs études (Kjeldsen-Kragh et al., 1994, Hafstrom et al., 2001, Mcdougall et al., 2002, Elkan et al., 2008) qui ont conclu que les améliorations observées sur l'activité de la maladie étaient probablement le résultat de la diminution de la réaction immunitaire à certains allergènes alimentaires dans le tractus gastro-intestinal qui ont été éliminés suite au changement de régime (Hafstrom et al., 2001, Mcdougall et al., 2002, Khanna et al., 2017).

Un régime végétalien excluant le gluten, le sucre raffiné, les agrumes, la viande, le poisson, les œufs, les produits laitiers, l'alcool, le café, le thé, le sel, les épices fortes et les conservateurs a également été étudié dans un essai randomisé sur 53 patients atteints de PR. Le régime consistait d'abord en un jeûne avec un jus de légumes pendant 7 à 10 jours suivi d'un régime végétalien pendant 3,5 mois. Les patients ont ensuite été soumis à un régime lacto-végétarien pendant 9 mois. Ainsi, le lait, les produits laitiers et le gluten ont été réintroduits dans l'alimentation tous les deux jours. Si les patients ressentaient une douleur, une raideur ou un gonflement des articulations dans les 2 à 48 heures suivant la réintroduction de l'aliment dans la nourriture, l'aliment était éliminé pendant au moins 7 jours. Les patients ont ensuite repris les aliments, et si les symptômes revenaient, l'aliment était exclu de leur alimentation pour le reste de l'étude. Le groupe témoin a consommé un régime ordinaire tout au long de l'étude. Après 4 semaines, le groupe sous régime végétarien a montré une

amélioration significative de toutes les variables cliniques, y compris les articulations douloureuses et gonflées, la douleur, la durée de la raideur matinale, la force de préhension et l'évaluation globale de la santé (Elkan et al., 2008). Après 1 an de suivi, l'amélioration des symptômes s'est poursuivie chez les patients qui ont initialement montré une amélioration (patients répondeurs) par rapport aux patients non-répondeurs au régime et au groupe témoin. Les chercheurs ont conclu que certains patients atteints de PR peuvent tirer un bénéfice d'un régime végétarien, et que ce régime peut être un complément utile au traitement conventionnel.

Le régime d'élimination

Certains aliments ou composants alimentaires peuvent aggraver les rhumatismes inflammatoires chroniques (Kavanaghi et al., 1995, Podas et al., 2007). Ces allergènes alimentaires joueraient un rôle dans la pathogenèse des maladies rhumatismales et leur élimination de l'alimentation peut entraîner une amélioration des symptômes. L'épithélium intestinal est une interface entre le système immunitaire muqueux et l'environnement externe, et c'est l'interaction entre les cellules épithéliales intestinales et le système immunitaire muqueux qui détermine la réponse immunitaire résultante à divers allergènes alimentaires (Berin et al., 2013, Minton 2016). Il existe de nombreuses preuves qui montrent que la nourriture peut contenir des allergènes qui traversent l'épithélium du tractus gastro-intestinal et interagissent davantage avec le système immunitaire de la muqueuse avant d'entrer dans la circulation sanguine (Walker et al., 1974, Sanderson et al., 1993). Il a été démontré que la muqueuse intestinale est plus perméable aux allergènes chez les patients atteints de PR lors de l'administration de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Bjarnason et al., 1984).

Les aliments les plus fréquemment associés aux intolérances alimentaires sont le maïs, le blé, le bacon ou le porc, les oranges, le lait, l'avoine, le seigle, les œufs, le bœuf et le café (Darlington et al., 1994). Lors d'un régime d'élimination, ces aliments sont éliminés puis réintroduits progressivement dans l'espoir d'identifier ceux qui provoquent un réel changement dans l'activité de la maladie (Li et al., 2011, Tedeschi et al., 2016, Khanna et al., 2017, Semerano et al., 2017).

Dans une étude croisée, en simple aveugle contrôlée par placebo, Darlington et al. (Darlington et al., 1986) ont comparé le régime d'élimination à un régime ordinaire chez 53 patients atteints de PR. Tous les patients ont subi une période de sevrage de 2 semaines au cours de laquelle le traitement précédent a été retiré. Les patients ont ensuite été assignés au hasard à un traitement diététique immédiat ou à un placebo pendant 6 semaines suivies du régime d'élimination. Les aliments les moins susceptibles de provoquer une intolérance ont été d'abord réintroduits par étapes, suivis des aliments qui provoquent le plus souvent une intolérance, tels que les céréales. Tous les aliments

produisant des symptômes de PR ont été retirés de l'alimentation. À la fin de l'étude, une amélioration objective significative a été rapportée pour toutes les variables mesurées comprenant la douleur, la durée de la raideur matinale, le nombre d'articulations douloureuses, la force de préhension et le temps de marcher 20 yards. Sur les 44 patients qui ont terminé l'essai, 33 se sentaient «mieux» ou «beaucoup mieux» sur une échelle de cinq points après avoir suivi ce traitement diététique (Darlington et al., 1986). Une autre étude menée par Karatay et al. (Karatay et al., 2004) a inclus 18 patients atteints de PR positifs au test cutané allergologique (P+) à au moins un aliment et 17 patients atteints de PR négatifs au test (P-). Tous les patients ont suivi un régime d'élimination où les patients P+ recevaient les aliments auxquels ils avaient montré une sensibilité et les patients P- recevaient du maïs (le plus allergisant chez les patients atteints de PR) avec du riz (non allergène) en grande quantité pendant 12 jours. Cette phase a ensuite été suivie d'une phase de ré-élimination. Chez les patients P+, la VS, la CRP, la douleur, les articulations douloureuses et gonflées, le score RAI (Index Articulair de Ritchie) et le taux des molécules pro-inflammatoires TNF- α et IL-1 β ont augmenté pendant la phase de provocation et après la phase de ré-élimination. L'étude a permis de conclure que les allergènes alimentaires sont des déclencheurs potentiels du système immunitaire conduisant à une inflammation par l'activation des macrophages et d'autres cellules effectrices (Karatay et al., 2004).

Puisque le traitement de la PR comprend l'inhibition du TNF- α et de l'IL-1 et qu'une augmentation de ces médiateurs inflammatoires est observée avec l'ingestion d'aliments allergéniques, l'exclusion de certains aliments allergéniques de l'alimentation des patients peut les aider à réduire leurs besoins en médicaments ciblant les récepteurs IL-1 et anti-TNF- α (Karatay et al., 2004).

Il existe peu d'informations sur les régimes d'élimination dans la SPA. Un sondage effectué auprès de patients atteints de SPA a révélé qu'un tiers des répondants pensent que certains aliments, en particulier les produits laitiers, aggravent leurs symptômes et deux tiers d'entre eux que certains autres aliments atténuent leurs symptômes (Haugen et al., 1991). Une étude observationnelle suédoise n'a trouvé aucune association significative entre l'alimentation et le score BASDAI qui traduit l'activité de la maladie (Sundstrom et al., 2011). Dans une étude incluant 25 patients atteints de SPA, des améliorations cliniques ont été notées après 3 mois d'un régime sans produits laitiers chez 13 patients, dont 8 qui ont pu arrêter un traitement par AINS (Appelboom et al., 1994).

Le régime élémentaire

Un régime élémentaire est composé des formulations les plus simples d'acides aminés essentiels, de glucose, de triglycérides à chaîne moyenne, de vitamines et de minéraux. Il est fabriqué commercialement sous forme de mélange en poudre pour boissons et peut être utilisé pour

remplacer un ou plusieurs repas. Il est hypoallergénique, contient tous les nutriments nécessaires aux besoins quotidiens et est considéré comme peu immunogène (Holst-Jensen et al., 1998, Li et al., 2011, Tedeschi et al., 2016, Khanna et al., 2017, Semerano et al., 2017).

Dans un essai clinique mené par Podas et al. (Podas et al., 2007), les patients atteints de PR ont reçu un régime alimentaire élémentaire (E028) fournissant 86 kcal et 2,5g de protéines/100ml de liquide élémentaire pendant 2 semaines. Une grande proportion de patients (72%) sous ce régime a rapporté une amélioration de la douleur de plus de 20% (sur l'échelle VAS), de la raideur matinale et du score de Ritchie (RAI). L'étude a conclu que ce régime est aussi efficace que 15 mg/jour de prednisolone par voie orale. Cependant, aucune amélioration n'a été notée sur les paramètres de laboratoire incluant la VS, CRP et hémoglobine.

Kavanagh et al. (Kavanagh et al., 1995) ont évalué les effets d'un régime alimentaire élémentaire par rapport à un régime témoin chez 47 patients atteints de PR pendant 4 semaines. À la fin de l'étude, il y avait une amélioration statistiquement significative de la force de préhension et du score de Ritchie dans le groupe de régime élémentaire, bien que l'amélioration ne se soit pas poursuivie à la réintroduction de la nourriture. De plus, le taux d'abandon était élevé, puisque seulement 38% des patients initialement inclus dans l'étude ont terminé l'essai.

Dans une autre étude réalisée par Holst-Jensen et al. (Holst-Jensen et al., 1998), 30 patients ont été randomisés à recevoir soit un liquide, soit un régime élémentaire, soit un régime normal. Les mesures des résultats comprenaient l'intensité de la douleur, la raideur matinale, le score HAQ, le nombre d'articulations gonflées, la sensibilité des articulations, la mesure de la VS et l'évaluation globale de la santé du patient. À la fin de l'étude de 4 semaines, il y avait une amélioration significative du niveau moyen de la douleur et du score HAQ du groupe recevant le régime élémentaire, mais les effets étaient transitoires et n'étaient plus présents après 3 et 6 mois de suivi. Les patients traités avec un régime élémentaire ont présenté une réduction des symptômes de la PR mais ont rechuté après l'arrêt du traitement (Holst-Jensen et al., 1998).

Toutes ces études indiquent que l'aggravation des symptômes de la PR peut être un effet de certains allergènes alimentaires absents dans l'alimentation élémentaire.

Le régime faible en amidon

Il existe des preuves importantes qui soutiennent l'existence d'une inflammation intestinale sous-clinique chez les patients atteints de SPA (Hascelik et al., 2009, Jacques et al., 2010) ainsi que leurs parents au premier degré (Bjarnason et al., 2003). Les résultats d'un grand nombre d'études confirment l'idée qu'un agent entéropathogène, *Klebsiella pneumoniae*, est le facteur déclencheur le

plus probable impliqué dans l'initiation et le développement de la SPA (Rashid et al., 2013). Ces microbes possèdent des antigènes qui ressemblent au gène HLA-B27 - que l'on retrouve chez 90% des patients atteints de SPA - et à des collagènes spinaux (Rashid et al., 2013). Il a été montré que l'exposition à des niveaux élevés de *Klebsiella pneumoniae* entraîne la production de taux élevés d'anticorps anti-Klebsiella ainsi que d'auto-anticorps dirigés contre des auto-antigènes présentant une réaction croisée avec des lésions pathologiques dans l'intestin et les articulations. Il semblerait que l'amidon soit la principale source de croissance de *Klebsiella* dans le côlon (Rashid et al., 2013). Ainsi, l'augmentation de la consommation d'amidon par des individus possédant les allélotypes HLA-B27 pourrait déclencher la maladie en augmentant la croissance de *Klebsiella* dans l'intestin. Un régime alimentaire riche en amidon est directement proportionnel à la charge bactérienne produite dans l'intestin, en particulier dans le gros intestin, et parmi ces agents microbiens, *Klebsiella* est considérée comme l'un des principaux composants constitutifs. Finegold et al. (Finegold et al., 1977) ont observé que le nombre moyen de *Klebsiella* fécales était 40 fois plus élevé chez les personnes prenant des «glucides en grande quantité/un régime alimentaire pauvre en protéines» par rapport à ceux recevant des régimes «faibles en glucides/riches en protéines.

La capacité de *Klebsiella* à se multiplier en présence d'amidon s'explique par la structure de l'amidon. L'amidon est composé de 20% d'amylose et de 80% d'amylopectine. La structure de l'amylose est constituée d'un polymère linéaire de liaisons α - (1-4) entre les résidus de glucose, qui peuvent facilement être hydrolysés par les amylases présentes dans le tube digestif. Cependant, l'amylopectine est un polymère ramifié, constitué de séquences linéaires de chaînes de type amylose liées par des liaisons α - (1-4) mais pour chaque 10-15 résidus, il existe une chaîne latérale α - (1-6) donnant lieu à une structure ramifiée (Rashid et al., 2013, Rashid et al., 2015). Les enzymes digestives intrinsèques ne peuvent pas rompre les liaisons α - (1-6) présentes dans l'amylopectine, formant ce qu'on appelle de l'amidon «dur» ou «résistant». Or, *Klebsiella*, contrairement à d'autres bactéries, possèdent une enzyme puissante, la pullulanase, qui décompose les chaînes latérales α - (1-6) des molécules d'amylose. L'accumulation d'amidon résistant dans le gros intestin fournirait ainsi un substrat pour la prolifération de microbes intestinaux tels que *Klebsiella* (Rashid et al., 2013, Rashid et al., 2015).

Un régime alimentaire à faible teneur en amidon peut être inclus dans la prise en charge des patients atteints de SPA, en conjonction avec les mesures thérapeutiques médicales. Dans une étude ouverte longitudinale réalisée sur un groupe de 36 patients atteints de SPA active, la plupart des patients ont montré une réduction de la VS et de la concentration totale en IgA, ainsi qu'une baisse de la prise de médicaments anti-inflammatoires après un suivi de neuf mois suite à une diminution de l'apport alimentaire en amidon (Ebringer et al., 1996).

Le régime sans produits laitiers

Certaines bactéries fécales à Gram négatif seraient impliquées dans la pathogenèse de la SPA. Malgré la pasteurisation, le lait et les produits laitiers pourraient encore contenir des fragments de bactéries qui agiraient comme un allergène ou activeraient le système immunitaire. De ce fait, il a été suggéré qu'un régime excluant le lait et les produits laitiers (le fromage, le yaourt, la crème glacée et le beurre) pourrait avoir un effet bénéfique sur la maladie. Dans une étude (Appelboom et al., 1994) menée sur 25 patients atteints de SPA et 10 patients atteints de PR qui se plaignaient tous d'une raideur des articulations pendant plus de 30 minutes le matin, de douleurs dans le bas du dos et/ou de multiples gonflements articulaires (au moins une articulation chez les patients SPA). Dix-huit des 25 patients avec SPA et 7/10 des patients PR nécessitaient des AINS. Certains patients (7/25 SPA et 4/10 PR) étaient traités par la salazopyrine ou le méthotrexate (MTX) pendant plus de six mois. Après 6 mois, plus de la moitié des patients atteints de SPA avaient noté une amélioration subjective des symptômes avec un régime sans produits laitiers ; globalement, les patients se sentaient mieux, l'intensité de la douleur avait diminué, la raideur des articulations le matin s'était améliorée, tout comme les douleurs dorsales, la consommation d'AINS a été réduite et un grand nombre de patients ont accepté de continuer le régime pendant une période plus longue. Après 2 ans de suivi, les patients répondants ne nécessitaient plus d'autres traitements. Inversement, malgré une bonne observance, aucun patient atteint de PR n'a signalé d'amélioration à 6 semaines ou une réduction des AINS et tous avaient décidé d'arrêter l'étude. Les résultats bénéfiques observés chez les patients SPA peuvent s'expliquer par une modification de la flore intestinale du fait de l'absence de produits laitiers qui diminuerait la prolifération des bactéries pathogènes ou permettrait de diminuer les altérations de la perméabilité intestinale liées à une allergie chronique aux produits laitiers (Appelboom et al., 1994).

Quels aliments particulièrement réduisent les symptômes des rhumatismes inflammatoires chroniques ?

Les acides gras essentiels

Les acides gras essentiels ne sont pas synthétisés par l'organisme et proviennent donc exclusivement de l'alimentation. Les acides gras essentiels oméga-6, dont le plus simple est l'acide linoléique peut donner l'acide γ -linoléique qui peut lui aussi donner l'acide dihomométhyl- γ -linoléique, ainsi que l'acide arachidonique, un précurseur nécessaire à la synthèse d'importants métabolites pro-inflammatoires (Calder 2011, Yates et al., 2014). Ces acides gras essentiels favorisent donc les réponses immunitaires pro-inflammatoires et l'inflammation (Kremer et al., 1990). Les acides gras essentiels oméga-3, dont le plus simple est l'acide α -linoléique peuvent donner : l'EPA (acide eicosapentaénoïque) qui peut lui

aussi donner le DHA (acide docosahexaénoïque), qui fournissent des métabolites anti-inflammatoires (Calder 2011, Yates et al., 2014). Les acides gras essentiels oméga-3 peuvent entrer en compétition avec les oméga-6 pour les enzymes qui les transforment en métabolites pro-inflammatoires, produisant ainsi un effet inverse (Wall et al., 2010). Ainsi, dans le contexte d'un système immunitaire hyperactif (par exemple, en cas de rhumatismes inflammatoires chroniques), les acides gras oméga-3 ont un effet bénéfique et ont montré leur potentiel en tant qu'immunosuppresseurs et anti-inflammatoires (Wall et al., 2010, Bhangle et al., 2011, Calder 2011, Russell et al., 2012, Norling et al., 2013, Lourduoss et al., 2017, Semerano et al., 2017)

Oméga-3 et oméga-6

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 sont essentiellement contenus dans les aliments d'origine marine (poissons gras, huiles de poisson). L'efficacité des huiles de poisson pour traiter la PR a été démontrée dans plusieurs essais contrôlés. En 1995, un essai de 48 semaines en double aveugle a randomisé 66 patients atteints de PR de l'utilisation initiale d'AINS à l'utilisation d'huile de poisson (jusqu'à 9 g / jour) contre placebo après l'arrêt du traitement par AINS (Kremer et al., 1995). Les patients randomisés à l'huile de poisson ont montré des améliorations dans le nombre d'articulations douloureuses et l'évaluation globale de l'activité de la PR par les médecins.

Dans une autre étude, les patients atteints de PR recevaient 3,6 g d'acides gras oméga-3 par jour et le groupe placebo recevait un mélange d'acides gras pendant 12 semaines, ce qui correspondait à peu près à la ration moyenne trouvée dans l'alimentation. Les patients dans le groupe ayant reçu de l'huile de poisson ont rapporté une réduction de la raideur matinale et une augmentation significative de la force de préhension par rapport au placebo (Nielsen et al., 1992).

La capacité des dérivés d'oméga-3 EPA et DHA à réduire la sévérité de la PR a été évaluée dans des essais de supplémentation d'huile de poisson (EPA + DHA) chez les patients avec PR. A des doses de 130 mg/kg/jour pendant 26 à 30 semaines, les patients ont rapporté une réduction significative de la douleur, de la raideur matinale et des articulations douloureuses en comparaison avec le groupe placebo ayant reçu uniquement de l'huile de maïs (Kremer et al., 1995). À titre de comparaison, une portion de poisson fournit généralement moins de 2 g d'EPA + DHA (Tedeschi et al., 2016).

Les résultats de 18 essais de supplémentation d'acides gras oméga-3 dans la PR, ainsi qu'une méta-analyse des mêmes études (Miles et al., 2012) concluaient à un bénéfice des acides gras oméga-3 marins modeste mais relativement constant, sur le gonflement et la douleur articulaires, la durée de la raideur matinale, les évaluations globales de la douleur et de l'activité de la maladie, ainsi que l'utilisation de médicaments AINS après consommation de > 2,7 g par jour d'oméga-3 pendant plus de 3 mois.

Une étude menée auprès de 727 patients atteints de PR précoce (89,9% étaient initialement traités par le MTX en monothérapie et 56,9% par des glucocorticoïdes) ont montré qu'un apport plus élevé

d'acide gras oméga-3 et de vitamine D dans l'alimentation au cours de l'année précédant l'instauration du traitement était associé à de meilleurs résultats thérapeutiques chez ces patients (Lourdudoss et al., 2017).

Dans la SPA, une petite étude interventionnelle (n = 24) a montré une réduction significative dans le BASDAI avec 5 g/jour contre 1,95 g/jour de supplémentation en EPA + DHA (Sundstrom et al., 2006).

Il est à noter qu'il a été montré que la composition des acides gras chez les patients atteints de maladie auto-immune était différente par rapport à celle des individus en bonne santé. Plusieurs études menées de cette manière ont suggéré des profils d'acides gras spécifiques associés à la PR (Rodriguez-Carrio et al., 2016), à la SPA (Sundstrom et al., 2012) et à la maladie de Crohn (Trebble et al., 2004), ouvrant la voie à l'adaptation des régimes alimentaires pour ces patients (Dahan et al., 2017).

Huile de graine de bourrache

L'huile de graine de bourrache fournit une grande quantité d'acide gras oméga-6 et constitue la source la plus riche d'acide γ -linoléinique (une forme d'acide gras oméga-6 qui n'entre pas en compétition avec le métabolisme des oméga-3) (Tasset-Cuevas et al., 2013).

Un essai en double aveugle a été réalisé sur 37 patients atteints de PR active qui ont consommé de l'huile de graines de bourrache contenant 1,4 g d'acide γ -linoléinique par jour tandis que le groupe placebo recevait de l'huile de coton.

Après 24 semaines, le groupe qui a reçu l'acide γ -linoléinique a présenté des réductions significatives des scores des articulations douloureuses et gonflées, alors que le groupe placebo n'a montré aucun changement (Leventhal et al., 1993). Dans un second essai, 56 participants atteints de PR ont été randomisés pour prendre soit une dose quotidienne de capsules de graines de bourrache contenant 2,8 g d'acide γ -linoléinique ou des capsules placebo d'huile de graines de tournesol pendant 6 mois. Au total, 64% des patients traités par l'huile de bourrache ont montré une amélioration de la sensibilité des articulations et de la raideur matinale, contre 21% seulement des patients sous placebo (Zurier et al., 1996).

Huile de graine de cassis

L'acide γ -linoléinique et l'acide gras oméga-3 α -linoléinique et stéaridonique de l'huile de graine de cassis ont également été étudiés pour leur activité thérapeutique. Environ 10,5 g d'huile de graine de cassis ont été administrés en double aveugle à des patients atteints de PR et de l'huile de soja en tant que placebo pendant 24 semaines en continu. Le groupe traité par l'huile de graine de cassis a rapporté des effets positifs significatifs sur le soulagement de la douleur et la sensibilité des articulations, comparé au groupe placebo (Leventhal et al., 1994).

Huile d'onagre

L'onagre est une plante bisannuelle originaire d'Amérique du Nord mais que l'on retrouve maintenant partout dans le monde. Le produit médicinal est extrait des graines de la plante. L'huile d'onagre est une riche source de deux types d'acides gras essentiels oméga-6 polyinsaturés : 2 à 15% d'acide γ -linoléinique et 70% d'acide linoléinique (qui est converti dans le corps en acide γ -linoléinique, une forme d'acide gras oméga-6 qui n'entre pas en compétition avec le métabolisme des oméga-3). Deux essais randomisés contrôlés ont examiné l'effet de ce composé dans le traitement de la PR (Belch et al., 1988, Brzeski et al., 1991). Dans le premier essai (Brzeski et al., 1991), 49 patients souffrant de PR et sous AINS ont été randomisés pour recevoir soit 6 g (540 mg d'acide γ -linoléinique) d'huile d'onagre, soit de l'huile d'onagre avec de l'huile de poisson, soit des comprimés placebo une fois par jour pendant 12 mois. Les patients ont été conseillés de ne pas interrompre leur traitement par AINS (ex. Ibuprofène) au cours des 3 premiers mois de l'étude, mais de réduire ou d'arrêter ce traitement en fonction de leurs symptômes. Au total, 94% des participants ayant reçu de l'huile d'onagre seul et 93% ayant reçu de l'huile d'onagre combinée avec de l'huile de poisson ont rapporté une amélioration significative des symptômes liés à la maladie, incluant la douleur et la raideur matinale contre seulement 30% d'amélioration chez les participants du groupe placebo. L'huile d'onagre était également efficace pour réduire la prise d'AINS au cours de la période de l'étude. Cependant, elle n'a pas permis de modifier l'activité de la maladie à long terme car les symptômes sont réapparus chez la plupart des participants au cours des 3 mois qui ont suivi le traitement (Brzeski et al., 1991).

Dans le second essai (Belch et al., 1988), les chercheurs ont évalué les résultats de 40 patients atteints de PR qui ont reçu des doses quotidiennes de 6 g d'huile d'onagre (540 mg d'acide γ -linoléinique) ou d'huile d'olive pendant 6 mois. Les participants ayant reçu l'huile d'onagre ont présenté une amélioration significative de la raideur matinale par rapport aux participants ayant reçu de l'huile d'olive, mais il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes de traitement en termes de réduction de la douleur et de sévérité globale.

Huile d'olive

L'huile d'olive a des propriétés antioxydantes, est riche en acide oléique, est métabolisée pour former de l'EPA et a des effets anti-inflammatoires similaires à ceux des acides gras oméga-3 de l'huile de poisson (Skoldstam et al., 2003). Des études ont également montré que l'incorporation d'huile d'olive dans l'alimentation diminue le risque de développer une PR (Linos et al., 1999). Rosillo et al. (Rosillo et al., 2016) ont montré que l'administration d'huile d'olive extra vierge chez des souris CIA ('Collagen-Induced Arthritis' l'arthrite induite par le collagène de type II) réduisait les taux des marqueurs prédictifs des dommages articulaires et du cartilage dans la PR. L'expression de cytokines pro-inflammatoires incluant l'IL-1 β , le TNF- α et l'IL-17, impliqués dans la progression de la maladie, a également été réduite. L'étude a conclu que les souris nourries à l'huile d'olive avaient une

diminution de la destruction du cartilage, de l'œdème au niveau de l'articulation et du développement de l'arthrite (Rosillo et al., 2016).

Les fruits et les légumes

La consommation régulière de fruits frais riches en composés phytochimiques importants peut réduire le stress oxydatif et l'inflammation (Islam et al., 2016). Plusieurs études de cohortes ont également rapporté que la consommation fréquente et élevée n'est pas seulement associée à une diminution de la progression de la maladie, mais peut également avoir des effets protecteurs contre la PR (Cerhan et al., 2003, Pattison et al., 2004, Pattison et al., 2004, Boeing et al., 2012, Rosillo et al., 2016, Bala et al., 2017).

- L'ostéoclastogenèse (le processus de destruction du tissu osseux par les cellules ostéoclastes) est un processus clinique caractéristique de la PR (Kotake et al., 2010). Des études ont montré que la consommation de prunes séchées, riches en polyphénols, peut supprimer l'ostéoclastogenèse en inhibant l'activité du TNF- α et de l'oxyde nitrique synthase (NOs), et réguler le facteur de transcription nucléaire des cellules T activées (NFATc1) (Bu et al., 2008).
- Les anthocyanes, très abondants dans le riz noir, l'aubergine et le soja noir, se sont révélées être de puissants antioxydants en augmentant l'expression de la SOD (qui défend contre le stress oxydatif) et en diminuant le MDA (qui constitue un marqueur de la peroxydation lipidique). Il a été rapporté dans des modèles murins de PR que la prise d'anthocyanines peut baisser les taux de TNF- α (He et al., 2006), réduisant ainsi l'activité de la maladie.
- Le resvératrol du raisin noir exerce un effet protecteur dans le modèle de rat de PR (Wahba et al., 2016). Il a été rapporté que le resvératrol permet de baisser les taux des biomarqueurs spécifiques de la PR (facteur rhumatoïde sérique, COMP et MMP-3), des biomarqueurs immunologiques (anticorps IgG et anticorps antinucléaires), les cytokines immunomodulatrices (TNF- α) et le stress oxydatif (Wahba et al., 2016).
- La mangiférine, un composé polyphénolique présent dans les mangues, a été utilisée dans une étude '*In Vivo*' sur des souris mâles DBA-1/J avec PR induite. Cette étude a rapporté une inhibition de l'expression de l'IL-1 β , de l'IL-6 et du TNF- α , une inhibition de la voie de signalisation NF- κ β et une activation de la voie kinase erk régulée par le signal extracellulaire (ERK1 / 2) (Tsubaki et al., 2015). Dans une autre étude sur la mangiférine, on a observé une prévention de la destruction articulaire dans la PR en induisant des effets pro-apoptotiques sur les synoviocytes dérivés de la synoviale humaine (Luczkiewicz et al., 2014).
- Le kaempférol, un important composé phytochimique que l'on trouve dans les pamplemousses, peut baisser le niveau de cytokine inflammatoire IL-1 β en inhibant les voies

de signalisation cellulaire comme la phosphorylation d'ERK1/2, p38 et JNK et en activant NF- κ B (Yoon et al., 2013). L'administration de kaempférol a réduit les taux de plusieurs enzymes responsables du stress oxydatif telles que les MMPs, COX-2 et PGE-2 dans les synoviocytes dérivés de la PR (Yoon et al., 2013). Ces molécules sont impliquées dans la destruction de l'os et du cartilage articulaire conduisant à la pathogenèse de la PR (Schett et al., 2000, Comalada et al., 2005).

- Un mélange de polyphénols composés d'épigallocatechine, de gallate, de catéchine, d'acide tannique et de quercétine, injecté dans la région intra-articulaire chez le rat (modèle de PR), a empêché la destruction du cartilage tout en réduisant l'inflammation (Natarajan et al., 2015).
- L'acide p-coumarique est largement présent dans les raisins, les oranges, les pommes, les tomates, les épinards et les pommes de terre. Dans une étude '*In Vivo*' utilisant le modèle d'arthrite induite par un adjuvant chez le rat, l'acide p-coumarique a significativement réduit l'expression du TNF- α (Pragasam et al., 2013)
- La génistéine, une isoflavone présente dans le soja, a permis de maintenir l'équilibre entre l'activation des cellules T auxiliaires, Th1 et Th2, et d'inhiber la production d'IFN- γ et d'IL-4, ce qui a immédiatement réduit l'inflammation (Wang et al., 2008).
- Le jus d'orange fraîchement pressé a une forte teneur en bétacryptoxanthine et sa consommation réduirait le risque de PR chez les humains (Pattison et al., 2005).
- La tige d'ananas est une source riche en enzyme protéolytique appelée bromélaïne. Dans une étude, la bromélaïne a été consommée par voie orale par les patients atteints de PR à des doses de 20 ou 40 mg, 3 à 4 fois par jour jusqu'à 13 mois. Environ 72% des patients inclus dans l'étude ont obtenu des résultats prometteurs et aucun effet secondaire n'a été détecté (Cohen et al., 1964).

Les fibres alimentaires et les grains entiers

La plupart des aliments de base consommés dans le monde sont composés de fibres alimentaires et de grains entiers. Les fibres alimentaires ne sont pas digérées dans l'intestin grêle et se déplacent vers le gros intestin où elles sont fermentées par la microflore induisant plusieurs effets bénéfiques sur la santé (Prosky 2000). Les fibres insolubles telles que la cellulose et la lignine se trouvent dans les fruits, les légumes et les grains entiers ; et les fibres solubles comprennent la pectine, la gomme de guar et le mucilage (Slavin 2013). Des études ont montré une relation inverse entre l'apport de fibres alimentaires et les taux de biomarqueurs inflammatoires de la PR tels que le fibrinogène plasmatique, CRP, TNF- α , IL-6 (Ma et al., 2006).

Les grains sont considérés comme entiers lorsque le germe, l'endosperme et le son sont présents

dans les mêmes proportions que dans les grains intacts. Le blé entier, le riz entier, l'avoine, le maïs, le seigle, l'orge, le millet, le sorgho, l'alpiste des Canaries, le fonio et le riz sauvage sont généralement inclus dans la catégorie des grains entiers (De Moura et al., 2009). Les grains entiers fournissent des quantités abondantes d'antioxydants, d'acide phytique, de vitamine E et de sélénium, et ces composants sont connus pour être impliqués dans des processus anti-inflammatoires (Slavin 2013). Même s'il n'existe aucune preuve concluante sur le rôle des fibres alimentaires et des grains entiers dans la PR, la FDA a approuvé leurs vertus sur la santé (Food and Drug Administration et al., 2008). Selon les recommandations sur les apports nutritionnels de référence, la consommation quotidienne de fibres alimentaires doit être de 14 g pour 1 000 kcal ou de 25 et 38 g pour un homme et une femme adultes, respectivement, pour avoir des bénéfices sur la santé (Slavin 2013).

Le café

Bien que la consommation de café semble être corrélée à un risque réduit de sclérose en plaques (Hedström et al., 2016) ou de colite ulcéreuse (Ng et al., 2015), les effets de la consommation de café sur les principales maladies rhumatismales auto-immunes semblent défavorables (Dahan et al., 2017). Une méta-analyse de 5 études a montré une association significative ($P = 0,085$) entre la consommation de café et l'incidence de PR séropositive (Lee et al., 2014). De même, dans une cohorte de 18 981 patients n'ayant aucune preuve de PR au départ interrogées sur la consommation de café et suivies pendant 16 ans, ceux qui buvaient au moins quatre tasses de café par jour présentaient un risque relatif de 2,20 (IC à 95% de 1,13 - 4,27) de présence du facteur rhumatoïde de PR (Heliovaara et al., 2000). Ces deux études suggèrent un mécanisme possible par lequel le café pourrait contribuer à la production du facteur rhumatoïde, induisant ainsi la PR. Curieusement, dans la méta-analyse susmentionnée (Lee et al., 2014), aucune association n'a été démontrée entre la consommation de thé et l'incidence de la PR. Cette découverte soulève la question de savoir si l'association entre le café et la PR peut vraiment être attribuée à la caféine. Par exemple, une étude portant sur 30 000 femmes a montré un risque accru de développer la PR chez les consommatrices de café, sans risque accru chez celles qui buvaient du café contenant de la caféine par rapport à celle qui buvaient du café décaféiné (Mikuls et al., 2002). Dans cette étude, la consommation de thé était associée à une diminution du risque de PR (Mikuls et al., 2002).

L'alcool

Les études de cas-témoins ont identifié la consommation d'alcool comme possiblement associée à un risque plus faible de PR. Une réduction significative du risque de 30% à 50% a été trouvée dans une étude réalisée en 1990 aux Pays-Bas (Hazes et al., 1990). Lorsque les données de deux études scandinaves indépendantes (EIRA et CACORA) ont été évaluées (1648 cas et 1404 contrôles en tout), le risque de PR était significativement plus faible chez les patients qui consommaient le plus d'alcool

comparés à la moitié des patients dont la consommation était la plus faible (Odds Ratio (OR), 0,5 (0,4-0,6) dans EIRA et 0,6 (0,4-0,9) dans CACORA).

Une association significative avec le tabagisme a été observée, avec un risque plus élevé de développer une PR chez les fumeurs et les non buveurs que chez les non-fumeurs buveurs d'alcool (Kallberg et al., 2009). Dans l'étude CACORA, la consommation de vin était négativement associée au risque de développer une PR positive à l'ACPA (anticorps anti-protéines citrullinées. De même, dans deux grandes cohortes américaines, une consommation modérée d'alcool (5,0 - 9,9 g / jour) était associée à un risque environ 30% plus faible de PR (Kallberg et al., 2009).

Une autre étude a porté sur la fréquence de la consommation d'alcool et non sur la quantité, par des patients atteints de PR d'origine caucasienne et a rapporté des résultats similaires. Toutes les mesures de la gravité de la PR telles que la CRP, le score DAS28, le questionnaire modifié d'évaluation de la santé et l'échelle VAS de la douleur se sont révélées être en relation inverse avec l'augmentation de la fréquence d'absorption d'alcool. Les patients qui consommaient de l'alcool plus de 10 jours par mois avaient moins de risque de développer une PR (Maxwell et al., 2010).

Le thé vert

L'épigallocatechine-3-gallate (EGCG) est un polyphénol et le principal produit phytochimique du thé vert obtenu à partir de feuilles séchées de *Camellia sinensis* et de *Camellia assamica* de la famille Theaceae. Les effets protecteurs exercés par le thé vert ont été prouvés dans les maladies neurodégénératives, les maladies inflammatoires, les maladies cardiovasculaires et plusieurs types de cancer (Clement 2009). Dans la PR, les effets de thé vert ont été démontrés dans un modèle animal de polyarthrite inflammatoire, dans lequel la polyarthrite induite par le collagène chez des souris CIA a été améliorée par l'administration prophylactique de polyphénols du thé vert dans l'eau (Haqqi et al., 1999). La réduction de l'incidence et de la gravité de la CIA a été expliquée par une inhibition marquée des médiateurs inflammatoires COX2, IFN- γ , et TNF- α dans les articulations des souris alimentées au thé vert. En outre, les niveaux d'immunoglobulines totales (IgG) et spécifiques du collagène de type II étaient plus faibles dans le sérum et les articulations arthritiques de souris nourries au thé vert. La réduction des médiateurs inflammatoires était corrélée à la réduction marquée de l'inflammation dans la synoviale (Haqqi et al., 1999).

Les probiotiques

Selon la FDA (Food and Drug Administration, 'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux'), les probiotiques sont des 'microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un avantage à la santé de l'hôte' (Sanders 2003). *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* sont les souches les plus largement utilisées comme probiotiques dans les produits

commerciaux, pharmaceutiques et nutraceutiques (Sanders 2003). De nombreuses études ont démontré que la flore intestinale est altérée chez une personne atteinte de PR (Eerola et al., 1994, Malin et al., 1996) et plusieurs études chez l'animal ont déjà prouvé que l'initiation de la PR fait suite à une altération du microbiote intestinal (Scher et al., 2011). Dans plusieurs études animales et humaines, les bienfaits des probiotiques pour la santé ont été largement évalués. Lorsque des modèles animaux (avec PR induite) ont été nourris avec *Lactobacillus casei*, cela a conduit à la réduction des taux de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12 et IL-17, IFN- γ et TNF- α , tout en augmentant la sécrétion des cytokines régulatrices comme IL-10 et TGF- β (So et al., 2008, Amdekar et al., 2011).

Lorsque les yaourts fermentés avec *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) et *L. bulgaricus* ont été administrés chez des rats Lewis avec une arthrite induite, on a observé une réduction significative des indicateurs cliniques de l'arthrite (Baharav et al., 2004). De plus, les effets anti-inflammatoires du MTX sont améliorés lorsque le médicament est associé à la souche d'*Escherichia coli* O83 (Colinfant) (Rovensky et al., 2009).

Différentes souches de probiotiques ont également été utilisées dans des études menées chez l'homme qui ont montré des améliorations dans plusieurs maladies (Hatakka et al., 2003, Mandel et al., 2010, Pineda Mde et al., 2011). Le stress oxydatif serait également responsable de la pathogenèse de la PR et des souches sélectives à forte activité antioxydante peuvent être utilisées pour réduire la progression de la maladie et normaliser la flore intestinale. Dans une étude, des patientes atteintes de PR ont reçu des capsules de supplément de *L. casei* 01 contenant environ 108 Unité Formant Colonie (CFU) / capsule dans le groupe traité ou du maltodextrine dans le groupe placebo pendant 8 semaines. Après le traitement, une diminution significative du nombre d'articulations douloureuses ou gonflées, des scores VAS de la douleur, des taux de CRP, du score d'activité de la maladie (DAS), du TNF- α et de l'IL-12 a été observée dans le groupe probiotique, avec une augmentation significative des niveaux des IL-10 sériques. À la fin de l'étude, plusieurs indices de stress oxydatif ont été mesurés : diminution non significative du taux de MDA (malondialdéhyde sérique), augmentation de la capacité antioxydante totale et augmentation de l'activité catalase dans les groupes probiotiques sans modification de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) et du glutathion peroxydase (Vaghef-Mehrabany et al., 2016).

Dans une étude pilote menée auprès de 21 patients atteints de PR, l'effet du probiotique LGG sur leur état de santé a été évalué. Les patients du groupe test ont reçu deux capsules de LGG, deux fois par jour (Gefilus[®], Valio Ltd, $\geq 5 \times 10^9$ CFU / capsule), tandis que le groupe placebo ont reçu la même capsule sans bactérie pendant 12 mois. A la fin de l'étude, plusieurs paramètres inflammatoires ont été mesurés. Le nombre d'articulations douloureuses et gonflées est passé de 8,3 à 4,4, contre 5,5 à 5,6 dans le groupe placebo, l'IL-1 β sérique moyenne a diminué dans le groupe

placebo mais aucun changement significatif dans les taux de TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12 et la myéloperoxidase n'a été observé (Hatakka et al., 2003).

La vitamine D

La vitamine D joue un rôle dans le maintien de l'homéostasie du métabolisme du calcium et du phosphore. La carence en vitamine D est liée à l'ostéopénie, qui est fréquemment associée à la PR (Fernandez-Llanio Comella et al., 2016). Néanmoins, les fonctions de la vitamine D vont beaucoup plus loin puisqu'elle est considérée comme un régulateur du système immunitaire. Elle intervient dans le système immunitaire inné et acquis (Wen et al., 2011, Abrahamsen et al., 2013). *In Vitro*, la vitamine D inhibe l'activation de l'IL-2, IL-12, IL-6, IF- δ et du TNF. De plus, la vitamine D favorise la différenciation des monocytes en macrophages et possède des propriétés anti-inflammatoires grâce à sa capacité à réguler la production de prostaglandines (Kriegel et al., 2011). En effet, dans les modèles murins d'arthrite humaine, la vitamine D inhibe la progression de l'arthrite (Cantorna et al., 1998). Une méta-analyse résume les résultats publiés sur l'association entre l'apport en vitamine D et le développement de la PR. Les auteurs concluent qu'un apport insuffisant en vitamine D est associé à un risque élevé de développement de la PR (Song et al., 2012).

Les suppléments de vitamine D pourraient avoir un effet sur le traitement de la PR. Brohult et al. (Brohult et al., 1973) ont étudié les effets de fortes doses de calciférol sur les patients atteints de PR dans un essai clinique en double aveugle. Après 1 an, le traitement oral au calciférol a montré un effet positif sur l'activité de la maladie chez les patients atteints de PR. De plus, dans un essai ouvert de 3 mois, l'administration de vitamine D comme adjuvant à la thérapie avec des médicaments modificateurs de la maladie (DMARDs) était corrélée à une diminution de la douleur et du taux de CRP chez les patients atteints de PR. Aucun effet indésirable lié à la vitamine D n'a été rapporté (Andjelkovic et al., 1999).

Certaines herbes et épices

- La liane du Pérou (Griffe de Chat, ou Uña de Gato) est une vigne boisée que l'on retrouve sur les montagnes exotiques et dans la jungle amazonienne du Pérou. Parmi toutes les variétés, l'*Uncaria Tomentosa* est celle qui est connue pour ses avantages thérapeutiques. La plante possède des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et immunomodulatrices du fait de son action inhibitrice sur NF- $\kappa\beta$, TNF- α et sur les médiateurs inflammatoires (Sandoval-Chacon et al., 1998, Sandoval et al., 2000, Miller et al., 2001, Williams 2001, Sandoval et al., 2002). L'extrait aqueux de *U. tomentosa* comprend entre autres des alcaloïdes oxindoles pentacycliques, des tannins, de l'acide quinique, des glycosides, et des stérols (Muhammad et al., 2001). Dans un essai clinique randomisé chez les patients atteints de PR, l'extrait de *U.*

tomentosa a permis de réduire le nombre d'articulations douloureuses par rapport au placebo (53,2% vs 24,1%; $p = 0,044$) (Mur et al., 2002). Après 24 semaines, les patients ont également rapporté une amélioration significative du nombre d'articulations douloureuses ($p = 0,003$) et gonflées ($p = 0,007$) et de l'indice de Ritchie ($p = 0,004$) par rapport au placebo.

- La *vigne du Dieu du Tonnerre* (*wilfordii* de *Tripterygium*, TwHF) est une plante vivace cultivée en Chine et à Taiwan dont l'extrait médicinal, dérivé des racines de la plante, a été utilisé dans le traitement de diverses maladies auto-immunes et inflammatoires, telles que la PR, le psoriasis, et l'asthme (Tao et al., 2000). Le composant biologiquement actif responsable de l'activité anti-inflammatoire est le triptolide (Qiu et al., 2003). Une étude a montré que le triptolide inhibe IL-1, IL-17, et l'expression induite par TNF- α du gène des aggrecanases dans les chondrocytes humains (Liacini et al., 2005). Le triptolide inhibe également l'expression de gène iNOS. Une étude contrôlée par placebo a montré les effets bénéfiques de l'acétate d'éthyle des extraits de TwHF dans le traitement de la PR (Tao et al., 2002). Deux groupes de patients ont reçu de l'acétate d'éthyle extrait de TwHF à des doses de 180 et 360 mg/jour, respectivement, pendant 20 semaines. Les résultats ont montré que les patients traités par TwHF à forte dose ont atteint une amélioration de 20% du score ACR (ACR 20) par rapport au placebo ($p = 0,0001$). L'efficacité du TwHF à faible dose était inférieure à celle de l'extrait à forte dose ($p = 0,027$), mais était encore supérieure à celle du placebo ($p = 0,0287$). De plus, 50% des patients sous TwHF à forte dose et 10% des patients sous TwHF à faible dose ont atteint une amélioration de 50% du score ACR (ACR 50). Les deux groupes à faible et forte dose ont montré une diminution significative du nombre d'articulations douloureuses et une amélioration de l'état général de santé évalué par le médecin. Une autre étude portant sur l'administration des extraits de TwHF à des doses > 360 mg/jour chez les patients atteints de PR a également montré une amélioration significative des manifestations cliniques et des paramètres de laboratoire (Tao et al., 2001).
- Le curcuma est un inhibiteur puissant du facteur de transcription NF- $\kappa\beta$, mais aussi de la voie de l'acide arachidonique (COX-2 et LOX). Par ailleurs, le curcuma bloque les effets cataboliques de la régulation de la MMP-3 et de la synthèse du collagène de type II induites par l'IL-1 qui contribuent à la pathogenèse de la PR (Hong et al., 2004, Mobasher et al., 2012). Un essai clinique a inclus 18 patients PR qui ont reçu du curcuma (1 200 mg/jour) pendant 2 semaines suivi de phénylbutazone (300 mg/jour) pendant deux autres semaines. Les patients ont rapporté une amélioration significative de la raideur articulaire matinale, du gonflement des articulations, et du temps de marche (Deodhar et al., 1980).
- L'activité anti-inflammatoire du gingembre dans le traitement de l'arthrite serait due au phénol [6]-gingerol. Le [6]-gingerol inhibe la production de NO et protège contre les

dommages générés par le peroxy-nitrite (Ippoushi et al., 2003). Des études ont montré que les gingérols sont d'excellents inhibiteurs de la production de PGE2 induite par le lipopolysaccharide (LPS, qui déclenche une réponse immunitaire innée) (Jolad et al., 2004). De ce fait, il a été conclu que les effets anti-inflammatoires du gingembre proviennent de l'inhibition de la production de LTB4 et de PGE2 médiée par la cascade COX et LOX dans les articulations affectées (Srivastava et al., 1992). Srivastava et al. (Srivastava et al., 1989, Srivastava et al., 1992) ont rapporté des cas montrant l'effet bénéfique du gingembre chez des patients atteints de PR, d'ostéoarthrite et de faiblesse musculaire. Dans la première étude, les trois quarts des patients arthritiques, et tous les patients souffrant d'une faiblesse musculaire ont rapporté une réduction de la douleur après la consommation de gingembre. Dans une autre étude limitée réalisée sur sept patients atteints de PR a rapporté les effets bénéfiques du gingembre dans la réduction de la douleur et le gonflement des articulations.

Le régime idéal d'une personne atteinte de rhumatismes inflammatoires chroniques

A partir des données actuelles sur les propriétés anti-inflammatoires et antalgiques de certains aliments ou régimes alimentaires, Khanna et al. (Khanna et al., 2017) ont proposé la composition d'un repas idéal pour un patient atteint de PR mais qui peut être extrapolée à d'autres types de rhumatismes inflammatoires chroniques. Le repas peut ainsi inclure des légumes crus ou modérément cuits (beaucoup de salades, légumineuses), avec addition d'épices comme le curcuma et le gingembre, des fruits de saison, des probiotiques comme le yaourt ; qui constituent de bonnes sources d'antioxydants naturels et possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Le patient doit éviter tout aliment transformé, le sel en grande quantité, les huiles, le beurre, le sucre et les produits d'origine animale. Les compléments alimentaires comme la vitamine D, l'huile de poisson peuvent aussi aider à gérer les symptômes de la maladie. Il faut toutefois garder en tête que l'observance du patient au régime alimentaire est toujours nécessaire pour une prise en charge efficace de la maladie. Même si ces régimes alimentaires ne permettent pas de guérir les patients, l'incorporation effective de ces aliments au quotidien peut aider à réduire l'activité de la maladie, à retarder la progression de la maladie et à réduire les dommages articulaires et la douleur.

Références

1. Abrahamsen, B. and N. C. Harvey (2013). "The role of vitamin D supplementation in patients with rheumatic diseases." Nat Rev Rheumatol **9**(7): 411-422.
2. Adam, O., C. Beringer, T. Kless, C. Lemmen, A. Adam, M. Wiseman, P. Adam, R. Klimmek and W. Forth (2003). "Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis." Rheumatol Int **23**(1): 27-36.
3. Amdekar, S., V. Singh, R. Singh, P. Sharma, P. Keshav and A. Kumar (2011). "Lactobacillus casei reduces the inflammatory joint damage associated with collagen-induced arthritis (CIA) by reducing the pro-inflammatory cytokines: Lactobacillus casei: COX-2 inhibitor." J Clin Immunol **31**(2): 147-154.
4. Andjelkovic, Z., J. Vojinovic, N. Pejnovic, M. Popovic, A. Dujic, D. Mitrovic, L. Pavlica and D. Stefanovic (1999). "Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients." Clin Exp Rheumatol **17**(4): 453-456.
5. Appelboom, T. and P. Durez (1994). "Effect of milk product deprivation on spondyloarthropathy." Ann Rheum Dis **53**(7): 481-482.
6. Baharav, E., F. Mor, M. Halpern and A. Weinberger (2004). "Lactobacillus GG bacteria ameliorate arthritis in Lewis rats." J Nutr **134**(8): 1964-1969.
7. Bala, A., C. Mondal, P. K. Haldar and B. Khandelwal (2017). "Oxidative stress in inflammatory cells of patient with rheumatoid arthritis: clinical efficacy of dietary antioxidants." Inflammopharmacology **25**(6): 595-607.
8. Belch, J. J., D. Ansell, R. Madhok, A. O'Dowd and R. D. Sturrock (1988). "Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study." Ann Rheum Dis **47**(2): 96-104.
9. Berin, M. C. and H. A. Sampson (2013). "Mucosal immunology of food allergy." Curr Biol **23**(9): R389-400.
10. Bhangle, S. and S. L. Kolasinski (2011). "Fish oil in rheumatic diseases." Rheum Dis Clin North Am **37**(1): 77-84.
11. Bjarnason, I., K. O. Helgason, A. J. Geirsson, G. Sigthorsson, I. Reynisdottir, D. Gudbjartsson, A. S. Einarsdottir, R. Sherwood, K. Kristjansson, O. Kjartansson and B. Thjodleifsson (2003). "Subclinical intestinal inflammation and sacroiliac changes in relatives of patients with ankylosing spondylitis." Gastroenterology **125**(6): 1598-1605.
12. Bjarnason, I., P. Williams, A. So, G. D. Zanelli, A. J. Levi, J. M. Gumpel, T. J. Peters and B. Ansell (1984). "Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs." Lancet **2**(8413): 1171-1174.
13. Bloomfield, H. E., E. Koeller, N. Greer, R. MacDonald, R. Kane and T. J. Wilt (2016). "Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake: A Systematic Review and Meta-analysis." Ann Intern Med **165**(7): 491-500.
14. Boeing, H., A. Bechthold, A. Bub, S. Ellinger, D. Haller, A. Kroke, E. Leschik-Bonnet, M. J. Muller, H. Oberritter, M. Schulze, P. Stehle and B. Watzl (2012). "Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases." Eur J Nutr **51**(6): 637-663.
15. Brohult, J. and B. Jonson (1973). "Effects of large doses of calciferol on patients with rheumatoid arthritis. A double-blind clinical trial." Scand J Rheumatol **2**(4): 173-176.
16. Brzeski, M., R. Madhok and H. A. Capell (1991). "Evening primrose oil in patients with rheumatoid arthritis and side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs." Br J Rheumatol **30**(5): 370-372.

17. Bu, S. Y., M. Lerner, B. J. Stoecker, E. Boldrin, D. J. Brackett, E. A. Lucas and B. J. Smith (2008). "Dried plum polyphenols inhibit osteoclastogenesis by downregulating NFATc1 and inflammatory mediators." Calcif Tissue Int **82**(6): 475-488.
18. Calder, P. C. (2011). "Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma." Eur J Pharmacol **668 Suppl 1**: S50-58.
19. Cantorna, M. T., C. E. Hayes and H. F. DeLuca (1998). "1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis." J Nutr **128**(1): 68-72.
20. Cerhan, J. R., K. G. Saag, L. A. Merlino, T. R. Mikuls and L. A. Criswell (2003). "Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women." Am J Epidemiol **157**(4): 345-354.
21. Clement, Y. (2009). "Can green tea do that? A literature review of the clinical evidence." Prev Med **49**(2-3): 83-87.
22. Cohen, A. and J. Goldman (1964). "BROMELAINS THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS." Pa Med J **67**: 27-30.
23. Comalada, M., D. Camuesco, S. Sierra, I. Ballester, J. Xaus, J. Galvez and A. Zarzuelo (2005). "In vivo quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF-kappaB pathway." Eur J Immunol **35**(2): 584-592.
24. Dahan, S., Y. Segal and Y. Shoenfeld (2017). "Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: a recipe for therapy?" Nat Rev Rheumatol **13**(6): 348-358.
25. Darlington, L. G. and N. W. Ramsey (1994). "Review of dietary therapy for rheumatoid arthritis." Compr Ther **20**(9): 490-494.
26. Darlington, L. G., N. W. Ramsey and J. R. Mansfield (1986). "Placebo-controlled, blind study of dietary manipulation therapy in rheumatoid arthritis." Lancet **1**(8475): 236-238.
27. De Moura, F. F., K. D. Lewis and M. C. Falk (2009). "Applying the FDA definition of whole grains to the evidence for cardiovascular disease health claims." J Nutr **139**(11): 2220s-2226s.
28. Deodhar, S. D., R. Sethi and R. C. Srimal (1980). "Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane)." Indian J Med Res **71**: 632-634.
29. Ebringer, A. and C. Wilson (1996). "The use of a low starch diet in the treatment of patients suffering from ankylosing spondylitis." Clin Rheumatol **15 Suppl 1**: 62-66.
30. Eerola, E., T. Mottonen, P. Hannonen, R. Luukkainen, I. Kantola, K. Vuori, J. Tuominen and P. Toivanen (1994). "Intestinal flora in early rheumatoid arthritis." Br J Rheumatol **33**(11): 1030-1038.
31. Elkan, A. C., B. Sjoberg, B. Kolsrud, B. Ringertz, I. Hafstrom and J. Frostegard (2008). "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 **10**(2): R34.
32. Fernandez-Llanio Comella, N., M. Fernandez Matilla and J. A. Castellano Cuesta (2016). "Have complementary therapies demonstrated effectiveness in rheumatoid arthritis?" Reumatol Clin **12**(3): 151-157.
33. Finegold, S. M., V. L. Sutter, P. T. Sugihara, H. A. Elder, S. M. Lehmann and R. L. Phillips (1977). "Fecal microbial flora in Seventh Day Adventist populations and control subjects." Am J Clin Nutr **30**(11): 1781-1792.
34. Food and Drug Administration and HHS (2008). "Food labeling: health claims; soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease. Final rule." Fed Regist **73**(159): 47828-47829.

35. Forsyth, C., M. Kouvari, N. M. D'Cunha, E. N. Georgousopoulou, D. B. Panagiotakos, D. D. Mellor, J. Kellelt and N. Naumovski (2017). "The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies." Rheumatol Int.
36. Fraser, D. A., J. Thoen, J. E. Reseland, O. Forre and J. Kjeldsen-Kragh (1999). "Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation." Clin Rheumatol **18**(5): 394-401.
37. Hafstrom, I., B. Ringertz, A. Spangberg, L. von Zweigbergk, S. Brannemark, I. Nylander, J. Ronnelid, L. Laasonen and L. Klareskog (2001). "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) **40**(10): 1175-1179.
38. Hagen, K. B., M. G. Byfuglien, L. Falzon, S. U. Olsen and G. Smedslund (2009). "Dietary interventions for rheumatoid arthritis." Cochrane Database Syst Rev(1): CD006400.
39. Haqqi, T. M., D. D. Anthony, S. Gupta, N. Ahmad, M. S. Lee, G. K. Kumar and H. Mukhtar (1999). "Prevention of collagen-induced arthritis in mice by a polyphenolic fraction from green tea." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(8): 4524-4529.
40. Hascelik, G., B. Oz, N. Olmez, A. Memis, G. Yoruk, B. Unsal and N. Ekinci (2009). "Association of macroscopic gut inflammation with disease activity, functional status and quality of life in ankylosing spondylitis." Rheumatol Int **29**(7): 755-758.
41. Hatakka, K., J. Martio, M. Korpela, M. Herranen, T. Poussa, T. Laasanen, M. Saxelin, H. Vapaatalo, E. Moilanen and R. Korpela (2003). "Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis--a pilot study." Scand J Rheumatol **32**(4): 211-215.
42. Haugen, M., J. Kjeldsen-Kragh, B. Y. Nordvag and O. Forre (1991). "Diet and disease symptoms in rheumatic diseases--results of a questionnaire based survey." Clin Rheumatol **10**(4): 401-407.
43. Hazes, J. M., B. A. Dijkmans, J. P. Vandenbroucke, R. R. de Vries and A. Cats (1990). "Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption." Ann Rheum Dis **49**(12): 980-982.
44. He, J., Y. Wang, M. Feng, X. Zhang, Y. B. Jin, X. Li, L. C. Su, S. Liu, A. X. Wang, X. M. Chen, L. J. Wu, X. X. Yu, N. Xu, X. Y. Liu, H. M. Yan, Y. F. Wang, B. Jia, J. F. Li, J. M. Tao, F. X. Zhang, P. Yu, L. F. Cui, J. Yang, Z. B. Li, J. L. Xie, P. Wei, W. W. Sun, L. Gong, Y. J. Cheng, C. B. Huang, X. Y. Wang, Y. Wang, H. F. Guo, H. T. Jin, X. Liu, G. C. Wang, Y. H. Wang, L. He, Y. Zhao, X. X. Li, Y. Zhang, J. P. Guo and Z. G. Li (2016). "Dietary intake and risk of rheumatoid arthritis-a cross section multicenter study." Clin Rheumatol **35**(12): 2901-2908.
45. He, Y. H., J. Zhou, Y. S. Wang, C. Xiao, Y. Tong, J. C. Tang, A. S. Chan and A. P. Lu (2006). "Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of cherries on Freund's adjuvant-induced arthritis in rats." Scand J Rheumatol **35**(5): 356-358.
46. Hedström, A. K., E. M. Mowry, M. A. Gianfrancesco, X. Shao, C. A. Schaefer, L. Shen, T. Olsson, L. F. Barcellos and L. Alfredsson (2016). "High consumption of coffee is associated with decreased multiple sclerosis risk; results from two independent studies." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.
47. Heliovaara, M., K. Aho, P. Knekt, O. Impivaara, A. Reunanen and A. Aromaa (2000). "Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **59**(8): 631-635.
48. Holst-Jensen, S. E., M. Pfeiffer-Jensen, M. Monsrud, U. Tarp, A. Buus, I. Hesselso, E. Thorling and K. Stengaard-Pedersen (1998). "Treatment of rheumatoid arthritis with a peptide diet: a randomized, controlled trial." Scand J Rheumatol **27**(5): 329-336.

49. Hong, J., M. Bose, J. Ju, J. H. Ryu, X. Chen, S. Sang, M. J. Lee and C. S. Yang (2004). "Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase." *Carcinogenesis* **25**(9): 1671-1679.
50. Hu, Y., J. A. Sparks, S. Malspeis, K. H. Costenbader, F. B. Hu, E. W. Karlson and B. Lu (2017). "Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women." *Ann Rheum Dis* **76**(8): 1357-1364.
51. Ippoushi, K., K. Azuma, H. Ito, H. Horie and H. Higashio (2003). "[6]-Gingerol inhibits nitric oxide synthesis in activated J774.1 mouse macrophages and prevents peroxynitrite-induced oxidation and nitration reactions." *Life Sci* **73**(26): 3427-3437.
52. Islam, M. A., F. Alam, M. Solayman, M. I. Khalil, M. A. Kamal and S. H. Gan (2016). "Dietary Phytochemicals: Natural Swords Combating Inflammation and Oxidation-Mediated Degenerative Diseases." *Oxid Med Cell Longev* **2016**: 5137431.
53. Jacques, P., D. Elewaut and H. Mielants (2010). "Interactions between gut inflammation and arthritis/spondylitis." *Curr Opin Rheumatol* **22**(4): 368-374.
54. Jolad, S. D., R. C. Lantz, A. M. Solyom, G. J. Chen, R. B. Bates and B. N. Timmermann (2004). "Fresh organically grown ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-induced PGE2 production." *Phytochemistry* **65**(13): 1937-1954.
55. Kallberg, H., S. Jacobsen, C. Bengtsson, M. Pedersen, L. Padyukov, P. Garred, M. Frisch, E. W. Karlson, L. Klareskog and L. Alfredsson (2009). "Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies." *Ann Rheum Dis* **68**(2): 222-227.
56. Karatay, S., T. Erdem, K. Yildirim, M. A. Melikoglu, M. Ugur, E. Cakir, F. Akcay and K. Senel (2004). "The effect of individualized diet challenges consisting of allergenic foods on TNF-alpha and IL-1beta levels in patients with rheumatoid arthritis." *Rheumatology (Oxford)* **43**(11): 1429-1433.
57. Kavanaghi, R., E. Workman, P. Nash, M. Smith, B. L. Hazleman and J. O. Hunter (1995). "The effects of elemental diet and subsequent food reintroduction on rheumatoid arthritis." *Br J Rheumatol* **34**(3): 270-273.
58. Khanna, S., K. S. Jaiswal and B. Gupta (2017). "Managing Rheumatoid Arthritis with Dietary Interventions." *Front Nutr* **4**: 52.
59. Kjeldsen-Kragh, J., M. Haugen, C. F. Borchgrevink and O. Forre (1994). "Vegetarian diet for patients with rheumatoid arthritis--status: two years after introduction of the diet." *Clin Rheumatol* **13**(3): 475-482.
60. Kjeldsen-Kragh, J., M. Haugen, C. F. Borchgrevink, E. Laerum, M. Eek, P. Mowinkel, K. Hovi and O. Forre (1991). "Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis." *Lancet* **338**(8772): 899-902.
61. Kotake, S., T. Yago, M. Kawamoto and Y. Nanke (2010). "Effects of NSAIDs on Differentiation and Function of Human and Murine Osteoclasts - Crucial 'Human Osteoclastology'." *Pharmaceuticals (Basel)* **3**(5): 1394-1410.
62. Kremer, J. M., D. A. Lawrence, W. Jubiz, R. DiGiacomo, R. Rynes, L. E. Bartholomew and M. Sherman (1990). "Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects." *Arthritis Rheum* **33**(6): 810-820.
63. Kremer, J. M., D. A. Lawrence, G. F. Petrillo, L. L. Litts, P. M. Mullaly, R. I. Rynes, R. P. Stocker, N. Parhami, N. S. Greenstein, B. R. Fuchs and et al. (1995). "Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates." *Arthritis Rheum* **38**(8): 1107-1114.

64. Kriegel, M. A., J. E. Manson and K. H. Costenbader (2011). "Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review." Semin Arthritis Rheum **40**(6): 512-531.e518.
65. Lee, Y. H., S. C. Bae and G. G. Song (2014). "Coffee or tea consumption and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis." Clin Rheumatol **33**(11): 1575-1583.
66. Leventhal, L. J., E. G. Boyce and R. B. Zurier (1993). "Treatment of rheumatoid arthritis with gammalinolenic acid." Ann Intern Med **119**(9): 867-873.
67. Leventhal, L. J., E. G. Boyce and R. B. Zurier (1994). "Treatment of rheumatoid arthritis with blackcurrant seed oil." Br J Rheumatol **33**(9): 847-852.
68. Li, S. and R. Micheletti (2011). "Role of diet in rheumatic disease." Rheum Dis Clin North Am **37**(1): 119-133.
69. Liacini, A., J. Sylvester and M. Zafarullah (2005). "Triptolide suppresses proinflammatory cytokine-induced matrix metalloproteinase and aggrecanase-1 gene expression in chondrocytes." Biochem Biophys Res Commun **327**(1): 320-327.
70. Linos, A., V. G. Kaklamani, E. Kaklamani, Y. Koumantaki, E. Giziaki, S. Papazoglou and C. S. Mantzoros (1999). "Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables?" Am J Clin Nutr **70**(6): 1077-1082.
71. Lourdudoss, C., D. Di Giuseppe, A. Wolk, H. Westerlind, L. Klareskog, L. Alfredsson, R. F. van Vollenhoven and J. Lampa (2017). "Dietary Intake of Polyunsaturated Fatty Acids and Pain in spite of Inflammatory Control among Methotrexate Treated Early Rheumatoid Arthritis Patients." Arthritis Care Res (Hoboken).
72. Lourdudoss, C., A. Wolk, L. Nise, L. Alfredsson and R. V. Vollenhoven (2017). "Are dietary vitamin D, omega-3 fatty acids and folate associated with treatment results in patients with early rheumatoid arthritis? Data from a Swedish population-based prospective study." BMJ Open **7**(6): e016154.
73. Luczkiewicz, P., A. Kokotkiewicz, A. Dampc and M. Luczkiewicz (2014). "Mangiferin: A promising therapeutic agent for rheumatoid arthritis treatment." Med Hypotheses **83**(5): 570-574.
74. Ma, Y., J. A. Griffith, L. Chasan-Taber, B. C. Olendzki, E. Jackson, E. J. Stanek, 3rd, W. Li, S. L. Pagoto, A. R. Hafner and I. S. Ockene (2006). "Association between dietary fiber and serum C-reactive protein." Am J Clin Nutr **83**(4): 760-766.
75. Malin, M., P. Verronen, H. Mykkanen, S. Salminen and E. Isolauri (1996). "Increased bacterial urease activity in faeces in juvenile chronic arthritis: evidence of altered intestinal microflora?" Br J Rheumatol **35**(7): 689-694.
76. Mandel, D. R., K. Eichas and J. Holmes (2010). "Bacillus coagulans: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial." BMC Complement Altern Med **10**: 1.
77. Maxwell, J. R., I. R. Gowers, D. J. Moore and A. G. Wilson (2010). "Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis." Rheumatology (Oxford) **49**(11): 2140-2146.
78. McDougall, J., B. Bruce, G. Spiller, J. Westerdahl and M. McDougall (2002). "Effects of a very low-fat, vegan diet in subjects with rheumatoid arthritis." J Altern Complement Med **8**(1): 71-75.
79. McKellar, G., E. Morrison, A. McEntegart, R. Hampson, A. Tierney, G. Mackle, J. Scoular, J. A. Scott and H. A. Capell (2007). "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 **66**(9): 1239-1243.
80. Michalsen, A., M. Riegert, R. Ludtke, M. Backer, J. Langhorst, M. Schwickert and G. J. Dobos (2005). "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 Complement Altern Med **5**: 22.

81. Mikuls, T. R., J. R. Cerhan, L. A. Criswell, L. Merlino, A. S. Mudano, M. Burma, A. R. Folsom and K. G. Saag (2002). "Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study." Arthritis Rheum **46**(1): 83-91.
82. Miles, E. A. and P. C. Calder (2012). "Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis." Br J Nutr **107 Suppl 2**: S171-184.
83. Miller, M. J., F. M. Angeles, B. K. Reuter, P. Bobrowski and M. Sandoval (2001). "Dietary antioxidants protect gut epithelial cells from oxidant-induced apoptosis." BMC Complement Altern Med **1**: 11.
84. Minton, K. (2016). "Mucosal immunology: Weaning off food allergy." Nat Rev Immunol **16**(3): 132-133.
85. Mobasheri, A., Y. Henrotin, H. K. Biesalski and M. Shakibaei (2012). "Scientific evidence and rationale for the development of curcumin and resveratrol as nutraceuticals for joint health." Int J Mol Sci **13**(4): 4202-4232.
86. Muhammad, I., D. C. Dunbar, R. A. Khan, M. Ganzera and I. A. Khan (2001). "Investigation of Una De Gato I. 7-Deoxyloganic acid and ¹⁵N NMR spectroscopic studies on pentacyclic oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa*." Phytochemistry **57**(5): 781-785.
87. Muller, H., F. W. de Toledo and K. L. Resch (2001). "Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review." Scand J Rheumatol **30**(1): 1-10.
88. Mur, E., F. Hartig, G. Eibl and M. Schirmer (2002). "Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis." J Rheumatol **29**(4): 678-681.
89. Natarajan, V., B. Madhan and M. L. Tiku (2015). "Intra-Articular Injections of Polyphenols Protect Articular Cartilage from Inflammation-Induced Degradation: Suggesting a Potential Role in Cartilage Therapeutics." PLoS One **10**(6): e0127165.
90. Ng, S. C., W. Tang, R. W. Leong, M. Chen, Y. Ko, C. Studd, O. Niewiadomski, S. Bell, M. A. Kamm, H. J. de Silva, A. Kasturiratne, Y. U. Senanayake, C. J. Ooi, K. L. Ling, D. Ong, K. L. Goh, I. Hilmi, Q. Ouyang, Y. F. Wang, P. Hu, Z. Zhu, Z. Zeng, K. Wu, X. Wang, B. Xia, J. Li, P. Pisesongsa, S. Manatsathit, S. Aniwan, M. Simadibrata, M. Abdullah, S. W. Tsang, T. C. Wong, A. J. Hui, C. M. Chow, H. H. Yu, M. F. Li, K. K. Ng, J. Ching, J. C. Wu, F. K. Chan, J. J. Sung, C. s. Asia-Pacific and A. G. Colitis Epidemiology Study (2015). "Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific." Gut **64**(7): 1063-1071.
91. Nielsen, G. L., K. L. Faarvang, B. S. Thomsen, K. L. Teglbjaerg, L. T. Jensen, T. M. Hansen, H. H. Lervang, E. B. Schmidt, J. Dyerberg and E. Ernst (1992). "The effects of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind trial." Eur J Clin Invest **22**(10): 687-691.
92. Norling, L. V. and M. Perretti (2013). "The role of omega-3 derived resolvins in arthritis." Curr Opin Pharmacol **13**(3): 476-481.
93. Pattison, D., A. Silman, N. Goodson, M. Lunt, D. Bunn, R. Luben, A. Welch, S. Bingham, K. Khaw, N. Day and D. Symmons (2004). "Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case-control study." Annals of the Rheumatic Diseases **63**(7): 843-847.
94. Pattison, D. J., D. P. Symmons, M. Lunt, A. Welch, S. A. Bingham, N. E. Day and A. J. Silman (2005). "Dietary beta-cryptoxanthin and inflammatory polyarthritis: results from a population-based prospective study." Am J Clin Nutr **82**(2): 451-455.

95. Pattison, D. J., D. P. Symmons, M. Lunt, A. Welch, R. Luben, S. A. Bingham, K. T. Khaw, N. E. Day and A. J. Silman (2004). "Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption." Arthritis Rheum **50**(12): 3804-3812.
96. Pineda Mde, L., S. F. Thompson, K. Summers, F. de Leon, J. Pope and G. Reid (2011). "A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis." Med Sci Monit **17**(6): Cr347-354.
97. Podas, T., J. M. Nightingale, R. Oldham, S. Roy, N. J. Sheehan and J. F. Mayberry (2007). "Is rheumatoid arthritis a disease that starts in the intestine? A pilot study comparing an elemental diet with oral prednisolone." Postgrad Med J **83**(976): 128-131.
98. Pragasam, S. J., V. Venkatesan and M. Rasool (2013). "Immunomodulatory and anti-inflammatory effect of p-coumaric acid, a common dietary polyphenol on experimental inflammation in rats." Inflammation **36**(1): 169-176.
99. Prosky, L. (2000). "When is dietary fiber considered a functional food?" Biofactors **12**(1-4): 289-297.
100. Qiu, D. and P. N. Kao (2003). "Immunosuppressive and anti-inflammatory mechanisms of triptolide, the principal active diterpenoid from the Chinese medicinal herb *Tripterygium wilfordii* Hook. f." Drugs R D **4**(1): 1-18.
101. Rashid, T., C. Wilson and A. Ebringer (2013). "The link between ankylosing spondylitis, Crohn's disease, Klebsiella, and starch consumption." Clin Dev Immunol **2013**: 872632.
102. Rashid, T., C. Wilson and A. Ebringer (2015). "Raised incidence of ankylosing spondylitis among Inuit populations could be due to high HLA-B27 association and starch consumption." Rheumatol Int **35**(6): 945-951.
103. Rodriguez-Carrio, J., M. Alperi-Lopez, P. Lopez, F. J. Ballina-Garcia and A. Suarez (2016). "Non-Esterified Fatty Acids Profiling in Rheumatoid Arthritis: Associations with Clinical Features and Th1 Response." PLoS One **11**(8): e0159573.
104. Rosillo, M. A., C. Alarcon-de-la-Lastra and M. Sanchez-Hidalgo (2016). "An update on dietary phenolic compounds in the prevention and management of rheumatoid arthritis." Food Funct **7**(7): 2943-2969.
105. Rosillo, M. A., M. Sanchez-Hidalgo, S. Sanchez-Fidalgo, M. Aparicio-Soto, I. Villegas and C. Alarcon-de-la-Lastra (2016). "Dietary extra-virgin olive oil prevents inflammatory response and cartilage matrix degradation in murine collagen-induced arthritis." Eur J Nutr **55**(1): 315-325.
106. Rovensky, J., M. Stancikova, K. Svik, J. Uteseny, K. Bauerova and J. Jurcovicova (2009). "Treatment of adjuvant-induced arthritis with the combination of methotrexate and probiotic bacteria *Escherichia coli* O83 (Colinfant)." Folia Microbiol (Praha) **54**(4): 359-363.
107. Russell, F. D. and C. S. Burgin-Maunder (2012). "Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids." Mar Drugs **10**(11): 2535-2559.
108. Sanders, M. E. (2003). "Probiotics: considerations for human health." Nutr Rev **61**(3): 91-99.
109. Sanderson, I. R. and W. A. Walker (1993). "Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders (an update)." Gastroenterology **104**(2): 622-639.
110. Sandoval, M., R. M. Charbonnet, N. N. Okuhama, J. Roberts, Z. Krenova, A. M. Trentacosti and M. J. Miller (2000). "Cat's claw inhibits TNFalpha production and scavenges free radicals: role in cytoprotection." Free Radic Biol Med **29**(1): 71-78.
111. Sandoval, M., N. N. Okuhama, X. J. Zhang, L. A. Condezo, J. Lao, F. M. Angeles, R. A. Musah, P. Bobrowski and M. J. Miller (2002). "Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content." Phytomedicine **9**(4): 325-337.

112. Sandoval-Chacon, M., J. H. Thompson, X. J. Zhang, X. Liu, E. E. Mannick, H. Sadowska-Krowicka, R. M. Charbonnet, D. A. Clark and M. J. Miller (1998). "Antiinflammatory actions of cat's claw: the role of NF-kappaB." Aliment Pharmacol Ther **12**(12): 1279-1289.
113. Scher, J. U. and S. B. Abramson (2011). "The microbiome and rheumatoid arthritis." Nat Rev Rheumatol **7**(10): 569-578.
114. Schett, G., M. Tohidast-Akrad, J. S. Smolen, B. J. Schmid, C. W. Steiner, P. Bitzan, P. Zenz, K. Redlich, Q. Xu and G. Steiner (2000). "Activation, differential localization, and regulation of the stress-activated protein kinases, extracellular signal-regulated kinase, c-JUN N-terminal kinase, and p38 mitogen-activated protein kinase, in synovial tissue and cells in rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **43**(11): 2501-2512.
115. Semerano, L., C. Julia, O. Aitisha and M. C. Boissier (2017). "Nutrition and chronic inflammatory rheumatic disease." Joint Bone Spine **84**(5): 547-552.
116. Skoldstam, L., L. Hagfors and G. Johansson (2003). "An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **62**(3): 208-214.
117. Slavin, J. (2013). "Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits." Nutrients **5**(4): 1417-1435.
118. Smedslund, G., M. G. Byfuglien, S. U. Olsen and K. B. Hagen (2010). "Effectiveness and safety of dietary interventions for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized controlled trials." J Am Diet Assoc **110**(5): 727-735.
119. So, J. S., H. K. Kwon, C. G. Lee, H. J. Yi, J. A. Park, S. Y. Lim, K. C. Hwang, Y. H. Jeon and S. H. Im (2008). "Lactobacillus casei suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions." Mol Immunol **45**(9): 2690-2699.
120. Song, G. G., S. C. Bae and Y. H. Lee (2012). "Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis." Clin Rheumatol **31**(12): 1733-1739.
121. Srivastava, K. C. and T. Mustafa (1989). "Ginger (Zingiber officinale) and rheumatic disorders." Med Hypotheses **29**(1): 25-28.
122. Srivastava, K. C. and T. Mustafa (1992). "Ginger (Zingiber officinale) in rheumatism and musculoskeletal disorders." Med Hypotheses **39**(4): 342-348.
123. Sundstrom, B., G. Johansson, H. Kokkonen, T. Cederholm and S. Wallberg-Jonsson (2012). "Plasma phospholipid fatty acid content is related to disease activity in ankylosing spondylitis." J Rheumatol **39**(2): 327-333.
124. Sundstrom, B., K. Stalnacke, L. Hagfors and G. Johansson (2006). "Supplementation of omega-3 fatty acids in patients with ankylosing spondylitis." Scand J Rheumatol **35**(5): 359-362.
125. Sundstrom, B., S. Wallberg-Jonsson and G. Johansson (2011). "Diet, disease activity, and gastrointestinal symptoms in patients with ankylosing spondylitis." Clin Rheumatol **30**(1): 71-76.
126. Tao, X., J. J. Cush, M. Garret and P. E. Lipsky (2001). "A phase I study of ethyl acetate extract of the chinese antirheumatic herb Tripterygium wilfordii hook F in rheumatoid arthritis." J Rheumatol **28**(10): 2160-2167.
127. Tao, X. and P. E. Lipsky (2000). "The Chinese anti-inflammatory and immunosuppressive herbal remedy Tripterygium wilfordii Hook F." Rheum Dis Clin North Am **26**(1): 29-50, viii.
128. Tao, X., J. Younger, F. Z. Fan, B. Wang and P. E. Lipsky (2002). "Benefit of an extract of Tripterygium Wilfordii Hook F in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled study." Arthritis Rheum **46**(7): 1735-1743.

129. Tasset-Cuevas, I., Z. Fernandez-Bedmar, M. D. Lozano-Baena, J. Campos-Sanchez, A. de Haro-Bailon, A. Munoz-Serrano and A. Alonso-Moraga (2013). "Protective effect of borage seed oil and gamma linolenic acid on DNA: in vivo and in vitro studies." PLoS One **8**(2): e56986.
130. Tedeschi, S. K. and K. H. Costenbader (2016). "Is There a Role for Diet in the Therapy of Rheumatoid Arthritis?" Curr Rheumatol Rep **18**(5): 23.
131. Trebble, T. M., N. K. Arden, S. A. Wootton, P. C. Calder, M. A. Mullee, D. R. Fine and M. A. Stroud (2004). "Fish oil and antioxidants alter the composition and function of circulating mononuclear cells in Crohn disease." Am J Clin Nutr **80**(5): 1137-1144.
132. Tripathy, A., S. Khanna, P. Padhan, S. Smita, S. Raghav and B. Gupta (2017). "Direct recognition of LPS drive TLR4 expressing CD8(+) T cell activation in patients with rheumatoid arthritis." Sci Rep **7**(1): 933.
133. Tsubaki, M., T. Takeda, T. Kino, T. Itoh, M. Imano, G. Tanabe, O. Muraoka, T. Satou and S. Nishida (2015). "Mangiferin suppresses CIA by suppressing the expression of TNF-alpha, IL-6, IL-1beta, and RANKL through inhibiting the activation of NF-kappaB and ERK1/2." Am J Transl Res **7**(8): 1371-1381.
134. Vaghef-Mehrabany, E., A. Homayouni-Rad, B. Alipour, S. K. Sharif, L. Vaghef-Mehrabany and S. Alipour-Ajiry (2016). "Effects of Probiotic Supplementation on Oxidative Stress Indices in Women with Rheumatoid Arthritis: A Randomized Double-Blind Clinical Trial." J Am Coll Nutr **35**(4): 291-299.
135. Wahba, M. G., B. A. Messiha and A. A. Abo-Saif (2016). "Protective effects of fenofibrate and resveratrol in an aggressive model of rheumatoid arthritis in rats." Pharm Biol **54**(9): 1705-1715.
136. Walker, W. A. and K. J. Isselbacher (1974). "Uptake and transport of macromolecules by the intestine. Possible role in clinical disorders." Gastroenterology **67**(3): 531-550.
137. Wall, R., R. P. Ross, G. F. Fitzgerald and C. Stanton (2010). "Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids." Nutr Rev **68**(5): 280-289.
138. Wang, J., Q. Zhang, S. Jin, D. He, S. Zhao and S. Liu (2008). "Genistein modulate immune responses in collagen-induced rheumatoid arthritis model." Maturitas **59**(4): 405-412.
139. Wen, H. and J. F. Baker (2011). "Vitamin D, immunoregulation, and rheumatoid arthritis." J Clin Rheumatol **17**(2): 102-107.
140. Williams, J. E. (2001). "Review of antiviral and immunomodulating properties of plants of the Peruvian rainforest with a particular emphasis on Una de Gato and Sangre de Grado." Altern Med Rev **6**(6): 567-579.
141. Yates, C. M., P. C. Calder and G. Ed Rainger (2014). "Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease." Pharmacol Ther **141**(3): 272-282.
142. Yoon, H. Y., E. G. Lee, H. Lee, I. J. Cho, Y. J. Choi, M. S. Sung, H. G. Yoo and W. H. Yoo (2013). "Kaempferol inhibits IL-1beta-induced proliferation of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and the production of COX-2, PGE2 and MMPs." Int J Mol Med **32**(4): 971-977.
143. Zurier, R. B., R. G. Rossetti, E. W. Jacobson, D. M. DeMarco, N. Y. Liu, J. E. Temming, B. M. White and M. Laposata (1996). "gamma-Linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, placebo-controlled trial." Arthritis Rheum **39**(11): 1808-1817.