Rôle du microbiote intestinal dans les pathologies articulaires inflammatoires

Audrey Thiercy

▶ **To cite this version:**

Audrey Thiercy. Rôle du microbiote intestinal dans les pathologies articulaires inflammatoires. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297971

HAL Id: hal-03297971
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297971

Submitted on 23 Jul 2021

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2019

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 octobre 2019, sur un sujet dédié à :

Rôle du microbiote intestinal dans les pathologies articulaires inflammatoires

Pour obtenir

Le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Par Audrey THIERCY

Née le 30/01/1992

Membres du Jury

Président :	Pr. Brigitte LEININGER,	Professeur des Universités
Directeur :	Dr. Émilie VELOT,	Maître de conférences
Juges :	Dr Valérie LOURENCO BOUCHE,	Docteur en Pharmacie
	Dr Pierre Yves PERRIN,	Docteur en Pharmacie

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN
Raphaël DUVAL
Vice-Doyen
Julien PERRIN
Directrice des études
Marie SOCHA
Conseil de la Pédagogie
Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER
Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Présidente, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication	Marie-Paule SAUDER
Innovation pédagogique	Alexandrine LAMBERT
Référente ADE	Virginie PICHON
Référente dotation sur projet (DSP)	Marie-Paule SAUDER

Responsabilités

Filière Officine	Caroline PERRIN-SARRADO Julien GRAVOULET
Filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Filière Hôpital	Béatrice DEMORE Marie SOCHA
Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Pharma Plus ENSAIA	Xavier BELLANGER
Pharma Plus ENSGSI	Igor CLAROT
Cellule de Formation Continue et Individuelle	Luc FERRARI
Commission d'agrément des maîtres de stage	François DUPUIS
ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Francine PAULUS
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Pierre LEROY
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
Pierre DIXNEUF
Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
François BONNEAUX
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN

Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Philippe MAINCENT
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER ¤	*85*	*Chimie Physique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie, Biologie cellulaire*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Loïc REPPEL	*82*	*Biothérapie*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ¤	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT ¤	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN ¤	*86*	*Chimie thérapeutique*

Cédric BOURA ¤	*86*	*Physiologie*
Sandrine CAPIZZI BANAS	*87*	*Parasitologie*
Antoine CAROF ¤	*85*	*Informatique*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Natacha DREUMONT ¤	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAY ¤	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS ¤	*86*	*Pharmacologie*
Reine EL OMAR	*86*	*Physiologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER ¤	*86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD ¤	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT ¤	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU **	*Discipline d'enseignement*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN ¤	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Arnaud PALLOTTA	*86*	*Bioanalyse du médicament*
Marianne PARENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL ¤	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET ¤	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Sabrina TOUCHET	*86*	*Pharmacochimie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT ¤	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU ¤	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	*86*	*Pharmacie clinique*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

¤ *En attente de nomination*

¤ *Maître de conférences titulaire HDR*

***** *<u>Disciplines du Conseil National des Universités</u> :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

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

A notre présidente de thèse,

Madame Brigitte LEININGER-MULLER,

Professeur des Universités

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre admiration et notre profond respect. Merci pour votre enseignement.

A notre directrice de thèse,

Madame Émilie VELOT,

Maitre de conférences des Universités

Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger notre thèse, merci pour vos conseils et votre disponibilité. Nous sommes reconnaissants pour la sympathie et le soutien que vous nous avez apporté tout au long de nos études. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère reconnaissance.

A notre juge,

Madame Valérie LOURENCO-BOUCHE,

Docteur en pharmacie

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de notre jury. Que ce travail soit pour vous l'expression de notre profond respect et de toute notre reconnaissance. Merci pour votre enseignement et pour l'accueil au sein de votre équipe que ce soit en stage ou pendant la période d'été.

A notre juge,

Monsieur Pierre-Yves PERRIN,

Docteur en pharmacie,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci de nous avoir donné envie de faire ce métier et de nous avoir formé durant nos études puis de nous avoir fait confiance par la suite en nous engageant dans votre équipe.

Remerciements :

A mes parents,

Merci pour votre soutien pendant mes années d'étude. Merci d'être présents pour m'épauler tous les jours, d'avoir toujours cru en moi. Je vous dédie cette thèse.

A Théo,

Merci pour ton soutien lors de ce travail et en dehors, pour ton amour. Déjà de beaux projets réalisés et encore plein d'autres à venir. Je t'aime.

A mon frère Maxime,

Malgré nos différences nous avons toujours su rester soudés, merci pour ton soutien et tous ces moments passés ensemble.

A mes grands-parents Pierre et Hélène,

Merci de m'avoir toujours soutenue. Merci d'avoir toujours été là. Avec toute ma reconnaissance.

A mon grand-père Bernard,

Merci pour ces moments passés ensemble, pour ton accueil lors de mes stages et remplacements chez toi et pour ton soutien durant mes études.

A ma grand-mère Michèle

Je te dédie ce travail, tu nous manques. Merci pour tout ton soutien et les valeurs que tu nous as transmises.

A ma belle-famille,

Merci pour votre soutien et votre accueil depuis le début. Merci d'être toujours là pour nous.

A mes oncles et tantes,

Merci pour ces moments passés ensemble et pour votre soutien.

A Steph,

Un remerciement particulier pour m'avoir toujours soutenue pendant mes études

A mes cousins et cousines, (et les « pièces rapportées » comme dirait notre grand père)
Merci pour tous ces moments, ces week-end tous ensemble depuis l'enfance qui nous ont permis d'être aussi proches aujourd'hui.

A Marine Wahu,
Plus qu'une amie je te considère comme une sœur. Merci de ton soutien et ces moments partagés.

A Marine Brière,
Merci pour ces moments partagés, nos vacances et soirées ensemble en espérant qu'ils soient encore nombreux. Merci aussi pour votre accueil toujours au top avec Flo.

A Maeva,
Merci pour ton soutien, nos moments partagés à la fac et en dehors.

A Sophie, Camille, Adèle et Caro.
Que de chemin parcouru pour nous toutes depuis le lycée, je suis heureuse qu'on soit toujours en contact aujourd'hui.

A mes copains de fac : Flo, Ph, Alex, Chachoutte, Julien, Claire, Doreen, Py et les autres
Merci pour les moments partagés en espérant qu'ils soient encore nombreux.

A Laura et Fiona,
Pour votre soutien pendant la PACES et après, merci pour tout.

A Dorine,
Merci pour ta relecture et hâte de tester tous les restos de Verdun avec toi.

A Toute l'équipe de la pharmacie Saint-Paul,
Merci pour tout ce que vous m'avez appris, votre soutien lors de mes études et la rédaction de cette thèse et l'ambiance au travail chaque jour.

A l'équipe de la pharmacie Bouché de Damvillers,
Merci de m'avoir accueilli en stage et deux étés, merci pour ce que vous m'avez appris.

Sommaire

Introduction *6*

1. Microbiote intestinal *7*

1.1. Généralités, définitions **7**

1.2. Système digestif : Rappels anatomiques et fonctionnels **7**

1.3. Méthode d'étude du microbiote **16**

1.4. Composition du microbiote chez l'adulte **17**

1.5. Mise en place du microbiote et évolution **19**

1.6. Évolution du microbiote lié aux changements hormonaux et à la vieillesse **21**

1.7. Rôle du microbiote **23**

2. Articulations : rappels anatomiques et pathologies *31*

2.1. Rappel d'anatomie **31**

2.2. Polyarthrite rhumatoïde **31**

2.3. Spondylarthrite ankylosante **42**

2.4. Différences et similitudes entre polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante **53**

3. Rappel sur l'immunité *54*

3.1. Définitions **54**

3.2. Les différentes cellules de l'immunité **54**

3.3. Principales fonctions des cellules immunitaires **57**

3.4. Les organes acteurs du système immunitaire **58**

3.5. Les différentes molécules du système immunitaire **60**

3.6. La perception du non soi **63**

3.7. Mécanismes de la réaction d'inflammation **63**

3.8. Reconnaissance des antigènes **64**

3.9. La réponse adaptative **66**

3.10. Quelques notions et précisions utiles pour la suite **66**

4. L'influence du microbiote dans les pathologies articulaires 68

4.1. Microbiote oral, pathologies articulaires inflammatoires et parodontites **68**

4.2. Dysbiose et immunité **69**

4.3. Interaction du microbiote avec le système immunitaire **73**

4.4. Lien entre polyarthrite rhumatoïde et infection **75**

4.5. Influence de l'alimentation sur les rhumatismes inflammatoires **76**

4.6. Régime alimentaire et polyarthrite rhumatoïde **79**

4.7. Perspectives : possibilité de moduler le microbiote ? **80**

5. Applications possibles à l'officine et rôle du pharmacien dans le conseil 89

5.1. Réduction du risque cardiovasculaire, alimentation **89**

5.2. Activité physique 91

5.3. Rééducation 92

5.4. Réduction du risque d'ostéoporose au cours de la PR **92**

5.5. Conseils concernant les traitements. **93**

5.6. Prévention des risques infectieux **93**

5.7. Hygiène dentaire **94**

5.8. Tabac **94**

Conclusion 96

Table des illustrations

Figure 1 : Segments de l'intestin grêle 9
Figure 2 : Propriétés et histologie de l'intestin grêle. Structures impliquées dans la capacité d'absorption intestinale. 10
Figure 3 : Illustration schématique des types de transport transmembranaires 13
Figure 4 : Schéma du système digestif 16
Figure 5 : Composition du microbiote fécal chez l'adulte jeune (28 à 46 ans) comparé au sujet âgé de 65 ans et plus 22
Figure 6 : Effet barrière indirect du microbiote intestinal via l'hôte 27
Figure 7 : Principales anomalies du SI chez la souris axénique par rapport à une souris conventionnelle 30
Figure 8 : Structure de l'articulation normale 31
Figure 9 : Organisation du système HLA sur le chromosome 6 33
Figure 10 : Déviation en coup de vent lors d'une PR 35
Figure 12 : Déformations caractéristiques de la PR 35
Figure 13 : Différence entre articulation normale et inflammatoire 36
Figure 13 : Traitements de la PR 38
Figure 14 : Classification ASAS 44
Figure 15 : Comparaison d'une enthèse normale à une enthèse inflammatoire 44
Figure 16 : Uvéite 47
Figure 17 : Traitements de la SPA 50
Figure 18 : Anatomie des dents 68
Figure 19 : Mécanismes lors de l'homéostasie comparée à la dysbiose. 70
Figure 20 : Implication des dysbioses dans la PR 73
Figure 21 : Illustration des différentes hypothèses du rôle des agents infectieux dans la PR .. 76
Figure 22 : Schéma de la transplantation fécale 82
Figure 23 : Questionnaire de sélection 83
Figure 24 : Liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs. 84

Liste des abréviations :

Ag : antigène

AGCC : acides gras à courte chaine

ACPA : « anti-citrullinated protein antibodies »

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

ASAS : « assessment of spondyloarthritis society »

ATP : adénosine triphosphate

BCR : « B cell receptor »

CAM : « cell-adhésion molecule »

CCK : cholécystokinine

CCL5 : chémokine (C-C motif ligand 5)

CCP : « cyclic citrullinated peptide »

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CRP : protéine C réactive

Cellule NK : « cellule natural killer »

CR : « complement receptor »

CSF : « colony-stimulating factor »

DESIR : devenir des spondylarthropathies indifférenciées récentes

EI : effet indésirable

EPIC : « European prospective investigation of cancer »

ESSG : « European spondylarthropathy study group »

ESPGHAN « European society for pediatric gastroenterology hepatology »

ESPID « Nutrition/European Society for Pediatric Infectious diseases »

GALT : « gut- associated lymphoïd tissue »

GESPIC : « the german spondyloarthritis inception cohort »

HLA : « human leukocyte antigen »

IgA : immunoglobulines A

IL-1 RA : « interleukin-1 receptor antagonist »

IL-6 : « interleukin 6 »

IWHS : « Iowa women's health study »

Lymphocytes Tem : lymphocytes T mémoire

Lymphocyte Th : « lymphocyte T helper », lymphocyte T auxiliaire

Lymphocytes Treg : lymphocyte T régulateur

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

NHS : « national health service »

NLR : « NOD like receptor »

NOD : « nucleotide oligomerization domain »

PAD : peptidylarginine deiminase

PAM : peptides antimicrobiens

PAMP : « pathogen associated molecular pattern »

PNB : polynucléaire basophile

PNN : polynucléaire neutrophile

PPR : « pattern recognition receptor »

PR : polyarthrite rhumatoïde

PSA : polysaccharide

PUI : pharmacie à usage intérieur

RCH : rectocolite hémorragique

SAA : protéine sérique amyloïde A

SCQM : « swiss clinical quality management »

SFB : bactérie filamenteuse segmentée

SILT : tissu lymphoïde isolés solitaires

SPA : spondylarthrite ankylosante

TCR : « T cell receptor »

TLR : « toll like receptor »

TMAO « trimethylamine N-oxyde »

TNF **: «** tumor necrosis factor »

TMF : transplantation de microbiote fécal

Introduction

Le Vivant peut être classé en trois parties, les eucaryotes, les archées et les bactéries. Ces trois populations sont retrouvées dans notre intestin. Le groupe des eucaryotes est représenté par les levures, celui des archées par des cellules petites et complexes qui se nourrissent des déchets des bactéries et enfin les bactéries qui composent plus de 90 % de notre population intestinale.

Notre microbiote intestinal qui peut peser jusqu'à 2 kilos et héberger 100 billions de bactéries est propre à chaque individu. A l'âge adulte et chez un sujet sain, ce microbiote est à l'équilibre, c'est l'eubiose, mais cet équilibre peut se retrouver bouleversé par divers facteurs tels que notre alimentation et notre mode de vie. Le déséquilibre du microbiote, ou dysbiose peut avoir des conséquences sur la santé de son hôte.

De par son importance quantitative et qualitative, le microbiote intestinal est au cœur de nombreuses études depuis quelques années. De nouvelles techniques ont permis d'explorer ce microbiote plus précisément et de mieux le connaître. Aujourd'hui, il a été démontré que 80 % de notre système immunitaire est localisé dans notre intestin, c'est donc logiquement que des études se sont penchées sur le rôle de ce microbiote dans les maladies du système immunitaire dont font partie les pathologies articulaires inflammatoires, comme la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, qui touchent 0,4 à 1 % de la population en France. Mieux connaître les causes de ces pathologies pourrait permettre dans l'avenir le développement de nouveaux traitements pour les patients qui en souffrent.

Dans cette thèse, nous nous intéresserons d'abord à la description du microbiote intestinal pour voir comment il est étudié, quelle est sa composition ou encore de quelles façons il peut évoluer au cours de la vie, puis nous verrons ensuite des rappels sur la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante. Ces parties seront suivies d'un rappel immunologique pour finir par le rôle du microbiote dans les pathologies articulaires inflammatoires.

1. Microbiote intestinal

1.1. Généralités, définitions

Le microbiote comprend l'ensemble des êtres unicellulaires du tube digestif : bactéries, virus, champignons et archées. C'est un écosystème complexe propre à chaque individu. (1)

L'association entre l'organisme humain et les micro-organismes qu'il héberge peut être considérée comme mutualiste. En effet, ces micro-organismes sont responsables de fonctions essentielles au maintien de la santé et le microbiote peut même être considéré comme un organe supplémentaire de l'organisme. (2)

1.2. Système digestif : Rappels anatomiques et fonctionnels

Le tube digestif se situe de la cavité buccale à l'anus et est un tube creux d'environ 8 mètres de long qui comporte quatre couches : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculeuse et l'adventice.

Un épithélium différent en fonction du segment délimite la muqueuse et elle se termine par des cellules musculaires lisses qui forment la musculaire de la muqueuse.

La sous-muqueuse comprend des vaisseaux sanguins, le plexus de Meissner (un réseau de nerfs sympathiques) et un tissu conjonctif plus dense. (3)(4)(5)

La couche musculeuse comprend deux axes de cellules musculaires lisses : circulaire interne et longitudinal externe. Le plexus d'Auerbach se trouve entre ces deux couches et participe à l'innervation du tube digestif.

L'adventice comprend beaucoup d'adipocytes et est composée de tissu conjonctif dense et vascularisé.

Le système digestif comprend différents composants que nous allons décrire ci-dessous (5)(6)

1.2.1. La bouche

La bouche se trouve à une des extrémités du tube digestif. Elle a pour fonction la mastication, la déglutition et la gustation et comprend deux cavités que sont le vestibule,

partie se situant entre les lèvres joues et dents et la cavité buccale localisée quant à elle entre l'arrière des dents et le pharynx. (3)(4)(5)(6)

1.2.2. Les dents

Elles participent à la mastication et comportent plusieurs parties : la couronne qui se situe à la partie externe et la racine se trouvant dans la gencive. Il y a plusieurs types de dents qui se nomment canines, incisives et molaires. Un adulte possède 8 incisives, 4 canines, 8 prémolaires et entre 8 à 12 molaires. (3)(4)(5)(6)

1.2.3. La langue

Elle se compose de plusieurs muscles et est recouverte par les papilles gustatives en grand nombre, environ 1000.

De chaque côté, se trouvent les glandes salivaires, au nombre de trois. Les glandes parotides sont les plus volumineuses, les sous maxillaires appelées aussi sub-mandibulaires se situent sous la mâchoire et enfin la sublinguale positionnée en avant et en bas par rapport à la langue. La salive permet de faciliter la déglutition, la mastication mais a également un rôle de protection de l'œsophage et de facilitation de la phonation. (5)

1.2.4. Le pharynx

Il se situe après la cavité buccale et communique avec l'œsophage et la trachée. (3)

1.2.5. L'œsophage

C'est un conduit musculo membraneux qui mesure environ 25 cm de long. Les différentes couches de l'œsophages lui permettent d'assurer ses fonctions : la sous-muqueuse permet le passage des vaisseaux, la musculeuse permet au bol alimentaire de progresser et l'adventice quant à elle est composée de tissu conjonctif lâche. (3)(4)

1.2.6. L’estomac

C’est un réservoir se situant entre l’œsophage et l’intestin, il est caractérisé par une petite courbure interne et une grande courbure externe et composé de trois parties : le fundus, le corps et l’antre. L’estomac est innervé par le nerf X. (3)(4)

1.2.7. L’intestin grêle

- Définitions

Il mesure environ 6 mètres de long et se compose de trois parties : le duodénum, le jéjunum et l’iléon.

Le duodénum commence juste après le pylore et se termine environ 25 à 30 cm plus loin à l’angle de Treitz. Le duodénum est enroulé autour du pancréas et se compose de plusieurs parties, visibles sur la figure 1 : D1 qui est la première portion, D2 qui est la portion verticale qui contourne la tête du pancréas et où se situe l’aboutissement des canaux cholédoque et pancréatique à l’ampoule de Vater, D3 qui se situe sous le pancréas corporéal et enfin D4 prêt du pancréas caudal. (5)(6)

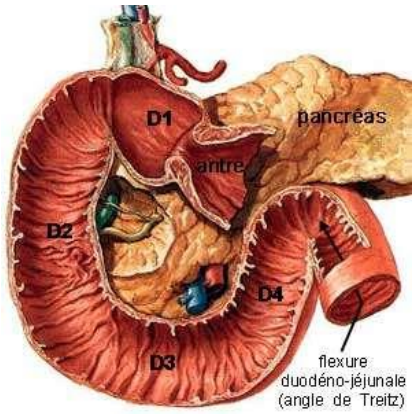


Figure 1 : Segments de l'intestin grêle (source : Futura science).
Sont visibles sur la figure les différentes portions du duodénum (D1, D2, D3, D4) et leur position par rapport au pancréas.

Il n’existe pas de délimitation anatomique évidente mais le premier tiers est appelé « jéjunum » et les deux tiers suivants iléon. (7)

L’iléon mesure environ deux mètres de long et comporte les parties appelées terminales et distales. (7)

Sur la surface, se trouvent de nombreux entérocytes qui permettent aux nutriments d'être mieux absorbés, grâce à eux la surface de contact est multipliée par 20. La surface totale d'absorption est alors d'environ 300 mètres carrés, ce qui correspond pour comparer à une surface plus grande que celle d'un court de tennis.

L'intestin grêle est composé de quatre couches : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculeuse et la séreuse. (3)(4)(5)(6)

- Muqueuse

La muqueuse intestinale se compose de trois couches qui sont l'épithélium, la *lamina propria* et la *muscularis mucosae.*

Dans ces différentes couches, il y a plusieurs types de cellules qui vont participer aux nombreuses fonctions de l'intestin.

Les entérocytes sont les cellules les plus abondantes, elles composent 90 % de la population cellulaire. La forme des entérocytes est plutôt de type rectangulaire comme le montre la figure 2. Les microvillosités se situent sur la face apicale. Les entérocytes se positionnent côte à côte et sont reliés par des points appelés jonctions serrées, structures à la fois dynamiques et modulables pouvant répondre à divers stimuli de nature pathologiques ou physiologiques pour laisser passer dans l'espace paracellulaire certaines substances. (7)

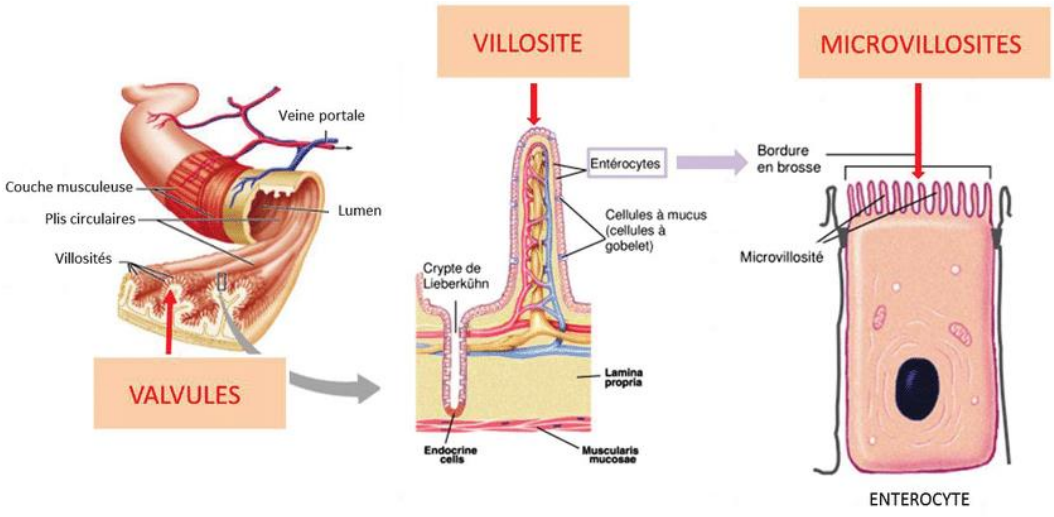


Figure 2 : Propriétés et histologie de l'intestin grêle. Structures impliquées dans la capacité d'absorption intestinale (source : Marieb et Hoehn, 2010). Les entérocytes, de forme rectangulaire, ont des microvillosités à leur face apicale ce qui permet d'optimiser la surface d'échange.

Les cellules caliciformes ont pour rôle de sécréter du mucus qui va tapisser l'épithélium intestinal assurant ainsi sa protection et sa lubrification.

Les cellules de Paneth se situent au fond des cryptes. Elles ont un rôle de protection contre les infections en sécrétant des défensines, lysozymes et TNF (« tumor necrosis factor »), de plus elles participent à la prolifération ainsi que la différentiation des cellules intestinales des cryptes vers les villosités.

Les cellules endocrines vont sécréter des hormones qui vont agir par action endocrine à distance ou par action paracrine sur les cellules proches. Leur rôle va être essentiel dans l'assimilation des nutriments (sécrétine, gastrine) mais elles ont également des fonctions différentes telles que la régulation de l'homéostasie glucidique (glucagon, insuline) et de l'appétit (ghréline, CCK (cholécystokinine), leptine…) (7)

Les cellules immunes, telles que les cellules dendritiques peuvent reconnaître les antigènes (provenant de toxines, bactéries) et ainsi commencer la défense de l'organisme. (7)

- La sous-muqueuse

C'est une zone composée de tissus fibreux où se trouvent les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Il y a également des fibres nerveuses qui constituent le plexus de Meissner dont la fonction principale est de réguler la sécrétion et l'absorption de l'épithélium de surface.

Dans la sous-muqueuse, se trouvent aussi des plaques de Peyer qui contiennent des précurseurs de lymphocytes B et T. Des glandes de Brunner sécrétant mucus et bicarbonate sont également présentes.

- Musculeuse

La couche musculeuse se compose de deux couches de muscles lisses, une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe. Entre ces deux couches de muscles se situe le plexus d'Auerbach qui est un des composants du système nerveux entérique et permet de contrôler la motricité et la sensitivité de l'intestin. Entre ces deux couches se situent

également les cellules de Cajal qui ont un rôle de « pacemaker » de l'activité contractile intestinale (ces cellules peuvent proliférer et donner naissance aux tumeurs stromales).

- Séreuse

La séreuse se constitue d'une couche de cellules mésothéliales constituant le péritoine viscéral qui encercle l'intestin grêle pour les parties jéjunales et iléales et qui recouvre la partie antérieure du duodénum. (7)

- Fonctions de l'intestin grêle

L'intestin grêle a de nombreuses fonctions comme la digestion et l'absorption des glucides lipides et protides ainsi que de l'eau, des électrolytes et des vitamines. Il possède également des fonctions endocrines en sécrétant de nombreuses hormones telles que la gastrine qui va agir sur l'acidité de l'estomac, la sécrétine qui joue un rôle sur la stimulation de la sécrétion pancréatique, la somatostatine qui va inhiber les sécrétions digestives ou encore la cholecystokinine qui participe à la contraction vésiculaire.

Il participe également à la protection immunitaire avec un effet barrière qui sera détaillé plus tard dans une cette thèse.

Malgré cet effet barrière, il est indispensable que l'intestin laisse entrer certaines substances essentielles à la vie selon divers mécanismes, représentés sur la figures 3, tels que la diffusion simple, la diffusion facilitée ou encore le transport actif qui utilise l'énergie de la pompe Na+/ K+ ATPase.

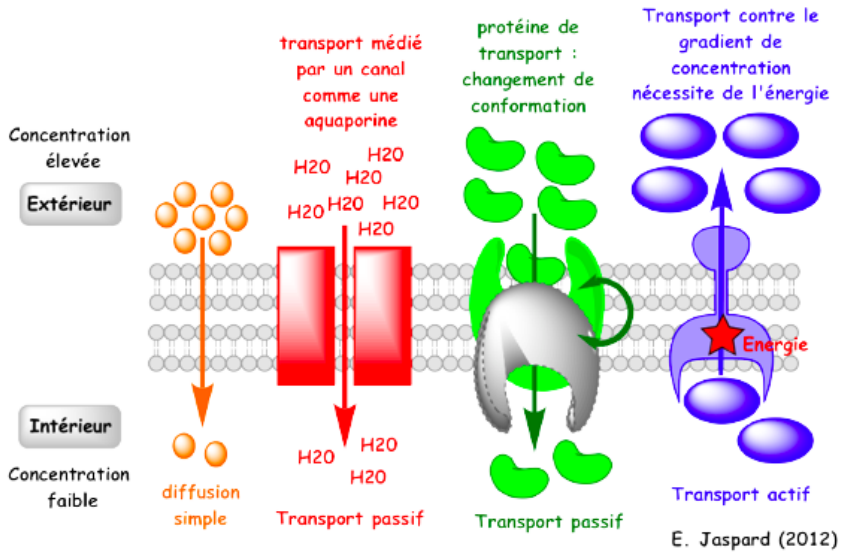


Figure 3 : Illustration schématique des types de transport transmembranaires (source : Jaspard, 2012). Le passage de substances est permis par plusieurs mécanismes qui sont la diffusion facilitée, le transport passif et actif.

1.2.8. Le colon

- Définition

Le colon fait suite à l'iléon, il forme avec le rectum la dernière partie du tube digestif aussi appelée gros intestin et mesure environ 1,5 mètre de long. (3)(4)(5)(6)

Il se divise en 4 segments :

- Le colon droit, autrement appelé colon ascendant est situé, comme son nom l'indique, du côté droit de l'abdomen. Ce segment débute par le cæcum, partie qui relie le côlon et l'intestin grêle et se prolonge ensuite vers le haut jusqu'au colon transverse.
- Le colon transverse quant à lui traverse la partie supérieure de l'abdomen et relie le colon droit au gauche.
- Le colon gauche qui est aussi appelé colon descendant part du colon transverse et se prolonge jusqu'au colon sigmoïde. Il longe le côté gauche de l'abdomen.
- Enfin, le colon sigmoïde qui est la dernière portion du colon et relie le colon gauche au rectum.

- Différentes couches

La paroi colique est composée d'une muqueuse, d'une sous-muqueuse, d'une musculeuse et d'une sous séreuse.

La muqueuse colique a des ressemblances avec la muqueuse intestinale mais elle ne possède pas de villosités, uniquement des cryptes ou glandes de Lieberkühn. Ces glandes, en sécrétant divers enzymes, participent aux processus d'absorption et de digestion. (3)(4)(5)(6)

En fonction des segments du colon, certaines particularités histologiques diffèrent : le nombre de cellules caliciformes est plus important au détriment des cellules absorbantes. Les cellules caliciformes permettent la production de mucus. (3)(4)(5)(6)

- Fonctions

Le colon a des fonctions motrices en assurant l'évacuation des déchets, des fonctions d'absorption de l'eau et des électrolytes et un rôle de dégradation.

A l'entrée du colon, se retrouvent les matières indigestes et de l'eau non absorbées par l'intestin grêle. Ces matières indigestes vont être compactées sous la forme de selles.

Le microbiote colonise les parois de l'estomac et des intestins mais sa concentration est la plus élevée dans le côlon : 10 à 1000 bactéries par ml dans l'estomac qui est un milieu oxygéné et acide, 10 000 à 10 millions dans l'intestin grêle et 10 milliards à 10 000 milliard dans le colon qui est un milieu sans oxygène ni acidité. (2)

La masse bactérienne du microbiote colique, de par sa diversité et son abondance, permet au colon d'être un lieu important de fermentation et métabolisme. Ces mécanismes permettent de récupérer de l'énergie, surtout à partir des glucides qui n'ont pas été absorbés dans l'intestin grêle auparavant. Les fonctions métaboliques du microbiote seront développées dans un autre paragraphe de cette thèse. (3)(4)(2)

En fonction des portions du colon, la flore va varier. Le côlon droit abrite une flore dite de fermentation et va participer à la dégradation des glucides quant au colon gauche, il contient une flore dite de putréfaction qui va dégrader les protéines. (2)

1.2.9. Rectum

Le rectum est situé entre le canal anal et le colon. Il constitue la partie terminale du tube digestif et a pour fonction principale le stockage des selles avant leur élimination. Sa forme est cylindrique et sa taille varie de 15 à 18 centimètres. (3)(4)(5)(6)

1.2.10. Le foie

Il est situé du côté droit du corps, sous le diaphragme et pèse environ 1,5 kg. Cet organe
est formé de lobules hépatiques qui sont ses unités fonctionnelles. Il a des fonctions diverses comme la sécrétion de la bile qui est composée principalement d'eau et d'acides biliaires ou encore des fonctions métaboliques comme le stockage de glucose sous sa forme de glycogène qui pourra être libéré par la suite. Il permet aussi de détoxifier de nombreuses substances. (3)(4)(5)(6)

1.2.11. Le pancréas

Le pancréas est une glande mixte, à la fois endocrine (sécrète dans le sang) et exocrine (sécrète dans le tube digestif) formée de trois parties qui sont la tête, le corps et la queue. Il mesure environ 15 centimètres et pèse 80 grammes.

Chaque jour, le pancréas libère dans le duodénum environ 1,5 à 3 litres de suc pancréatique qui participe à la digestion des lipides protides et glucides. (3)(4)(5)(6)

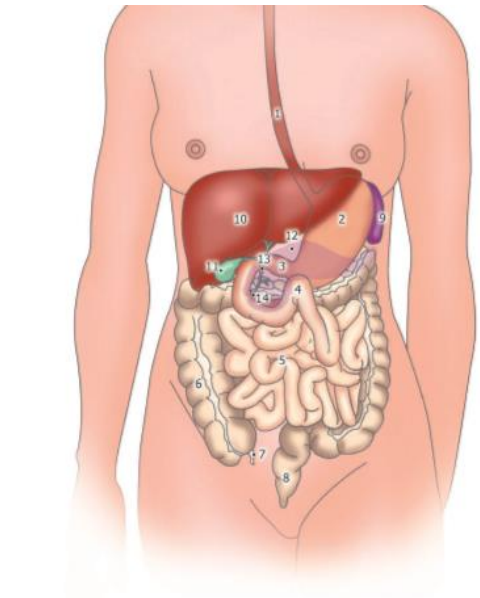


Figure 4 : Schéma du système digestif (source : Hallouet, 2016).

Les système digestif est complexe et composé de plusieurs éléments décrits précédemment.

1.3. Méthode d'étude du microbiote

Les micro-organismes hébergés dans le tube digestif et notamment au niveau de l'intestin et du côlon représentent une population très dense qui atteint 10^{14} micro-organismes par gramme de contenu. (8) Les relations étroites entre l'hôte et sa flore gastro-intestinale sont le fruit d'une coévolution. Les méthodes d'étude de la flore intestinale ont considérablement progressé ces dernières années. (9)

90 % des espèces du microbiote intestinal ne sont pas cultivables. En effet, elles vivent pour la plupart en absence d'oxygène et dans un environnement avec des propriétés physico chimiques dures à reproduire et ne peuvent donc pas être cultivées en laboratoire. (1)

Avant qu'apparaissent les techniques d'analyses à bas et haut débit de séquençage des gènes, le microbiote était principalement étudié par culture. Lorsque seules les techniques de cultures permettaient d'étudier le microbiote, sa diversité estimée était de 400 espèces potentielles différentes. Certaines limites à ces études ont été évoquées par la suite : elles

étaient effectuées principalement sur les selles et donc représentatives uniquement de la flore colique et non de tout l'intestin. L'autre limite principale est le faible nombre d'espèces caractérisées ainsi que la difficulté d'identification. Avec l'arrivée des techniques de séquençage du gène de l'ARN 16S ribosomique, le nombre de bactéries répertoriées est passé en un quart de siècle de 1791 à 8168. (10)(11)

1.4. Composition du microbiote chez l'adulte

La composition du microbiote va varier de façon considérable aux deux périodes opposées de la vie : au début de la vie et au grand âge. Le reste du temps, durant la plus grande partie de la vie, il va rester relativement stable. (11)
Le microbiote intestinal est composé de 10^{14} micro-organismes qui, chez un individu donné, sont répartis en 160 espèces bactériennes parmi un millier d'espèces différentes qui existent chez l'Homme.

Ces bactéries sont réparties en 4 groupes : *Actinobactéria, Proteobactéria, Firmicutes* et *Bactéroides*. Les deux derniers étant les plus importants avec respectivement une représentativité de 60-75% pour *Firmicutes* et 30-40 % pour *Bactéroides*. (1)

1.4.1. Localisation de la flore microbienne

Davantage de bactéries peuplent les segments inférieurs du tube digestif comme le gros intestin ou le rectum et très peu sont présentes dans le segment supérieur du tube digestif. Les bactéries peuvent avoir également des préférences pour certains segments de l'intestin, certaines seront retrouvées exclusivement dans l'intestin grêle par exemple. (12)

1.4.2. Différentes espèces bactériennes présentes

Il y a une dizaine d'années, de nombreux scientifiques pensaient que chaque être humain possédait un stock défini de bactéries et que ces bactéries étaient identiques pour chaque individu. L'étude des selles révélait souvent la présence de *E.coli* en particulier alors qu'on sait aujourd'hui que cette bactérie représente moins de un pourcent de l'ensemble des microorganismes présents dans notre intestin. (12)

Plusieurs familles de bactéries sont présentes dans l'intestin :

La famille *Bactéroides* est l'une des plus représentées mais également la plus connue. Elles permettent d'assimiler les glucides et autres aliments en aidant à la fabrication d'enzymes nécessaires à l'assimilation des aliments.
Ces bactéries sont particulièrement présentes chez les personnes consommant beaucoup de charcuteries et viandes. (13)

La famille *Prevotella* est majoritairement retrouvée chez les personnes ayant un régime alimentaire de type végétarien mais également chez les personnes qui ont une consommation plus faible de viande. Elles sont souvent accompagnées de la présence des bactéries *Desulfovibrionales.* La famille *Prevotella* produit des composés soufrés par son activité et *Desulfovibrionales* permet de les éliminer.

La famille *Ruminococcus* participe à la production de l'hème (structure contenant un atome de fer et constitutif de l'hémoglobine qui permet de transporter l'oxygène dans le sang) (13)

1.4.3. Facteurs de variation du microbiote

Plusieurs facteurs sont responsables de variation du microbiote, parmi eux, se distinguent les facteurs endogènes et exogènes.

- Facteurs endogènes

Différents facteurs endogènes vont faire varier le microbiote : le système immunitaire et plus précisément les défenses de la barrière intestinale, le mucus (variation en quantité et qualité, il représente la moitié des apports en énergie pour le microbiote), le pH intraluminal ainsi que le péristaltisme, les sécrétions d'enzymes et d'hormones. (11)

- Facteurs exogènes

Plusieurs facteurs exogènes peuvent aussi participer aux variations du microbiote. Les composés de l'alimentation qui ne sont pas absorbés, notamment les fibres et qui vont représenter le reste des 50 % de l'apport en énergie du microbiote. Les xénobiotiques (polluants, médicaments, toxiques…), les micro-organismes vivants qui peuvent être issus de l'alimentation ou de différents compléments alimentaires. (11)

1.5. Mise en place du microbiote et évolution

Dans l'évolution de la composition du microbiote on peut noter deux périodes importantes comme évoqué précédemment : de la naissance à environ 3 ans, période à laquelle le microbiote va évoluer pour atteindre une forme de stabilité puis la période de vieillissement ou il va à nouveau subir des modifications. (11)

Le nouveau-né se retrouve à la naissance en contact avec différentes bactéries provenant du microbiote de sa mère d'une part et de l'environnement d'autre part.

Différents facteurs influencent l'implantation de la flore digestive du nouveau-né : l'environnement, le mode d'accouchement, l'alimentation, l'âge gestationnel et les antibiotiques (14)

Ce n'est que vers l'âge de deux, voire même quatre ans qu'on va retrouver un microbiote stable proche de celui de l'adulte chez l'enfant. (2)

1.5.1. Le mode d'accouchement

L'implantation de la flore intestinale va être différente chez les enfants nés par césarienne par rapport aux enfants nés par voie basse. Ceux nés par césarienne vont être confrontés aux bactéries de leur environnement (soignants, air). Les premières bactéries qui vont s'implanter sont les aérobies facultatifs (entérobactéries, les entérocoques, staphylocoques). La flore anaérobie stricte va quant à elle s'implanter beaucoup plus tardivement. Un suivi de cohorte sur 6 mois a montré que ce retard de colonisation des enfants nés par césarienne par rapport à ceux par accouchement par voie basse était toujours

significatif au bout d'un mois pour le genre *Bifidobactérium* et 6 mois pour le genre *Bactéroides.* (14)

Il faut attendre l'âge de sept ans pour que la flore d'un enfant né par césarienne soit semblable à celle d'un enfant né par voie basse. (12)

1.5.2. L'environnement

L'environnement va également jouer un rôle primordial dans la colonisation intestinale. Des études ont par exemple montré une plus grande colonisation par les bifidobactéries chez les enfants nés dans les pays en voie de développement, ce qui pourrait être lié aux conditions moins strictes d'hygiène lors des accouchements dans ces pays. (14)

1.5.3. Alimentation

L'influence de l'alimentation sur le microbiote de l'enfant a été le facteur le plus étudié, l'allaitement maternel étant associé à une plus faible morbidité et mortalité.

En effet, l'allaitement va favoriser la mise en place d'un microbiote dominant chez le nouveau-né considéré comme bénéfique. Ce microbiote sera moins diversifié que chez le nouveau-né nourri avec du lait infantile mais avec une dominance du genre *Bifidobacterium* ainsi qu'un retard et une plus faible implantation pour les genres *Clostridium* et *Bactéroides.* (11)

Des travaux ont montré que cette implantation dominante du genre *Bifidobactérium* chez le nouveau-né allaité pouvait être due aux oligosaccharides, troisième constituant de façon quantitative du lait maternel (après le lactose et les lipides.)

Le niveau d'oligosaccharides dans le lait varie de façon interindividuelle mais aussi en fonction de l'âge gestationnel, les concentrations les plus élevées étant retrouvées dans le colostrum qui est le premier lait produit après l'accouchement. (11)

La structure des oligosaccharides fait qu'ils ne sont pas hydrolysables par les enzymes digestives et donc non assimilés au niveau de l'intestin grêle. Ils vont alors servir de substrat aux micro-organismes, favorisant la croissance de bactéries du genre *Bifidobacterium*. Des

oligosaccharides sont également présents dans les laits en poudre mais leur structure moins complexe ne leur confère pas exactement les mêmes propriétés. (11)

Selon l'OMS, l'allaitement exclusif est même recommandé jusqu'à six mois. (15)

1.5.4. Naissance prématurée

L'étude de Sakata a montré que la flore aérobie (entérobactéries, staphylocoques) colonise rapidement le prématuré mais la flore anaérobie (*Bifidobactérium, Bactéroides*) est retardée.

Cette différence peut s'expliquer par le fait que les nouveaux nés prématurément sont souvent placés dans des conditions de soins intensifs aseptisés avec parfois également des antibiothérapies à large spectre. (16)

1.5.5. Influence des antibiotiques

Le cas le plus fréquent est l'antibioprophylaxie *per partum* de l'infection néonatale à streptocoque du groupe B. Cette pratique, efficace pour diminuer l'incidence de cette infection, peut entrainer une modification de l'implantation de la flore du nouveau-né avec diminution de la colonisation par *Bifidobacterium* et *Clostridium.* L'effet barrière du microbiote intestinal pourrait être altéré par cette modification. (16)

1.6. Évolution du microbiote lié aux changements hormonaux et à la vieillesse

1.6.1. Évolutions liées aux changements hormonaux

Les évènements de la vie entrainant des fluctuations des taux d'hormones sexuelles chez les individus au cours du temps (puberté, ménopause, grossesse…) peuvent être liés à des modulations du microbiote. (11)

Des études chez des femmes ménopausées (femmes pré ménopausées non concernées), ont montré que les taux d'œstrogènes non ovariens étaient reliés à un microbiote plus diversifié. Ces hormones (dont l'œstrone en particulier) sont fortement corrélées à la proportion des *Ruminococcacea*e et *Clostridia.* (11)

Au cours de la grossesse et plus particulièrement durant le 3ème trimestre, on observe une diminution des *Firmicutes* et une augmentation des bactéries *Proteobacteria* et *Actinobacteria*. Les bactéries productrices de butyrate diminuent au profit de la famille des *Enterobacteriacea* genre *Streptococcus*. La diversité du microbiote est aussi diminuée pendant cette période. Ces changements microbiens qui ne semblent pas être nuisibles pour la santé maternelle et fœtale, sont tout de même corrélés à une augmentation de la glycémie chez la femme enceinte ainsi qu'à l'apparition de dépôts lipidiques. (11)

1.6.2. Évolutions liées à la vieillesse

Plusieurs études ont montré une variation du microbiote chez la personne âgée, notamment une diminution de la biodiversité et de la stabilité.

Différents facteurs peuvent expliquer ces variations : une polymédication avec l'usage plus fréquent d'antibiotiques, des choix alimentaires peu variés, la malnutrition qui concerne énormément de personnes âgées. (11)

En comparant le microbiote de jeunes adultes et celui de personnes de plus de 65 ans, on remarque une diminution du rapport *Firmicutes/Bactéroides*, visible sur la figure 5.

Le microbiote du sujet âgé est dominé par le genre *Bacteroides.*

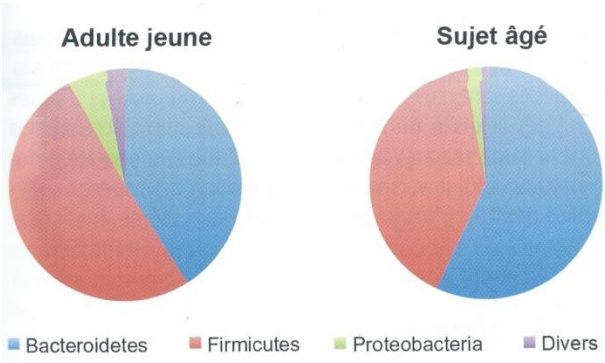


Figure 5 : Composition du microbiote fécal chez l'adulte jeune (28 à 46 ans) comparé au sujet âgé de 65 ans et plus (source : Marteau et Doré, 2017).

Le sujet âgé de plus de 65 ans a une population de *Bactéroides* augmentée par rapport au sujet jeune, la population de *Firmicutes* quant à elle va diminuer.

Des différences sont aussi observées en fonction du mode de vie et de l'environnement. Les personnes âgées qui vivent chez elles et en bonne santé ont un microbiote plus diversifié que celles vivant en maison de retraite, il est plus proche de celui des jeunes adultes, avec une proportion de *Firmicutes* plus grande. (11)

La modification de la composition du microbiote chez le sujet âgé entraine une modification des fonctions. Certaines études ont montré une diminution des acides gras à chaîne courte (butyrate), une augmentation de ceux branchés (notamment ammoniaque et phénol) et une augmentation de la production d'acide L lactique associée à des modifications du groupe bactérien consommateur de ce métabolite. Ces modifications pourraient entrainer une accumulation de métabolites génotoxiques (sulfure d'hydrogène, phénols) augmentant le risque de cancer du côlon.

Le vieillissement va être ainsi lié à un déclin des fonctions immunitaires normales dû à une modification des fonctions barrières du microbiote. (11)

1.7. Rôle du microbiote

1.7.1. Rôle métabolique

Les protéines et les glucides contenus dans les fibres alimentaires non digérées par l'hôte dans le tractus digestif supérieur et qui parviennent dans le côlon sont les principales sources d'énergie du microbiote intestinal.

Le régime alimentaire des individus va donc faire varier la nature et la quantité des substrats disponibles et influencer l'équilibre du microbiote. En transformant ces substrats, les bactéries obtiennent l'énergie dont elles ont besoin pour leur croissance, mais elles produisent également différents métabolites qui sont pour la majorité utiles et absorbés par l'hôte. (17)

- Métabolisme des glucides :

Chaque jour, 10 à 60 grammes de glucides arrivent au colon. Cette quantité varie selon les individus. Ces glucides sont dégradés et transformés en métabolites.

Premièrement, les différents polymères sont séparés pour former des fragments de plus petite taille qu'on appelle oses et oligosides. Cette étape fait intervenir différentes enzymes

(polysaccaridases, glycosidases...) qui sont produites par les bactéries du microbiote appartenant principalement aux genres *Bacteroides, Ruminococcus, Bifidobacterium, Roseburia*. (1)

- Métabolisme des gaz par les micro-organismes

Chaque jour, des quantités importantes de H2 sont produites dans le côlon (environ 300 ml/g de substrat fermenté). La microflore responsable de ce phénomène est encore mal connue, mais, *in vitro,* les espèces qui produisent de l'H2 pendant la fermentation des oses ou des polyolosides sont pour la plupart des genres *Ruminucoccus, Clostridium, Eubacterium*.

L'H2 produit est excrété en partie par deux voies : pulmonaires et anales mais la plus grande part va être utilisée par les micro-organismes hydrogénotropes *in situ* qui impliquent trois mécanismes différents : la méthanogenèse, l'acétogenèse réductrice et la sulfato-réduction qui seront détaillées ci-dessous. (1)

- Méthanogenèse :

La méthanogenèse consiste à partir de l'H2 et O2 à la formation d'un gaz : le CH4. Deux espèces sont méthanogènes : *Methanobrevibacter smithii* et *Methanosphaera stadmaniae.* Tous les individus ne sont pas méthano-excréteurs, mais seulement 30 à 50 % dans la population occidentale. (1) (18)

- Sulfato réduction :

Cette réaction correspond à la réduction du sulfate en H2S, couplée à la génération de molécule d'ATP et la formation de sulfure. Plusieurs espèces sont sulfato-réductrices mais la plupart sont du genre *Desulfovibrio*. Cette activité dépend de la quantité de sulfate disponible, provenant de l'alimentation ou de sécrétion endogène. (18)

- Acétogenèse réductrice :

Différentes espèces ont cette capacité, notamment *Clostridium, Ruminococcus* et *Streptococcus*. Ces espèces ont toutes une grande capacité à s'adapter aux variations de conditions nutritionnelles de leur écosystème. (18)

- Métabolisme des protéines.

La dégradation des protéines, contrairement à la dégradation des glucides, va produire de nombreux composés qui peuvent être toxiques pour l'organisme tels que les phénols, amines, ammoniaques, indoles. (1)

Quantitativement, la biodégradation des protéines est moins importante que celle des glucides mais n'en est pas moins importante au niveau fonctionnel car elle représente la première source azotée des bactéries coliques. Certaines espèces ne fermentent pas les glucides et utilisent même alors les protéines comme source principale d'énergie.

Différentes bactéries sont capables d'avoir une activité protéolytique, ce sont les genres *Clostridium, Bacteroides, Fusobacterium, Streptococcus, Propionobacterium* et *Lactobacillus*. Quelques espèces peuvent assimiler directement les peptides alors que d'autres qui en sont incapables vont profiter de la libération d'acides aminés qui se produit lors de l'assimilation de ces premières pour les utiliser. (18)

La voie principale de la fermentation des acides aminés est la voie réductrice de désamination qui aboutit à la formation d'acides gras à chaines courtes tels que le propionate, acétate, butyrate et ammoniac mais aussi à des composés phénoliques et indoliques qui sont potentiellement toxiques et vont être détoxifiés dans la muqueuse colique puis éliminés dans les urines. L'ammoniac constitue une des sources principales d'azote pour de nombreuses bactéries du microbiote qui produisent des acides aminés par une action de type aminotransférase. (18)

- Métabolisme des lipides

Dans des conditions physiologiques, il est admis que la quantité de lipides totaux qui arrive dans le côlon chez l'homme est de 5 à 8 grammes par jour. (18)

En plus de ces lipides provenant de l'alimentation, d'autres lipides sont issus de la desquamation des lipides bactériens et des colonocytes et vont ensuite être transformés par les bactéries du microbiote selon différents procédés : (hydrolyse, oxydation, réduction…)

Le cholestérol qui provient de l'alimentation à 20 %, de la bile à 70 % et de la desquamation des cellules épithéliales pour les 10 % restants est converti par le microbiote en

coprostanol. La capacité à convertir en coprostanol est très variable d'un individu à l'autre et le taux fécal de coprostanol pourrait être un bon indicateur pour le risque de cancérogénèse colique et le risque cardiovasculaire. (18)

95% des acides biliaires vont suivre le cycle entéro hépatique, c'est à dire sécrétion biliaire, réabsorption qui sera faite au niveau de l'iléon, retour au foie par le système porte pour être à nouveau sécrétés dans la bile. Une petite portion des acides biliaires, soit 5 % seulement va arriver au côlon et être métabolisée par les bactéries du microbiote pour donner des acides biliaires secondaires. (19)

1.7.2. Effet barrière

Le microbiote intestinal joue un rôle à la fois direct et indirect dans le maintien de la barrière intestinale nécessaire à l'homéostasie intestinale. L'effet direct repose sur la compétition entre le microbiote et les pathogènes pour les sites d'adhésions et nutriments et l'effet indirect sur la stimulation du système immunitaire muqueux. Nous allons détailler plus précisément ces deux mécanismes. (11)

Effet barrière direct

L'effet barrière direct du microbiote intestinal vise à protéger contre les bactéries pathogènes exogènes mais aussi contre les bactéries qu'on retrouve dans l'intestin en quantité faible et qui pourraient s'avérer pathogènes si la concentration augmentait.

Les bactéries qui constituent le microbiote intestinal occupent les sites d'adhésions de l'environnement et consomment les nutriments disponibles. Pour qu'une bactérie exogène s'implante, elle devra présenter des avantages pour occuper les niches écologiques de façon plus efficace que ses congénères commensales. (11)

L'antibiothérapie peut libérer des niches écologiques occupées, c'est le cas par exemple avec l'infection à *Clostridium difficile* qui survient chez les patients après un traitement antibiotique. La transplantation fécale dans les infections à *Clostridium difficile* récidivantes constitue un bon exemple de ce mécanisme, l'occupation brutale de l'ensemble des niches écologiques provoquée par cette transplantation va permettre d'empêcher la recolonisation par *C.difficile.* (11)

D'autres mécanismes pourraient expliquer l'effet barrière direct du microbiote intestinal, parmi les molécules impliquées on peut citer les bactériocines et acides biliaires.

Les bactériocines sont produites par l'écosystème intestinal et pourraient s'attaquer aux bactéries pathogènes. La *Ruminococcine* a par exemple une activité antibactérienne contre certaines *Clostridies* pathogènes.
Les acides biliaires primaires transformés en acides biliaires secondaires par le microbiote pourraient jouer également un rôle de protection contre certains pathogènes, notamment l'acide désoxycholique qui inhibe la croissance de *C. difficile*. (11)

Effet barrière indirect

Le microbiote peut stimuler indirectement la barrière intestinale en agissant sur les cellules de l'hôte pour permettre de maintenir une « distance raisonnable » entre les cellules de l'hôte et le microbiote pour éviter une inflammation. Différents acteurs visibles sur la figure 6 sont responsables de ce processus : le mucus, les PAM (peptides antimicrobiens), les IgA (immunoglobulines A), le renforcement des jonctions serrées et les réparations épithéliales. (11)

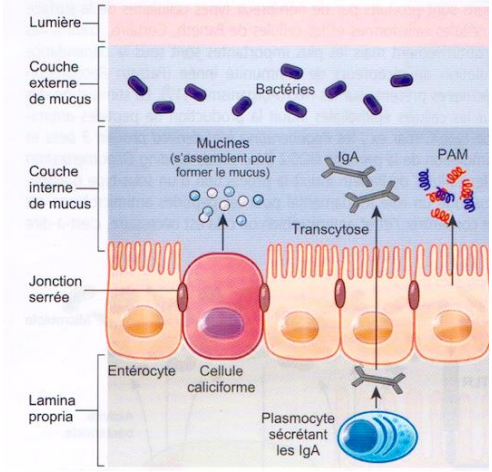


Figure 6 : Effet barrière indirect du microbiote intestinal via l'hôte (source : Marteau et Doré, 2017). Plusieurs acteurs participent à cet effet, notamment les PAM (peptides antimicrobiens), les IgA (immunoglobulines A) et les jonctions serrées.

La couche interne du mucus est résistante à la pénétration bactérienne. Le mucus est conditionné en partie par le microbiote, en effet, en l'absence de microbiote les cellules caliciformes voient leur nombre et leur taille réduites et le mucus a quant à lui une épaisseur diminuée. (11)

Les peptides antimicrobiens qui sont produits par les cellules épithéliales permettent également de limiter le contact entre les cellules épithéliales et les micro-organismes. Le mucus joue un rôle en retenant les peptides antimicrobiens qui sont de plusieurs types : défensines, lectines de type C et cathélicidines. Ces peptides sont retenus pour concentrer leur effet à proximité de l'éphithélium là où leur effet est nécessaire. (11)

Les IgA sécrétées dans la lumière intestinale permettent également le maintien de la barrière intestinale. Une part de ces IgA est spécifique aux bactéries commensales et une autre peut avoir une action vis à vis de certains pathogènes. (2)

Le microbiote intestinal influence également les gènes qui codent les protéines formant les jonctions serrées (particulièrement les claudines). Ceci a été montré car l'expression des gènes codant les claudines est diminué chez les souris axéniques (souris élevées dès la naissance en milieu stérile). Les jonctions serrées situées entre les cellules épithéliales assurent l'étanchéité entre les cellules pour éviter la diffusion de micro-organismes pathogènes ou commensaux. (2)

Le microbiote intestinal est aussi impliqué dans le processus de réparation épithéliale par un mécanisme qui n'est pas encore totalement élucidé à ce jour mais la production de cytokines qui activeraient la prolifération épithéliale et la libération de facteurs cicatrisants (peptide en trèfle) entrerait en jeu. (2)

1.7.3. Microbiote intestinal et système immunitaire

Le microbiote intestinal se développe dans les deux ou trois premières années de la vie de l'enfant, au même moment que la maturation du système immunitaire. Les deux sont en étroite relation.

La réponse immunitaire intestinale se trouve localisée dans la muqueuse qui est composée de l'épithélium, *la lamina propria* et la *muscularis mucosae*. Deux compartiments immunitaires différents sont formés : par les lymphocytes intraépithéliaux et par ceux de la *lamina propria*. (1)

Les cellules épithéliales participent également à la défense de l'organisme en sécrétant des peptides microbiens aussi appelés PAM par les cellules de Paneth, du mucus par les

cellules caliciformes et avec les jonctions serrées pour maintenir la barrière intestinale intacte. (2)

Différents acteurs participent à la réponse immunitaire au niveau intestinal :
L'intestin présente au niveau de la muqueuse et de la sous-muqueuse des GALT (« gut-associated Lymphoïde tissue ») ou structures lymphoïdes associées qui sont couvertes d'un épithélium composé de cellules M permettant la capture puis le transport d'antigènes en direction des cellules immunitaires sous-jacentes dont les cellules dendritiques. (11)

Les plaques de Peyer constituent un autre acteur du système immunitaire intestinal présentes au niveau de l'intestin grêle et sont composées de nombreux foyers de lymphocytes B et de lymphocytes T en nombre un peu moins important.

Tout le long de l'intestin, il y a aussi des structures appelées SILT (« tissu lymphoide isolés solitaires ») dont la densité maximale se situe au niveau du colon distal.

Le lien entre le microbiote et l'immunité a été étudié principalement sur le modèle murin avec l'étude de souris axéniques. Ainsi on peut retrouver plusieurs anomalies du système immunitaire chez la souris axénique par rapport à la souris ayant développé un microbiote. Ces anomalies sont décrites sur la figure 7 : par exemple, chez la souris axénique, le nombre et la taille des plaques de Peyer sont diminués, le nombre de lymphocyte B est réduit et le nombre de cellules de Paneth baisse également. (11)

Défaut immunologique	Site	Phénotype chez la souris axénique
Développement de l'intestin grêle	Plaques de Peyer	Diminution du nombre et de la taille
	Lamina propria	Plus fine, moins de lymphocytes
	Centres germinatifs	Moins de plasmocytes
	Follicules lymphoïdes isolés	Plus petits
Développent des ganglions mésentériques	Centres germinatifs	Plus petits avec moins de plasmocytes
Lymphocytes T CD8+	Lymphocytes intra-épithéliaux	Moins nombreux et moins cytotoxiques
Lymphocytes T CD4+	*Lamina propria*	Réduction du nombre de cellules, diminution des Th17 dans l'intestin grêle mais pas dans le côlon
Cellules MAIT		Absentes
Lymphocytes T CD4+ et CD8+	Rate	Réduction du nombre de cellules, production de cytokines réduite
Lymphocytes T CD4+CD25+	Ganglions mésentériques	Diminution de l'expression de FoxP3 et capacités suppressives réduites
Expression des peptides antimicrobiens	Cellules de Paneth	Réduite
Production des IgA	Lymphocytes B	Réduite, moins d'Ig sériques également
IgG et IgM	Sérique	Taux fortement réduits
Niveau d'ATP	Intestin	Réduit
Expression du CMH de classe II	Cellules épithéliales intestinales	Réduite
Expression du TLR2, TLR4 et TLR9		
Niveau d'IL-25		Réduit

MAIT : *Mucosal-associated invariant T* ; Ig : immunoglobulines ; CMH : complexe d'histocompatibilité ; TLR : *Toll-like Receptor* ; IL : interleukine ; Th17 : lymphocytes T *helper* de type 17.

Figure 7 : Principales anomalies du SI chez la souris axénique par rapport à une souris conventionnelle (source : Marteau et Doré, 2017).

La souris axénique (dépourvue de microbiote) se développe avec des caractéristiques différentes d'une souris normale.

2. Articulations : rappels anatomiques et pathologies

2.1. Rappel d'anatomie

L'appareil locomoteur est une organisation complexe et comprend les articulations, les os, les ligaments et les nerfs. L'articulation sert à faire la jonction entre un ou des os pour que le squelette puisse avoir de la mobilité.

Il existe trois types d'articulations. Elles peuvent être immobiles ou aussi appelées synarthroses, semi mobiles ou amphiarthroses ou encore mobiles et appelées alors diarthroses. (20)(21)(22).

Une articulation est composée de différentes parties visibles sur la figure 8 :

Figure 8 : Structure de l'articulation normale (source : Société française de rhumatologie).
Une articulation est composée de différentes parties dont une capsule, du cartilage, des ligaments et tendons.

Le cartilage a un rôle d'amortisseur, il recouvre l'os. Les ligaments ainsi que la capsule articulaire ont un rôle de stabilisation. La membrane synoviale qui se trouve contre la membrane fibreuse de la capsule articulaire va sécréter le liquide synovial. (20)

2.2. Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) touche 0,3 à 0,5 % de la population, c'est la plus fréquente des pathologies rhumatismales chroniques inflammatoires. Elle peut survenir à n'importe quel âge mais apparaît le plus souvent vers 35 à 55 ans. (23) (24)

L'inflammation chronique synoviale et systémique retrouvée dans cette pathologie va provoquer une destruction du cartilage et de l'os de façon progressive, ce qui va entrainer une déformation des articulations et une atteinte fonctionnelle mais aussi une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire. (23) (24)

2.2.1. Physiopathologie et facteurs

L'origine précise de la polyarthrite rhumatoïde n'est pas connue à ce jour. Cette pathologie est classée comme maladie auto-immune car on retrouve la présence de signes d'auto réactivité. Cette pathologie est plurifactorielle et relève de facteurs hormonaux, environnementaux, immunologiques, psychologiques.

Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés : la prédominance féminine, le rôle du tabac et de certaines infections (en particulier dentaire) qui en stimulant le système immunitaire vont favoriser une auto réactivité. Les germes dentaires ont une activité enzymatique, ils peuvent citruliner les protéines qui vont de ce fait devenir des autoantigènes et former des anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP (« cyclic citrullinated peptide »)(24)(23)

- Facteurs psychologiques

Il n'y a pas de terrain psychologique particulier qui favoriserait l'apparition d'une PR. Cependant, il n'est pas rare que le début de la maladie ou l'apparition d'une nouvelle poussée lorsque la pathologie est déjà en place coïncide avec un moment de la vie marquée par un événement traumatisant tel qu'un divorce, un deuil brutal ou encore un accident de la route.

Une des hypothèses de cette relation est que des médiateurs sécrétés par le cerveau agissent sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ce qui provoquerait des perturbations immunitaires. (24)

- Facteurs hormonaux

La PR a une incidence plus forte chez les femmes et particulièrement en période péri ménopausique. De plus, il se produit en général une rémission pendant la grossesse et une poussée une fois l'accouchement passé.

De ce fait, il est supposé que les facteurs endocriniens jouent un rôle dans cette pathologie. Les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux ont souvent des formes de cette pathologie moins sévère mais il n'y a pas une incidence plus faible.

Chez les patientes atteintes de PR, le rythme circadien du cortisol et de la prolactine est modifié. Les hormones jouent un rôle sur le système immunitaire, la prolactine et les œstrogènes le stimulent tandis que l'axe corticotrope et la testostérone ont un effet inhibiteur. (24)

- Facteurs environnementaux

Il existe une différence du nombre de cas de PR en fonction des zones géographiques. A ce jour il n'y a pas de preuves que certains agents infectieux tels que *E coli,* les mycobacterium ou encore le virus Epstein-Barr qui sont soupçonnés de jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie soient vraiment impliqués. Certains antigènes bactériens ont une structure proche de celle des antigènes articulaires c'est pour cela que l'hypothèse d'une immunité croisée est régulièrement évoquée. Si les facteurs environnementaux qui jouent un rôle dans la PR ne sont pas tous clairement définis, le tabagisme a souvent fait parler de lui et augmenterait la fréquence ainsi que la gravité des PR. (24)

Il a été montré que le tabac modifie la flore buccale mais diminue également sa diversité. L'inhalation de tabac pourrait également entrainer une translocation de flore dans les poumons. Ces différentes découvertes assez récentes pourraient expliquer les mécanismes supplémentaires de l'association déjà connue entre tabac et PR. (25)

- Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques constituent 30% des facteurs déclenchants la maladie. La présence de certains allèles entraine une plus grande probabilité de développer une PR mais leur présence est aussi un marqueur de sévérité pour la pathologie. Les patients présentant deux allèles dits à risque auraient plus de probabilité de développer une PR plus « sévère ». (24) Les allèles de susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde sont représentés sur la figure 9.

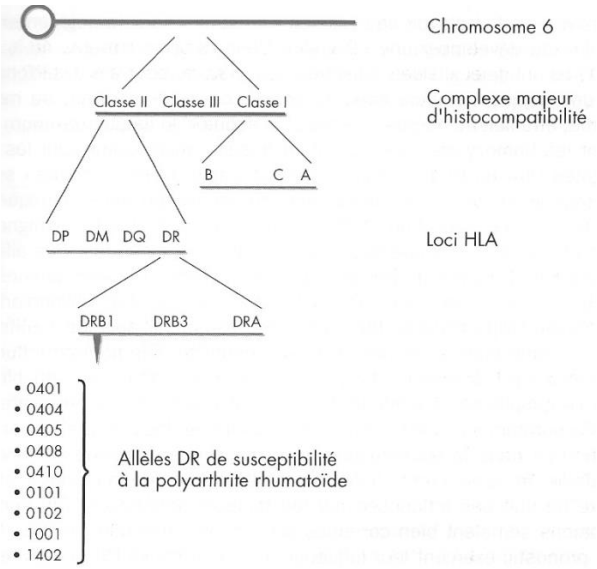


Figure 9 : Organisation du système HLA sur le chromosome 6 (source : sany, 2003).

Les allèles HLA-DR sont à plus forte susceptibilité de PR.

En plus du fait que les allèles HLA-DR soient souvent présentes dans les formes plus destructrices et accompagnées de plus de manifestations extra-articulaires que dans les formes bégnines de la pathologie, il semble exister un effet dose des allèles ci-dessus vis à vis du pronostic de la PR avec par ordre décroissant en importance : le caractère homozygote DR4, hétérozygote DR4 (deux sous types différents), ou DR4 DR1, le caractère hétérozygote pour DR4 (un seule allèle DR4 présent) et enfin le caractère hétérozygote pour DR1. (26)

Ces résultats sont toutefois à nuancer car il y a un allèle à risque chez 30 % de la population générale et chez 50 % des patients avec une forme bégnine de PR. De plus 10 % des sujets sains ou avec une PR bénigne ont la présence de deux allèles à risque. (26)

2.2.2. Clinique

Plus le diagnostic est posé tôt plus y a une grande chance de rémission. Si un traitement de fond est débuté dans les 3 mois après l'apparition de la maladie, il y a une chance de rémission pour 50 % des patients. Seulement pour 10 % des patients si le traitement est débuté 6 mois après le début de la pathologie.

Au commencement, la pathologie peut s'installer sur quelques mois voire un an.(24)

Le diagnostic est essentiellement clinique. Les signes cliniques peuvent être des articulations enraidies et parfois augmentées de volume, une ténosynovite des fléchisseurs ou des extenseurs des doigts ainsi qu'un syndrome du canal carpien.

Plus rarement, une altération de l'état général et des manifestations extra articulaires de type vascularite peuvent survenir.

Après les premiers mois, l'inflammation synoviale va provoquer une hypertrophie synoviale et les gonflements articulaires vont devenir chroniques.

La phase tardive correspond à l'apparition de déformation des articulations caractéristiques de la maladie. (24)

2.2.3. Manifestations articulaires et extra articulaires

Différentes manifestations peuvent être observées au cours de la polyarthrite rhumatoïde : elles peuvent être articulaires ou extra articulaires.

Les manifestations articulaires peuvent concerner l'ensemble des articulations sauf le rachis dorsal, sacro iliaque et lombaire. Il se produit souvent une déviation cubitale des doigts qui est caractéristique de cette pathologie. Cette déformation des doigts qui est plus marquée sur la main dominante s'installe progressivement pour finir par une déviation dite en coup de vent des quatre derniers doigts en direction du bord cubital. (27) La déviation en coup de vent est représentée sur la figure 10.

Figure 10 : Déviation en coup de vent lors d'une PR (source : D'Agostino, 2019).
Cette déviation caractéristique des PR est plus marquée sur la main dominante.

La déviation cubitale n'est pas la seule déformation qui peut se produire sur les doigts des patients atteints de PR la déformation des doigts en boutonnière est celle qu'on retrouve le plus fréquemment, elle est présente chez 36 à 60 % des patients et visible sur la figure 11 avec d'autres déformations typiques telles que les doigts en maillet, en col de cygne ou encore en griffe. (27)

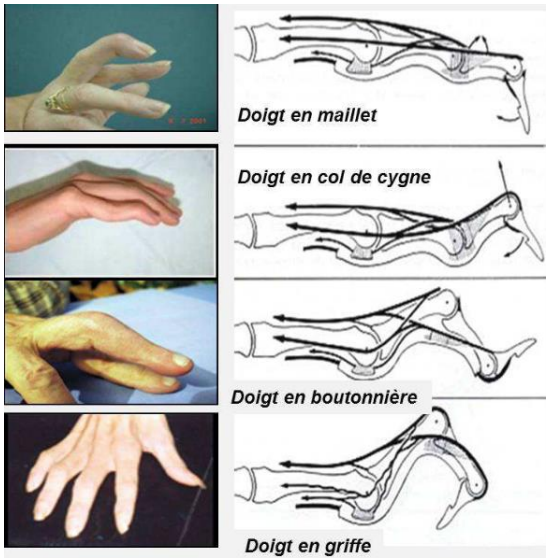


Figure 11 : Déformations caractéristiques de la PR (source : Laffosse, 2013).
Des déformations peuvent se produire, elles sont appelées en maillet, en cygne, en boutonnière ou encore en griffe selon le type.

Plusieurs manifestations extra articulaires sont aussi présentes chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde surtout pour les pathologies plus sévères et anciennes et qui présentent des taux élevés de facteurs rhumatoïdes.

Sont observables : des manifestations pleuropulmonaires, vasculaire et ophtalmologiques avec une impression de sable dans les yeux. Des manifestations musculaires peuvent aussi apparaître de type myopathie, une insuffisance rénale peut aussi s'installer ainsi que plusieurs manifestations hématologiques (risque augmenté de lymphome). (24)(23)

Du côté des articulations, la PR se caractérise par une synovite qui est une inflammation de la membrane synoviale. Premièrement la présence de cellules inflammatoires telles que des monocytes, lymphocytes, PNN et cellules dendritiques est caractéristique, puis la multiplication des vaisseaux et un épaississement important du tissu synovial qui se compose alors de plusieurs couches au lieu d'une seule.

La présence de ces cellules immunitaires va participer à la destruction des structures alentour comme le cartilage qui va s'éroder et s'amincir ou encore l'os qui va se déminéraliser. En plus des os et du cartilage, les tendons et les ligaments peuvent également être touchés et aller jusqu'à se rompre. (28)

Une articulation inflammatoire, par rapport à une articulation normale, voit son cartilage s'amincir et développer des ulcérations osseuses et sa synoviale plus inflammée et hypertrophiée. Ces modifications sont visibles sur la figure 12.

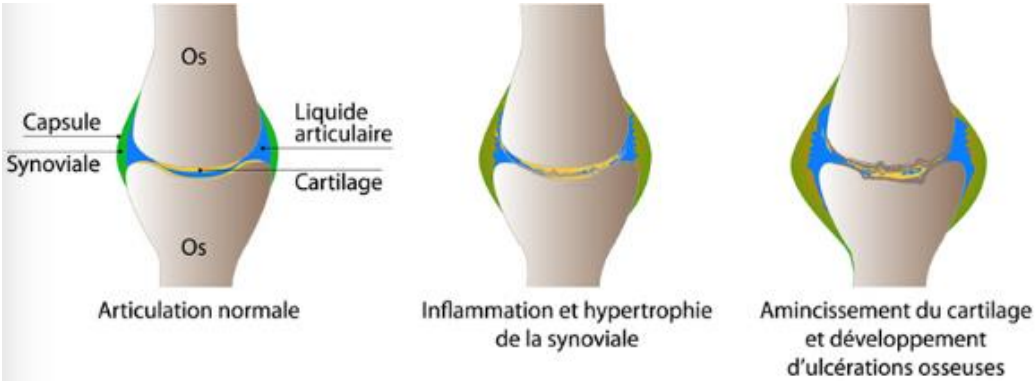


Figure 12 : Différence entre articulation normale et inflammatoire (source : Inserm).
Les articulations inflammatoires ont la synoviale inflammée et hypertrophiée et le cartilage amincit par rapport aux articulations normales.

2.2.4. Évolution

La gravité de la polyarthrite va varier d'un patient à l'autre mais en général la plus grande part des destructions articulaires se produit dans les deux premières années de la pathologie. Les données biologiques et cliniques permettent de faire le suivi de la pathologie, le nombre d'articulations douloureuses, la durée de la raideur matinale sont pris en compte. Des échographies ou IRM de suivi sont également réalisées pour voir l'activité inflammatoire.

Plusieurs paramètres peuvent être des facteurs de mauvais pronostic tels : qu'un syndrome inflammatoire important, des taux élevés de facteurs d'anti CCP et de facteurs rhumatoïdes, une mauvaise réponse aux traitements de fond, (23)(24) un handicap fonctionnel précoce, la présence d'allèles à risque HLA-DR4 ou DR1, un nombre initial élevé d'articulations douloureuses ou gonflées ou encore des érosions articulaires à un stade précoce. (26)

Les conséquences de la PR sur la vie du patient sont multiples et permettent de définir le pronostic. Il existe une diminution de l'espérance de vie en moyenne de 5 à 10 ans, un handicap et un retentissement sur la vie familiale mais aussi professionnelle. Malgré la présence de formes de la pathologie évoluant par poussées, généralement la PR a tendance à s'aggraver sur le long terme. (26)

2.2.5. Diagnostic différentiel

La polyarthrite rhumatoïde peut être parfois confondue avec les monoarthrites, les polyarthrites d'origine infectieuse, les spondyloarthropathies, les polyarthrites d'origine microcristalline (goutte), les autres rhumatismes inflammatoires comme la pseudo polyarthrite rhizomélique par exemple qui survient souvent après 60 ans. Les critères EULAR-ACR qui sont en vigueur depuis 2010 apportent une aide pour le diagnostic et la mise en place d'un traitement de fond. (24) Ces critères concernent les atteintes articulaires (nombres d'articulations touchées), la sérologie du patient (ACPA positif ou négatif), les marqueurs de phase aiguë (CRP (protéine C réactive)) et la durée des symptômes. (24)

2.2.6. Traitement

En petit 1 sur la figure suivante, le bilan initial de la pathologie comprend un avis du rhumatologue, nécessaire au diagnostic de la maladie, la précision de l'activité et les extensions des lésions et l'instauration d'un traitement de fond. Ce traitement devra prendre en compte la sévérité de la pathologie ainsi que le terrain. (29)

La phase d'information du patient, numéro 2 de la figure, est primordiale également car elle va influer sur l'adhésion du patient au traitement.

Les traitements, détaillés par la suite et 3 et 4 de cette figure reposent sur des traitements symptomatiques et traitements de fond.

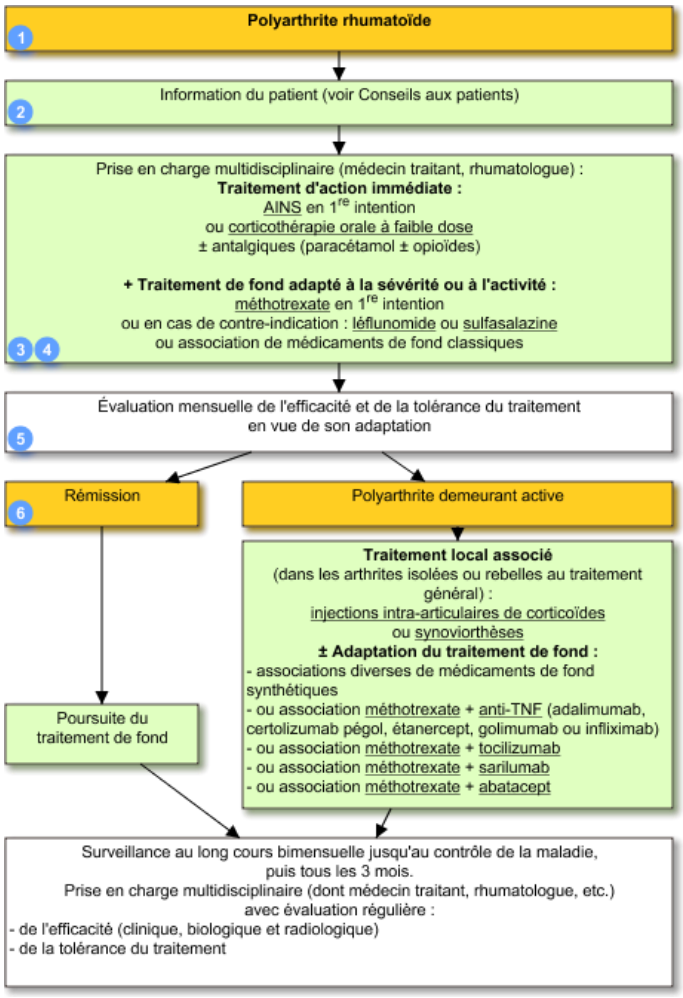


Figure 13 : Traitements de la PR (source : Vidal, 2019)

La prise en charge de la PR comporte plusieurs aspects notamment un bilan initial, l'information du patient, des traitements de fond et de crise et une évaluation mensuelle de l'efficacité et de la tolérance des traitements.

L'efficacité du traitement, numéro 5 de la figure, doit être évaluée grâce à des indices d'activité clinicobiologique de la pathologie (exemple DAS 28 : (« disease activity sore ») qui tient compte de l'évaluation de la douleur et des synovites de 28 sites articulaires, des échelles d'évaluation de l'incapacité fonctionnelle (exemple HAQ (« healt assessment questionnaire ») évaluant la capacité du patient à s'habiller seul, se relever, manger…
Les scores radiologiques, comme par exemple Sharp qui prend en compte les pincements articulaires et les érosions osseuses sont également utilisés.

Une rémission, numéro 6 de la figure, est en général obtenue avec la poursuite d'un traitement anti-inflammatoire à faible dose. Le traitement de fond peut être adapté en cas de rémission du patient mais ne doit pas être interrompu de façon brutale. (29)

Le traitement doit être instauré le plus tôt possible, il comprend quatre grandes facettes : l'éducation thérapeutique, la réadaptation fonctionnelle, le traitement chirurgical et les traitements médicamenteux. Il nécessite une prise en charge pluridisciplinaire.

Traitements symptomatiques

Les traitements médicamenteux regroupent des traitements symptomatiques : antalgiques, AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), corticothérapie et des traitements de fond.

Les AINS permettent de diminuer la douleur (activité antalgique) ainsi que la tuméfaction articulaire grâce à leur effet anti-œdémateux. Ils n'ont pas d'action par contre sur l'évolution de la maladie ni sur la destruction articulaire. Ils ne sont administrés que lors des phases symptomatiques de la maladie et sont formellement contre indiqués chez les patientes à partir du 5ème mois de grossesse. Il est recommandé de les prescrire pour la période minimale nécessaire et de tenir compte du rapport bénéfice risque.

Les AINS couramment utilisés sont par exemple : l'aceclofenac 100 mg (cartrex®), l'acide niflumique 250 mg (nifluril®), acide tiaprofénique 100 mg (flanid®, surgam®), le diclofénac (voltarène ®), l'ibuprofène 400 mg (advil®)… (29)

Les corticoïdes par voie orale peuvent être également utilisés à faible dose, avec une posologie initiale recommandée de 0,15 mg/kg par jour sans toutefois dépasser 10 mg par jour d'équivalent prednisone avec une réduction de posologie de façon progressive.

L’utilisation des corticoïdes permet une amélioration rapide de l’ordre de quelques jours et supérieure à celle observée avec l’utilisation des AINS des symptômes de la PR. En cas de traitement prolongé pour une durée supérieure à trois mois, une supplémentation en vitamine D et éventuellement calcium est prescrite. (29)

La corticothérapie intra-articulaire peut également être prescrite. Il en résulte de bonnes améliorations mais celles-ci sont transitoires. Il est conseillé d’observer un intervalle de 3 mois entre deux infiltrations sur le même site. Les médicaments utilisés sont par exemple la triamcinolone acétonide (kenacort retard®), la bétaméthasone (diprostène®) ou la prednisone (cortancyl®). (29)

Le méthotrexate constitue le traitement de fond de première ligne. Le léflunomide ou la salazopyrine peuvent être une alternative en cas de contre-indication ou d’intolérance au méthotrexate.

En deuxième ligne, chez les patients avec un mauvais pronostic ou en cas de réponse insuffisante au méthotrexate, une biothérapie peut être proposée. S’il n’y a pas de mauvais pronostic, une combinaison de traitement de fond peut être envisagée (salazopyrine, plaquenil, methotrexate) ou alors un changement de traitement de fond (léflunomide, salazopyrine).

Les biothérapies sont prescrites préférentiellement en association au méthotrexate et si une première biothérapie est un échec une autre avec un mode d’action différent peut être testée.

Le Méthotrexate (methotrexate®), à des doses élevées, a une action antiprolifération en agissant sur la voie des purines mais à des doses plus faibles comme celles utilisées dans les polyarthrites rhumatoïdes, il a un effet anti inflammatoire en inhibant la production de cytokines pro inflammatoires et favorisant la production d’adénosine.

En général la posologie est de 7,5 à 25 milligrammes en une prise par semaine. (29)

Le Léflunomide (arava ®) est un inhibiteur métabolique, il inhibe la voie pyrimidique alors que le méthotrexate inhibe la voie purique. La posologie pour ce médicament est de 20 milligrammes par jour.

L'Hydroxychloroquine (plaquenil®) est un antipaludéen de synthèse utilisé pour les formes bénignes avec des signes cutanés et articulaires. Ce médicament présente des risques de rétinopathies irréversibles et de dépôts cornéens réversibles, une surveillance ophtalmologique tous les six mois est nécessaire. La posologie est de 400 milligrammes par jour (deux comprimés à deux cent milligrammes).

La Sulfasalazine (salazopyrine ®) lorsqu'elle est utilisée est mise en place de façon progressive pour atteindre 4 à 6 comprimés dosés à 500 mg par jour. Un bilan hématologique doit être réalisé chaque mois. (29)

Des immunosuppresseurs peuvent également être prescrits tels que : la ciclosporine (neoral®), l'azathioprine (imurel®) et le cyclophosphamide (endoxan®).

Différentes biothérapies ont permis une avancée dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoide, Infliximab (Remicade ®) anti TNF alpha, etanercept (enbrel®), Adalimumab (Humira®), Certolizumab (Cimzia ®), golimumab (Simponi ®)

La prescription des anti TNF alpha nécessite une évaluation des risques avant la prescription avec intradermoréaction, examen radiographique, antibiothérapie préventive. Les infections sont le principal effet indésirable de ces traitements, notamment le risque de tuberculose. Une intolérance immédiate pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique risque aussi de se produire c'est pourquoi ces tests préalables sont obligatoires. (29)

Mise à part la voie des anti TNF alpha, d'autres biothérapies peuvent aussi être utilisées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Elles ciblent la voie cytokinique ou les lymphocytes. Parmi ces biothérapies, on peut citer le kineret (Anakinra®) antagoniste du récepteur IL-1 : IL-1 RA (« interleukin-1 receptor antagonist »), le tocilizumab (roactemra®) dirigé contre le récepteur IL-6 (« interleukin 6), le rituximab (Mabthera®) anticorps monoclonal dirigé contre CD20 une molécule que portent les lymphocytes B, abatacept (Orencia®), tofacitinib (xeljanz®) inhibiteur de tyrosine kinase qui cible différentes JAK kinases. (29)

En conclusion sur ces traitements, l'approche actuelle consiste à utiliser le plus tôt possible les médicaments les mieux tolérés et les plus efficaces. Le méthotrexate est le plus prescrit seul on en association.

Traitements chirurgicaux

Les traitements chirurgicaux de la PR s'inscrit dans un ensemble de thérapeutiques qui visent à ralentir l'évolution de la pathologie ainsi qu'à améliorer la qualité de vie en soulageant la douleur et améliorant l'autonomie. Les décisions d'opérations sont prises par une équipe thérapeutique comprenant des chirurgiens spécialisés, rhumatologues, rééducateurs, ergothérapeutes… si plusieurs sites nécessitent une opération, l'ordre se fait en commençant par ce qui est le plus menacé, d'abord les nerfs comprimés et les tendons puis, ensuite, les articulations. Généralement les membres inférieurs sont opérés avant les membres supérieurs pour plusieurs raisons : la marche nécessite les deux membres inférieurs, l'utilisation de béquilles en cas de douleurs aux membres inférieurs est aussi éprouvante pour les membres supérieurs. (26) Les techniques de chirurgie qui ne seront pas détaillées ici permettent en plus de la synovectomie de réparer les structures détruites et de réaligner les éléments anatomiques déstabilisés. (26) La synovectomie est une technique de résection partielle ou totale de la membrane synoviale de l'articulation qui se pratique soit par arthrotomie (en ouvrant l'articulation ou par arthroscopie (sans ouvrir, à l'aide d'un endoscope). (30)(31)

2.3. Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante appartient à une catégorie de pathologies regroupant la spondylarthrite ankylosante, les arthrites réactionnelles, le rhumatisme des entérocolopathies, le rhumatisme psoriasique et les spondylarthrites indifférenciées.

Toutes ces pathologies sont regroupées sous le terme de spondylarthrite car elles ont des caractéristiques communes. L'évolution de ces pathologies se fait par poussées.

La spondylarthrite est une pathologie inflammatoire chronique qui atteint en premier le rachis et les articulations sacro-iliaques. L'évolution est très lente et nécessite un suivi médical régulier et important. (32)

La SPA (spondylarthrite ankylosante) est définie par une atteinte rhumatologique principalement sur le squelette axial et notamment une atteinte sacro-illiaque. Les arthrites réactionnelles quant à elles sont déclenchées par une infection bactérienne au niveau intestinal

ou urétral. S'il n'y a pas de signes distinctifs, on parle alors de spondylarthrite indifférenciée. La pertinence d'établir une séparation entre ces trois termes est régulièrement débattue du fait de l'éventuelle coexistence de ces différences formes chez un même individu dans le temps ou dans une même famille. (33)

Aujourd'hui, les formes de présentations cliniques sont plus utilisées que les classifications nosologiques (classification en fonction des critères.) Sont alors séparées : les spondylarthrites axiales dites radiographiques (parmi lesquelles on trouve la SPA) et sans anomalies radiographies spécifiques qui sont appelées non radiographiques des spondylarthrites périphériques qui peuvent être articulaires érosives ou non érosives ou encore enthésitiques. (32)

Des manifestations extra-articulaires peuvent également toucher les patients telles que la maladie de Crohn, psoriasis, uvéite qui seront détaillées dans un paragraphe suivant, associées à ces différents groupes, leur description permettra de mieux caractériser l'atteinte de chaque patient.

Les causes des SPA sont encore pour la majorité inconnue, il est admis que l'hérédité joue un rôle important et que parmi les facteurs génétiques de susceptibilité de développer une SPA, l'allèle HLA-B27 (« human leukocyte antigen ») du complexe majeur d'histocompatibilité a une place majeure. Différents éléments permettent d'évoquer un lien entre l'apparition de SPA et l'inflammation de la muqueuse digestive comme la fréquence de MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) retrouvée chez les patients atteints de SPA : 5 à 10 % de ces patients souffrent de MICI soit 20 fois plus que dans la population générale. (34)

La classification ASAS (« assessment of spondyloarthritis society ») propose différents critères de classification pour la SPA représentés dans ce tableau en figure 14.

<table>
<tr><td colspan="3">Forme axiale</td><td>Forme périphérique</td></tr>
<tr><td colspan="3">Patients souffrant de douleur rachidienne ≥ 3 mois
âge de début < 45 ans</td><td>Patients ayant uniquement des symptômes périphériques</td></tr>
<tr><td>Localisation sacro-iliaque à l'imagerie + ≥ 1 atteinte de SpA</td><td>ou</td><td>HLA-B27 + ≥ 2 autres atteintes de SpA</td><td>Arthrite ou enthésite ou dactylite
+</td></tr>
<tr><td colspan="3" rowspan="3">Atteintes de SpA :
douleur rachidienne de type inflammatoire
arthrite
enthésite (atteinte inflammatoire d'un tendon)
atteinte inflammatoire des doigts
colite de Crohn
réponse aux AINS
antécédents familiaux de SpA
HLA-B27
élévation du CRP</td><td>≥ 1 atteinte de SpA :
uvéite
psoriasis
colite de Crohn
infection récente
HLA-B27
atteinte sacro-iliaque à l'imagerie</td></tr>
<tr><td>ou</td></tr>
<tr><td>≥ 2 autres atteintes de SpA :
arthrite
enthésite
dactylite
douleur rachidienne de type inflammatoire
antécédents familiaux de SpA</td></tr>
</table>

Figure 14 : Classification ASAS (source : Vidal, 2019).

Cette classification propose différents critères de classement pour la SPA.

ASAS (« assessments of spondyloarthritis society »).

2.3.1. Clinique

La pathologie débute dans la plupart des cas avant 45 ans. Différents syndromes constituent les manifestations cliniques des spondylarthrites et peuvent varier : axial, articulaire périphérique, entésitique, extra articulaire.

Le syndrome axial traduit l'inflammation des enthèses, visible en figure 15, (qui sont les zones d'insertion dans l'os des ligaments tendons et capsules) du rachis et des sacro iliaques. Ces douleurs sont chroniques depuis au moins 3 mois avec des réveils nocturnes surtout en deuxième partie de nuit et elles sont aggravées par le repos. (35)

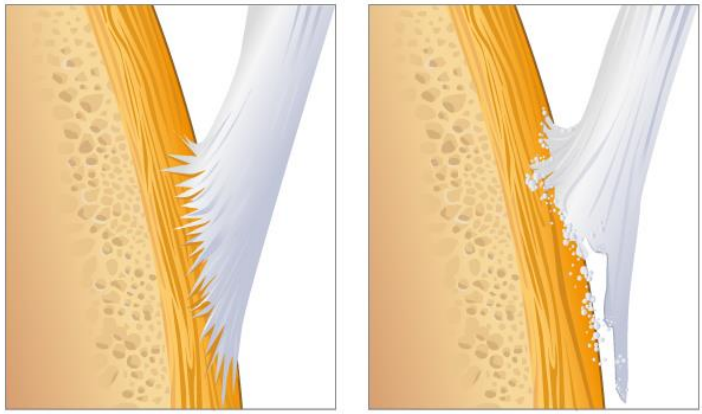


Figure 15 : Comparaison d'une enthèse normale à une enthèse inflammatoire (source : société francaise de rhumatologie).

A gauche on peut voir une enthèse normale et à droite une enthèse inflammatoire.

Le syndrome articulaire périphérique touche principalement les grosses articulations comme le genou. Les dactylites (doigts et orteils en « saucisse ») résultant de l'inflammation de l'ensemble du doigt sont caractéristiques des spondylarthrites.

Le syndrome enthésitique est la traduction clinique de l'inflammation des enthèses. N'importe quelle enthèse peut être atteinte mais la douleur la plus fréquente est la talalgie qui peut être plantaire inférieure et alors localisée sous le calcanéus ou postérieure et correspondre à l'enthésopathie du talon d'Achille.

Des atteintes extra articulaires peuvent aussi être présentes et sont recherchées lors de l'interrogatoire clinique du patient. Parmi ces atteintes, l'uvéite aiguë peut se développer et se manifeste par un œil rouge et douloureux dont la fréquence diminue avec le temps, les maladies chroniques de l'intestin, le psoriasis et plus rarement des troubles de la conduction cardiaque.

- Manifestations rhumatismales de la SPA

La variabilité des atteintes, que ce soit entre deux patients ou pour un même patient au cours du temps est représentative de la SPA. Classiquement, la pathologie débute par une ou plusieurs poussées qui durent quelques jours voire semaines et qui sont suivies de périodes de rémissions pouvant durer plusieurs années. Ces atteintes ne permettent souvent pas de faire le diagnostic et le rapprochement avec la pathologie est fait à postériori. (35)

L'atteinte lombo-pelvienne débute la pathologie en général pour deux tiers des patients. Les douleurs prédominent dans la nuit avec au réveil une sensation de raideur lombaire durant environ 30 minutes mais pouvant se prolonger. Après une période d'immobilité en journée les douleurs peuvent apparaître également. Le plus souvent ces douleurs irradient de la face postérieure de la cuisse jusqu'au creux du genou. Le cycle douloureux de la SPA a comme particularité de se répéter de manière fixe sans répits sur une période de 3 mois et plus. (35)

L'atteinte thoracique survient souvent simultanément ou peut faire suite à l'atteinte lombo-pelvienne. Ce type d'atteinte est très fréquent chez les patients contrairement à l'atteinte du rachis cervical qui ne concerne que 4 à 5 % des patients et survient après les deux

autres sous forme de douleurs occipitales postérieures irradiant vers le cuir chevelu et pouvant faire penser au patient à une migraine. (35)

L'atteinte articulaire périphérique de type arthrite des membres est fréquente, environ 30 à 50 % des patients en sont touchés. (35)

L'atteinte inflammatoire des enthèses est observée chez 20 à 60 % des patients. Les plus fréquentes sont les talalgies. Ces douleurs sont variables d'un jour à l'autre et semblent se déplacer. (35)

- Manifestations extra articulaires

Les patients atteints de SPA ont en général au cours de leur pathologie de nombreuses atteintes extra articulaires qui traduisent le caractère systémique de cette pathologie.

Les atteintes digestives sont fréquentes chez les patients atteints de SPA, en effets 60 % des patients présenteraient des lésions digestives inflammatoires endoscopiques et la prévalence de SPA est de l'ordre de 2,6 % pour les RCH (rectocolite hémorragique) et de 6 % pour la maladie de Crohn. (35)

Le psoriasis fait également partie des manifestations extra articulaires possibles, en effet 15 à 20 % des patients atteints de SPA en souffrent contre seulement 3 % dans la population générale. Souvent l'atteinte cutanée précède les signes articulaires.

Les patients ont également une grande probabilité d'avoir des atteintes oculaires, le risque de développer une uvéite qui est une inflammation des structures intraoculaires est d'environ 40 %. Il est important que les patients soient informés des symptômes de l'uvéite qui sont une rougeur, douleur, baisse de l'acuité visuelle pour pouvoir la reconnaître et consulter un ophtalmologue en urgence si ces signes apparaissent. (35) Si elles ne sont pas traitées, ces uvéites peuvent avoir des complications graves comme une baisse irréversible de la vision, des problèmes au niveau du nerf optique et de la rétine. (36) Les uvéites, représentées sur la figure 16, sont responsables de 10 % des cas de cécité (37)

Figure 16 : Uvéite (source : institut de l'œil).

L'uvéite qui correspond à une inflammation de l'uvée survient fréquemment chez les patients atteints de SPA.

2.3.2. Epidémiologie

Cette pathologie se déclare généralement chez les adultes jeunes, âgés de 16 à 30 ans et touche entre 150 000 à 200 000 personnes en France. La moitié de ces patients souffrent de formes sévères. (38) La spondylarthrite ankylosante affecte plus souvent les hommes que les femmes, en effet on compte 3 hommes pour 2 femmes atteints de cette pathologie qui touche 0,32 % de la population française. (32)

2.3.3. Rôle des facteurs environnementaux

Les facteurs génétiques jouent un rôle de 90 % dans la probabilité de développer une spondylarthrite. Ces estimations ont été réalisées en observant les concordances de la pathologie chez des jumeaux avec une observation de 50 à 75 % de concordance chez des monozygotes contre 15 % seulement chez des jumeaux hétérozygotes.

Parmi ces facteurs génétiques, à lui seul HLA-B27 représente environ 25 voire 50 % des facteurs héréditaires de cette maladie. (33) Cependant, en plus de ces facteurs génétiques, des facteurs environnementaux jouent également un lien dans le développement de SPA. Ces facteurs sont d'autant plus importants à connaître et étudier, car contrairement aux facteurs génétiques, eux sont évitables. (39)

- Tabac

Le tabac est principalement connu pour être un facteur de risque de développement des PR. Pourtant, depuis environ 10 ans, des études ont montré l'influence du tabac sur l'activité de la SPA mais également sur ses conséquences fonctionnelles. (40) `

Trois études de cohortes ont étudié l'impact du tabagisme sur les SPA. Ce sont les cohortes DESIR (devenir des spondylarthropathies indifférenciées récentes) française, SCQM (« swiss clinical quality management ») suisse et GESPIC allemande.

La cohorte DESIR qui concernait des patients récemment atteints (depuis moins de trois ans) a montré que pour les 37,2 % de fumeurs parmi les 647 patients étudiés, la pathologie présentait une activité plus élevée avec des lésions inflammatoires rachidiennes et sacro iliaques visibles à l'IRM plus importantes. (39) La cohorte SCQM a également montré un taux de 37 % de patients fumeurs et là encore une activité plus élevée chez les fumeurs. (41)

La cohorte GESPIC (« the german spondyloarthritis inception cohort ») qui portait sur 210 patients atteints depuis moins de dix ans a conclu que l'importance de la progression radiologique était proportionnelle à celle du tabagisme, avec une évolution plus rapide chez les gros fumeurs consommant plus de 10 cigarettes par jour. (42)

- Vitamine D

Une méta analyse récente a montré que les patients souffrant de SPA ont des taux sanguins de 25(OH)vitamine D significativement abaissés par rapport à des patients sains et que ces taux étaient inversement proportionnels à l'activité de la pathologie. (43) De plus, une autre étude a montré l'activité plus élevée de la pathologie en hiver quand les taux sériques en vitamine D sont au plus bas. (39)

- Environnement bactérien

A l'heure actuelle, on admet que l'arthrite réactionnelle peut être causée par la translocation de bactéries d'un gite muqueux vers les articulations. Les bactéries impliquées dans ce processus sont *Shigella, Yersinia, Salmonella* ainsi que *Campylobacter* pour le tractus digestif mais également *Chlamydia trachomatis* pour la sphère génitale et *Chlamydophila pneumoniae* par les voies pulmonaires. Ces bactéries ont la propriété de pouvoir intégrer la cellule hôte et d'y survivre soit intégralement soit sous forme de fragments. Elles entretiennent alors des phénomènes inflammatoires au sein des articulations. (39)

2.3.4. Diagnostic

Le diagnostic est difficile à établir et repose sur les critères de New York, les critères d'Amor, les critères de l'ESSG (« european spondylarthropathy study group ») et les critères de spondylarthrite axiale de l'ASAS (assessment of spondyloarthritis international society) (35)

Le diagnostic repose également sur des critères biologiques tels que le dosage de la protéine C réactive et la vitesse de sédimentation. Cependant l'absence de syndrome inflammatoire est fréquente dans les spondyloarthrites axiales et même lorsqu'il est présent, il est souvent plus faible que pour les autres rhumatismes inflammatoires.
L'allèle B27 du HLA est fortement associé à la spondyloarthrite axiale, la prévalence de HLA-B27 est de 6 à 8 % dans la population générale et supérieure à 90 % parmi les patients atteints de spondylarthrite axiale. (38)

Les clichés radiographiques permettent aussi de confirmer le diagnostic notamment du rachis cervical, thoracique et lombaire. L'IRM des sacro-illiaques et du rachis peut aussi être réalisée ainsi que d'autres examens d'imagerie tels que l'échographie doppler des enthèses périphériques. (38)

2.3.5. Traitement

Le principe du traitement repose sur des mesures pharmacologiques et non pharmacologiques.

Les mesures non pharmacologiques, petit 1 de la figure 18, regroupent l'éducation thérapeutique du patient, l'activité physique avec un kinésithérapeute ou en auto-rééducation pour prévenir l'ankylose et la chirurgie de prothèse de hanche dans les cas sévères. (35)

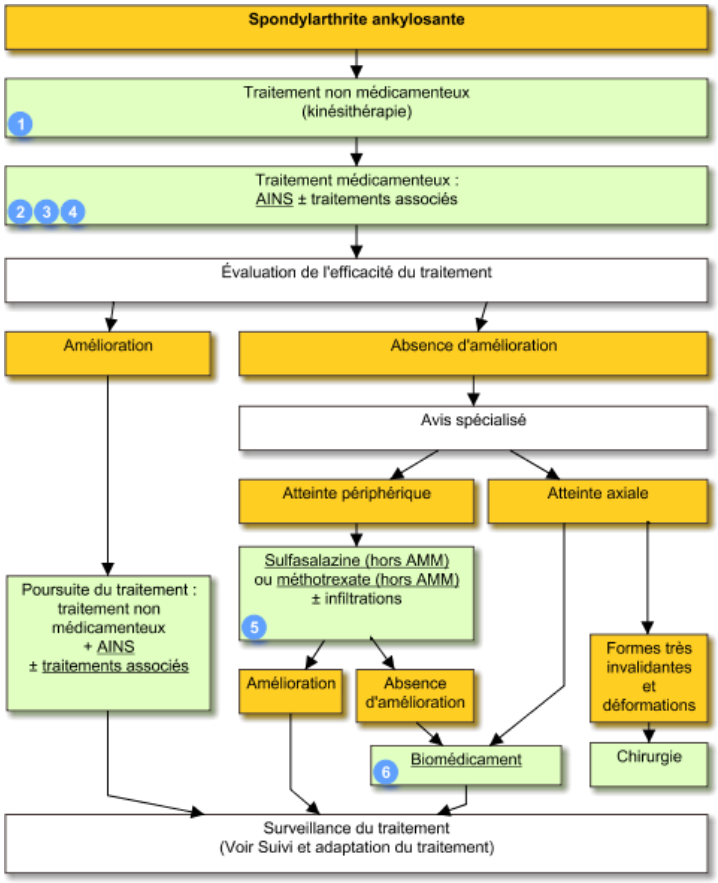


Figure 17 : Traitements de la SPA (source : Vidal, 2019).

La prise en charge de la SPA repose sur des traitements médicamenteux et non médicamenteux et varie suivant si la prise en charge est périphérique ou axiale.

Les mesures pharmacologiques regroupent plusieurs classes de médicaments (2,3 et 4 de la figure 17) :

Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) qui sont généralement rapidement efficaces. Ils sont prescrits en première intention et permettent d'améliorer la capacité

fonctionnelle des patients et de diminuer les douleurs articulaires périphériques et rachidiennes. (32). L'administration en fin de soirée d'une dose suffisante d'AINS permet de diminuer de 50 % et dès la 48ème heure suivant l'administration l'intensité des douleurs ainsi que l'enraidissement rachidien. (35)

Les antalgiques peuvent être administrés par voie locale avec des infiltrations de corticoïdes dans les cas résistants aux traitements généraux ou sous forme de traitement de fond.

Les antalgiques utilisés sont de type paracétamol ou opiacés si le contrôle de la douleur est insuffisant ou pour les personnes ayant des contre-indications aux AINS (allergie, antécédent de saignement ou perforation digestive liée à la prise d'AINS, ulcère gastroduodénal, maladie hépatique, insuffisance cardiaque ou rénale grave, grossesse à partir du 6ème mois ou pour toute la grossesse selon les AINS). Les corticoïdes par voie orale ne sont pas recommandés dans cette indication. (32) (44)

Dans les formes périphériques, la sulfasalazine (salazopyrine®) et le méthotrexate sont utilisés en pratique hors AMM et ont démontré leur efficacité.

Les biothérapies, en 6 sur la figure 18, avec la classe des anti TNF alpha sont prescrits aux patients après un échec de trois antis inflammatoires non stéroïdiens minimum. Il existe cinq médicaments avec une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la spondyloarthrite appartenant à cette classe : certolizumab (cimzia®), adalimumab (humira®), infliximab (remicade®), etanercept (enbrel®), golimumab (simponi®).

La prescription de ces traitements est réservée aux spécialistes en médecine interne ou en rhumatologie et ils sont à prescription initiale hospitalière. (32)

Le traitement médicamenteux est adapté en fonction de différents paramètres tels que la forme de la maladie (périphérique, axiale, extra-articulaire), l'intensité des symptômes, les facteurs pronostiques tels que l'atteinte radiologique ou la déformation rachidienne, le terrain (sexe, comorbidité, âge) ainsi que ce que les attentes du patient. La chirurgie peut être envisagée pour les formes avec atteinte axiale, déformations et très invalidantes (32)

2.3.6. Suivi de la pathologie

Un suivi clinico-biologique avec une évaluation de l'évolution des symptômes cliniques tous les 3 voir 6 mois est nécessaire pour le bon suivi de la spondylarthrite ankylosante. Cet examen permet d'évaluer l'évolution de la pathologie ainsi que l'efficacité des traitements.

Une surveillance radiologique est également nécessaire avec des radiographies du rachis cervical, lombaire et du bassin environ tous les deux ou trois ans.

2.3.7. Évolution et pronostic

L'évolution de la SPA est très variable d'un individu à l'autre. La sévérité de la maladie qui est difficile à définir mais qui comprend la notion de handicap fonctionnel et de dégâts structuraux entre autres peut être déterminée par plusieurs facteurs. La présence du gène HLA-B27 est un facteur pronostic de sévérité de la pathologie Certaines études ont montré que les formes débutantes à un âge jeune (vers 16 ans) s'accompagnent souvent de symptômes plus marqués et conduisent plus souvent le patient à avoir recours à une intervention chirurgicale pour une prothèse de hanche. (35)

Les formes féminines de la pathologie sont souvent considérées comme moins sévères, cependant ce n'est pas forcément le cas, elles sont différentes des formes masculines la fréquence des atteintes extra articulaires y est plus élevée mais les ossifications radiologiques axiales ont une évolution plus lente en général. (35)

En résumé il existe de nombreuses évolutions possibles de la pathologie et la sévérité n'a pas de définition propre pour cette pathologie. Les facteurs qui interviennent dans la sévérité sont mal connus mais certains ont pu être identifiés notamment la survenue d'une coxite précoce. (35)
La coxite est une inflammation de l'articulation de la hanche aussi appelée articulation coxo-fémorale. La douleur inflammatoire provoquée par la coxite atteint la fesse, l'aine ou la cuisse et peut altérer la qualité du sommeil si elle se prolonge la nuit. (45)

2.4. Différences et similitudes entre polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante

La polyarthrite rhumatoïde touche plus de patients, environ 0,3 à 0,5 % de la population par rapport à la spondylarthrite qui affecte 0,15 % de la population environ (46) (47). On retrouve le même type de douleurs et d'inflammation dans les deux pathologies mais leurs caractéristiques sont différentes.

Plus les spondylarthrites sont à un stade avancé, plus elles sont susceptibles d'atteindre les grosses articulations du corps, par exemple celles du genou ou de la hanche comme on peut le retrouver dans les polyarthrites rhumatoïdes. En revanche, la SPA n'atteint que rarement les orteils et les doigts contrairement à la PR. (46)

En plus d'atteindre préférentiellement les grosses articulations, les atteintes articulaires de la SPA se distinguent de celles de la PR par leur asymétrie, l'évolution qui est de façon fréquente résolutive ou récidivante, l'association courante à une atteinte des enthèses voisines, l'atteinte des mains et des pieds sous forme de dactylite appelé également doigt en saucisse qui associe enthésiopathie, périostite et arthrosynovite. (35)

3. Rappel sur l'immunité

3.1. Définitions

L'immunité est l'ensemble des mécanismes biologiques qui permettent à un organisme de reconnaître le soi (ce qui lui appartient) et de le tolérer et de rejeter le non soi (ce qui lui est étranger) comme les agents infectieux, les substances étrangères, ses propres constituants altérés.

La reconnaissance du soi et du non soi est permise par la présence de protéines membranaires encrées dans la membrane cytoplasmique des cellules. Elles assurent la reconnaissance en ayant un ligand spécifique mais aussi une fonction effectrice en délivrant des signaux pouvant inhiber ou activer l'expression de certains gènes. (48)

L'immunité met en jeu des mécanismes de deux natures : non spécifiques et spécifiques. (48)

3.2. Les différentes cellules de l'immunité

Plusieurs types de cellules participent à l'immunité spécifique dont les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigènes (48)

Presque toutes les cellules immunitaires sont issues de cellules souches hématopoïétiques totipotentes présentes dans la moelle osseuse et qui ont la particularité d'être les seules à pouvoir s'auto renouveler. Ces cellules souches vont se différencier pour rejoindre la lignée lymphoïde ou myéloïde sous l'action de différents médiateurs.

3.2.1. Lymphocytes

- Définitions

On retrouve ces lymphocytes dans la lymphe, les organes lymphoïdes et le sang.
Les lymphocytes T proviennent du thymus alors que les lymphocytes B proviennent de la moelle osseuse.

Les lymphocytes B possèdent à leur surface des antigènes BCR (« B cell receptor ») qui sont des immunoglobulines membranaires de type IgM et IgD. Il y a environ 10^5 molécules de BCR par lymphocyte.

En plus de ces BCR, les lymphocytes B ont également des récepteurs CR (« complement receptor ») pour la partie C3 du complément ainsi que des récepteurs destinés au fragment Fc des immunoglobulines G (« RFc IgG »)

Les lymphocytes T ont également un récepteur pour les antigènes à leur surface qui se nomme TCR (« T cell receptor »).

Le récepteur des lymphocytes T contrairement à celui des lymphocytes B qui peut reconnaître des antigènes de parasites, bactéries, cellules etc ne reconnaît que des antigènes protéiques.

A la surface des lymphocytes T, se trouve également la molécule CD3, associée au récepteur TCR qui joue le rôle de module de transduction de signal et la molécule CD2 qui est un facteur d'adhésion.

En fonction de la présence de certaines protéines membranaires spécifiques, sont à distinguer deux types de lymphocytes T : les CD8 et les CD4.

Les lymphocytes CD8 sont produits par la cellule, le premier signal d'activation est la reconnaissance puis le pouvoir cytotoxique du lymphocyte est activé par un second signal. Ils sont également appelés lymphocytes Tc (cytotoxiques)

Les lymphocytes CD4 sont exogènes, ils ont au préalable été endocytés par les cellules présentatrices d'antigènes. Leur rôle est l'activation des cellules immunitaires telles que les lymphocytes B, les lymphocytes Tc et les macrophages. Ce rôle d'activation est à l'origine de leur nom : lymphocytes Th (« helper »)

On distingue d'une part les Th1 (lymphocytes T helper de type 1) qui produisent essentiellement de l'interleukine 2 et de l'interferon γ qui sont impliqués dans l'activation des macrophages et dans les réactions d'hypersensibilité retardées et d'autres part les Th2 (lymphocytes T helper de type 2) qui synthétisent préférentiellement des interleukines 4, 6 , 10 et 13 qui agissent sur les étapes de proliférations et différenciations des lymphocytes B. (49)

D'autres lymphocytes ne sont ni B ni T car ils ne portent aucun de ces marquages. Parmi eux, les cellules NK ou natural killer qui ont un effet cytotoxique direct sur les cellules anormales.

- L’activation des lymphocytes

Elle dépend de la reconnaissance qui a lieu de manière simultanée entre la molécule CMH (complexe majeur d’histocompatibilité) qui appartient à la classe 1 ou 2 et l’antigène. Les molécules CMH de classe 1 avec les peptides endogènes sont reconnus par les lymphocytes Tc tandis que celles de classe 2 avec les peptides exogènes sont quant à eux reconnus par les lymphocytes Th. (48)

Lorsque le lymphocyte est activé, il en découle différentes modifications morphologiques : le lymphoblaste va se diviser donnant naissance aux lymphocytes mémoires et lymphocytes effecteurs avec chacun des propriétés différentes.

Les B effecteurs vont produire des anticorps car ils se seront transformés en plasmocytes alors que les T effecteurs vont fabriquer des cytokines.

Lorsqu’un nouveau contact a lieu avec un antigène, une réponse secondaire a lieu grâce aux lymphocytes mémoires qui vont être activés très rapidement et produire une réponse plus intense, spécifique et rapide que lors de la première rencontre. (48)

3.2.2. Cellules présentatrices d’antigènes.

Les cellules présentatrices d’antigènes ont en commun la capacité d’exprimer les molécules CMH de classe 2, elles peuvent endocyter les antigènes protéiques endogènes puis les découper en peptides et les associer aux molécules CMH. L’ensemble migre en direction de la membrane cytoplasmique et est présenté aux Lymphocytes Th.

Plusieurs types de cellules ont cette capacité, comme les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes B…(48)

3.2.3. Cellules myéloïdes

La lignée myéloïde est à l’origine de plusieurs types de cellules telles que les polynucléaires, les plaquettes et les érythrocytes. (50)

Les polynucléaires neutrophiles sont ceux présents en plus grand nombre, environ 1500 à 8000 par mm^3 de sang, ils ont une durée de vie courte à partir du moment où ils quittent la moelle osseuse et ce sont les premiers à arriver sur le site de l'infection.

Les polynucléaires éosinophiles sont eux présents en plus petite quantité, environ 350 par mm^3 et participent notamment à la défense anti parasitaire.

Les basophiles sont présents au nombre de 20 à 60 par mm3 et ont une durée de vie très courte d'environ 4 jours, ce sont des leucocytes.

Les mastocytes sont particulièrement présents au niveau des tissus en contact direct avec l'environnement comme la peau et les muqueuses. Lorsque les basophiles et les mastocytes se retrouvent activés, ils vont libérer certains médiateurs chimiques dont l'histamine qui seront responsables de la réponse inflammatoire. (50)

3.3. Principales fonctions des cellules immunitaires

Les cellules immunitaires ont trois fonctions principales détaillées ci-dessous.

3.3.1. La phagocytose

La phagocytose est essentiellement réalisée par les phagocytes mononuclés et les neutrophiles même si toutes les cellules myéloïdes sont capables de cette fonction. La phagocytose se déroule en plusieurs étapes : le chimiotactisme vers les antigènes, l'adhérence, l'ingestion où la membrane se déforme en formant des pseudopodes ce qui permettra la formation d'un phagosome.

Pour finir la phase de digestion a lieu, les lysosomes se collent sur le phagosome pour fusionner et un phagolysosome se forme. Les enzymes lysosomiques entrainent la lyse du microorganisme puis les fragments digérés sont rejetés par exocytose. (51) (52)

3.3.2. La présentation des antigènes

Après la digestion des Ag qui ont été capturés, des peptides se retrouvent associés à des molécules HLA-II et des lipides à des molécules CD1 puis les complexes formés par ces associations sont à la surface des cellules immunitaires où ils sont reconnus par des lymphocytes T spécifiques.

3.3.3. Cytotoxicité à médiation cellulaire

La majorité des cellules immunitaires peuvent lyser d'autres cellules en utilisant un de ces trois mécanismes.

- En libérant des molécules de perforine et de granzyme, ce qui nécessite qu'il y ait un contact entre le lymphocyte et la cellule cible. Lorsque les molécules de perforine se retrouvent dans la membrane, elles vont créer des pores par lesquels entrent les granzymes qui vont déclencher l'apoptose de la cellule.
- En activant les récepteurs membranaires d'apoptose dont TNFR (« tumor necrosis factor receptor »).
- En procédant à l'exocytose de composés délétères pour la cellule.

3.4. Les organes acteurs du système immunitaire

3.4.1. Organes lymphoïdes primaires

- Le thymus

Le thymus qui se situe au-dessus du cœur dans le médiastin antérieur fait partie de ce qui est appelé les organes lymphoïdes primaires. Il est composé de deux lobes qui sont eux même divisés en lobules et entourés d'une capsule et chaque lobule a deux zones distinctes, un périphérique nommé cortex et une médullaire où on retrouve les lymphocytes T matures. (48)

Le thymus est le siège d'une sélection des lymphocytes en deux temps. Premièrement, dans le cortex, une sélection « positive » a lieu : seuls les thymocytes capables de reconnaître les molécules du CMH sont sélectionnés, les autres sont éliminés par apoptose. Seulement 5 % des lymphocytes sont conservés lors de cette étape, ceux qui vont reconnaître CMH de classe I deviennent des lymphocytes CD8 comme vu précédemment et ceux qui reconnaissent CMH de classe II CD4+. Ces différents lymphocytes vont ensuite migrer dans la partie des lobules appelée médullaire où aura lieu la seconde sélection.

Cette seconde sélection est dite négative car seront éliminés par apoptose les thymocytes qui vont reconnaître les auto antigènes du soi associés à une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité.

Le thymus va régresser à partir de la puberté mais il ne disparaît jamais entièrement. (48)

- La moelle osseuse

La moelle osseuse est localisée dans les épiphyses (extrémité d'un os long) et dans les os plats. Dans cette moelle se trouvent des cellules souches totipotentes qui sont à l'origine des cellules sanguines telles que les hématies, macrophages, plaquettes, lymphocytes, monocytes mais c'est aussi le siège de la différenciation des lymphocytes B. (50)

3.4.2. Organes lymphoïdes secondaires

- Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont localisés le long des voies lymphatiques. Ils ont une forme arrondie et on les trouve le plus souvent regroupés au niveau des ramifications lymphatiques où ils ont un rôle de filtration de la lymphe lors de son passage pour le retour vers le sang. Une capsule de tissu conjonctif entoure les ganglions qui sont composés de trois régions distinctes : le cortex qu'on retrouve sous la capsule et qui contient des follicules primaires et secondaires remplis de lymphocytes essentiellement du groupe B et de cellules dendritiques ainsi que des préplasmocytes, le pré cortex qui contient principalement des lymphocytes T et la médulla contenant des macrophages. (48) (50)

- La rate

La rate se trouve dans l'hypocondre gauche, elle mesure environ 12 centimètres, pèse aux alentours de 200 grammes et a une fonction d'épuration du sang. Elle a différentes fonctions comme la synthèse des anticorps, la production de lymphocyte B mémoire. Deux régions constituent la rate : la pulpe blanche où a lieu l'activation des lymphocytes et la pulpe rouge où sont éliminés les Ag (antigènes) sanguins ainsi que les érythrocytes sénescents par l'action des macrophages. (50)(48)

3.5. Les différentes molécules du système immunitaire

3.5.1. Molécules qui reconnaissent le non soi

- Lectines

La majorité des lectines sont synthétisées par les hépatocytes, elles sont capables de reconnaître des motifs polysaccharidiques retrouvés de façon courante comme le mannose. Lorsque les lectines se fixent à leur ligand, deux réponses se produisent : l'activation du complément ce qui va entraîner la lyse de ces microorganismes et la phagocytose des composants reconnus par les lectines. Les lectines qui participent à ce mécanisme de phagocytose sont aussi appelées opsonines, et ce phénomène est nommé opsonisation. (50)

- Anticorps

Les anticorps sont composés de deux chaines lourdes et deux chaines légères réunies par des ponts disulfures. Ce sont des immunoglobulines avec une spécificité connue.
Les chaines lourdes et légères sont chacune composées d'un domaine variable situé à l'extrémité N terminale et d'une région constante à l'extrémité C terminale.

Chez l'homme il y a cinq classes d'immunoglobulines nommées IgM, IgG, IgD, IgE et IgA qui ont chacune des propriétés différentes. (48)

- Les IgG représentent environ 75 % des Ig sériques et sont composées de 2 chaînes lourdes avec 4 sous classes dénommées IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Leur demi-vie est de 21 jours et elles participent à l'activation du complément. Les IgG sont caractéristiques de la réponse immunitaire secondaire ainsi que de la mémoire. (53)

- Les IgA représentent au total 10 à 15 % des Ig circulantes. On les retrouve dans les sécrétions exocrines telles que la salive, les larmes, le colostrum ou encore au niveau bronchique et uro-génital. Par leur présence à ces endroits, elles participent à la première ligne de défense de l'organisme contre les bactéries et virus. (53)

- Les IgM représentent 5 à 10 % des Ig sériques. Elles participent également à la réponse primaire mais aussi à l'activation du complément par voie classique et ont un rôle accessoire important en tant qu'Ig sécrétoire.(53)

- Les IgD sont les immunoglobulines les moins connues tant sur le plan fonctionnel que structurel. Elles ne participent pas à l'activation du complément. (53)`

- Les IgE sont celles présentes le plus faiblement dans le sérum, 0,1 mg/L. Leur rôle est surtout dans l'hypersensibilité de type I appelée aussi immédiate (type allergie, anaphylaxie), elles participent à la dégranulation des basophiles et des mastocytes. (53)

    - Macrophages

Le rôle principal des macrophages est la présentation de l'antigène qui se déroule en plusieurs étapes : premièrement il y a une captation des antigènes par le système phagocytaire, cela se fait de façon plus efficace s'ils sont recouverts de facteurs activés du complément ou d'antigènes. La captation des antigènes est aussi assurée par les polynucléaires mais eux dégradent intégralement la substance phagocytée et ne transmettent donc pas de message antigénique aux cellules compétentes. Le macrophage réalise une dégradation incomplète de l'antigène et cet antigène phagocyté va rester sur la membrane plasmique du macrophage où il est exposé aux lymphocytes. (49)

Le lymphocyte va ensuite engager une réponse immunitaire si le macrophage présentant l'antigène est histocompatible. (49)

Les macrophages jouent également un rôle dans la synthèse de facteurs de la coagulation, d'acides gras, de cholestérol et dans la synthèse de certaines fractions du complément. (49)

3.5.2. Molécules d'élimination du non soi

- Défensines

Ces molécules sont synthétisées pour répondre à un danger par les leucocytes et les cellules épithéliales, elles vont créer des pores dans les membranes, attirer d'autres cellules du système immunitaire sur place comme les mastocytes et phagocytes et participer à la limitation de la réponse inflammatoire. (50)

- Système du complément

Le système du complément qui est constitué d'une trentaine de protéines sériques pour la plupart inactives et produites par le foie, est un acteur majeur de l'immunité innée. Ce système est composé d'un ensemble de protéines plasmatiques parmi lesquelles C3 est la plus importante et de 5 protéines membranaires.
Les protéines plasmatiques regroupent 3 unités d'activation, de la voie des lectines, alterne, et classique mais aussi 1 unité effectrice pour la formation de pores dans la membrane de la cellule cible.

La voie classique se met en marche par la présence de certaines immunoglobulines dont les IgM et certaines IgG ou encore certaines lectines.

La voie des lectines débute par la fixation de lectines comme MBL.

La voie alterne quant à elle met en jeu de nombreuses structures polysaccharidiques. (48) (50)

Le complément est particulièrement présent dans le sérum mais on le trouve également dans la lymphe du canal thoracique et dans les exsudats, il n'a cependant pas été détecté dans le lait, l'urine normale, la salive et les larmes. (49)

Les rôles du complément sont variés, il peut lyser de nombreux virus et bactéries gram négatives, dégranuler les basophiles et mastocytes, induire le chimiotactisme des neutrophiles et des monocytes, participer à l'opsonisation vue précédemment et participer à l'élimination de certains complexes immuns.

3.5.3. Les cytokines

Les cytokines jouent un rôle de messager intercellulaire dans l'immunité innée, plusieurs dénominations sont utilisées pour les décrire : interleukines, interférons, facteurs stimulants les colonies (CSF « colony-stimulating factor »), chimiokines et TNF. Elles sont produites, soit par les lymphocytes T pour la quasi majorité ou soit par les macrophages pour celles qui ont des caractéristiques pro-inflammatoires comme par exemple les interleukines 1, 6 et 12 et TNF-alpha.

Leur mode d'action résulte d'une liaison à un ou plusieurs récepteurs spécifiques, ce qui va induire un signal. (50)

3.5.4. Les molécules d'adhésion

Ces molécules ont pour rôle la migration, l'activation et les fonctions effectrices des lymphocytes. Il y a différentes classes de molécules d'adhésions comme les sélectines, les intégrines.

3.6. La perception du non soi

La reconnaissance du non soi s'effectue grâce à la présence de PAMP (« pathogen associated molecular pattern ») qui sont des motifs présents de façon spécifique sur les organismes étrangers ou par les molécules du soi ayant subi des altérations. Ce sont les PRR (« pathogen recognition receptor »), des récepteurs spécifiques qui permettent de reconnaître ces PAMP. (50)

3.7. Mécanismes de la réaction d'inflammation

La réaction d'inflammation est déclenchée lors d'une agression et met en jeu en premier lieu la réponse innée puis ensuite la réponse adaptative. Plusieurs étapes se succèdent lors de cette réaction d'inflammation : la phase vasculaire premièrement suive de la phase cellulaire.

3.7.1. Première phase : la phase vasculaire

Lorsque les cellules vont se retrouver agressées, elles libèrent différents médiateurs parmi lesquels les HSP (« heat shock protein »), des cytokines et des enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire. Ces signaux vont être perçus par les cellules immunitaires telles que les mastocytes, cellules dendritiques et macrophages qui vont exercer une action de phagocytose, mais aussi libérer différents médiateurs tels que TNF-alpha, IL-6, IL-1 et IL-8 aussi appelée CXCL8.

Ces médiateurs vont avoir plusieurs rôles, comme celui d'induire à la surface des cellules endothéliales l'expression de sélectines et de CAM (cell-adhésion molecule ») mais aussi de provoquer une vasodilatation une plus grande perméabilité de la cellule par la libération de bradykinine, leucotriène et histamine. (54)(50)

Cette plus grande perméabilité de l'endothélium permet à plusieurs molécules qui ont une action antimicrobienne d'agir, ce sont les lectines qui vont activer le système du complément et l'opsonisation, la transferrine et lactoferrine qui vont inhiber la croissance des microbes et séquestrer le fer provenant du site infecté. (54)(50)

3.7.2. La phase cellulaire

Cette phase également appelée diapédèse, consiste au recrutement des leucocytes sanguins et se déroule en plusieurs étapes. Les médiateurs de l'inflammation vont exprimer des selectines P et E qui attirent les leucocytes, ceux-ci vont rouler sur l'endothélium et ainsi se lier à des chimiokines. Les leucocytes migrent ensuite vers le lieu de l'infection. (54)(50)

3.7.3. Symptômes et conséquence de la réponse inflammatoire

Plusieurs symptômes témoignent du début de la réaction inflammatoire, en particulier chaleur, gonflement et rougeur localement dus à la phase vasculaire. Une douleur locale due à certains médiateurs comme la prostaglandine ou la bradykinine peut également être observée ainsi que de la fièvre qui participe à la lutte pour l'inflammation en accélérant la production de leucocytes et en améliorant la mobilité des neutrophiles.

La réparation tissulaire a lieu après la réaction inflammatoire et résulte d'un rétrocontrôle négatif par les médiateurs de l'inflammation, d'une synthèse des médiateurs anti inflammatoires comme Il-3 IL-4 et IL-10 et l'activation des cellules qui participent à la reconstitution des tissus comme les kératinocytes qui participent à la reconstruction de l'épithélium, les fibroblastes pour la reconstitution de la matrice extra cellulaire et les cellules endothéliales pour l'angiogenèse. (54)(50)

3.8. Reconnaissance des antigènes

Par définition, un antigène est une substance étrangère à l'organisme qui peut déclencher une réponse immunitaire visant à l'éliminer. Les antigènes peuvent être classés en deux catégories : les thymo-dépendants et thymo indépendants selon si l'intervention des lymphocytes T est nécessaire ou non à la réponse immunitaire en leur présence. Un virus exprime environ 20 à 100 antigènes différents et une bactérie 200 à 2000. (54)(50)

Les antigènes sont le plus souvent des protéines, mais les lipides et polysaccharides peuvent également constituer des antigènes et leurs tailles varient entre 1 kDa pour les plus petits jusqu'à environ 100 kDa pour les plus efficaces d'entre eux.

Le terme immunogène désigne les antigènes capables d'induire une réponse adaptative par eux même. Le caractère immunogène d'un antigène dépend de plusieurs paramètres, la quantité d'antigènes qui doit être ni trop faible ni trop élevée, la solubilité qui réduit cette capacité d'immunogénicité et l'hétérogénéité qui l'accroit (par exemple avec une tyrosine ajoutée à un polymère constitué de glu-lys, l'immunogénicité est augmentée de 2 à 4 fois). (54)(50)

3.8.1. Notion d'épitope

La région de l'antigène qui est reconnue par l'anticorps se nomme épitope. L'épitope est une petite région constituée de 5 ou 6 sucres ou 9 à 25 acides aminés selon la nature de l'antigène et on peut retrouver plusieurs formes d'épitopes, séquentiel c'est à dire continu ou conformationnel où deux séquences distinctes mais rapprochées dans l'espace sont présentes. (50)

3.8.2. Les molécules HLA et CD1 : molécules de présentation des antigènes

Nous avons vu que certains Ag peuvent être reconnus directement, d'autres appelés thymo-dépendants sont maturés en épitope et associés à certaines molécules spécifiques avant d'être présentés aux lymphocytes T par certaines molécules appelées molécules de présentation des antigènes dont les principales sont les molécules HLA et CD1.

Presque toutes les cellules nucléées expriment les molécules HLA 1, à l'exception des cellules germinales, des os, neurones, et du cartilage et tous les types cellulaires expriment jusqu'à 6 molécules HLA-I différentes qui sont renouvelées toutes les 6 heures.

La différence entre les molécule HLA 1 et 2, en plus de leurs structures est qu'il est plus rare de retrouver les cellules HLA 2 dans l'organisme, elles concernent principalement les lymphocytes T activés et les cellules présentatrices d'antigènes. (50)

Les molécules CD1 ont une structure qui ressemble aux HLA 1 et elles sont exprimées principalement par les CPA même si d'autres cellules peuvent les exprimer également comme les cellules interdigitées ou les thymocytes corticaux. Il existe 5 isoformes de CD1 nommées CD1 A, B, C, D, E. (50)

3.9. La réponse adaptative

Cette réponse se déroule principalement dans les tissus lymphoïdes secondaires, la rate et les ganglions lymphatiques. Une réponse rapide peut débuter au niveau des tissus infectés grâce aux lymphocytes mémoires.

Lors d'une première réponse immunitaire, certains lymphocytes activés dont la proportion est d'environ cinq pourcents vont se différencier en cellule mémoire avec une longue durée de vie selon deux mécanismes de différenciation : la différenciation linéaire (des lymphocytes effecteurs qui ne reçoivent plus de stimulation par les antigènes) ou la différenciation modérée, plus rare (lorsque les lymphocytes se différencient sans passer par une phase effectrice). (54)(50)

Il existe deux types de lymphocytes T mémoire : les Tem qui proviennent de la mémoire effectrice et les T cm de la mémoire centrale. Il y a également des lymphocytes B mémoire.

Les lymphocytes mémoire ont des récepteurs de forte affinité avec l'antigène et vont se différencier en cellule effectrice s'il y a une nouvelle stimulation par le même antigène.
Lors de la réponse secondaire on observe même une production d'anticorps 10 à 100 fois supérieure à celle de la réponse primaire. (54)(50)

3.10. Quelques notions et précisions utiles pour la suite

Le gène HLA B27 entraine chez les personnes porteuses de ce gène un risque plus élevé de développer différentes pathologies telles que les spondylarthrites, polyarthrite rhumatoïde ou encore des MICI. Les personnes porteuses de ce gène doivent être suivies par un rhumatologue. (55)

A la surface des leucocytes (communément appelés globules blancs), on retrouve plusieurs protéines de différents types qui se nomment HLA. Ces protéines vont participer à la caractérisation de l'individu. (56)

Pour comprendre ceci, on peut comparer aux protéines présentes sur les globules rouges telles que A, B, O ou rhésus qui permettent également de différencier les individus. (57)

La présence de ce gène HLA B27 ne suffit pas à lui seul à développer la pathologie, elle est responsable de la part héréditaire de la maladie pour un tiers environ, des études ont démontré que les spondylarthrites sont des pathologies multigéniques. De plus, comme nous allons le développer par la suite, d'autres facteurs tels que les facteurs environnementaux entrent également en jeu. (56)

4. L’influence du microbiote dans les pathologies articulaires

Des animaux dépourvus de microbiote (appelés alors sans germes ou axéniques) ont déjà été élevés à l’aide d’isolateurs (enceintes stériles). L’étude de ces animaux a permis de démontrer l’influence du microbiote intestinal sur son hôte. Le système immunitaire des souris axéniques est alors immature et il est observé une hypoplasie des plaques de Peyer, un nombre réduit de lymphocytes intraépithéliaux, une production de cytokine ainsi qu’une concentration d’immunoglobuline sérique réduite.

Ces anomalies peuvent être réparées en plusieurs semaines en inoculant aux souris axéniques un microbiote de souris saines. (2)

4.1. Microbiote oral, pathologies articulaires inflammatoires et parodontites

La périodontite également appelée parodontite, est une inflammation du parodonte, le tissu qui soutient les dents et qui comprend la gencive l’os, le cément, le ligament alvéo-dentaire et des éléments nerveux ou sanguins. Cette pathologie survient généralement en cas d’affaiblissement des défenses immunitaires de l’organisme et est d’origine bactérienne. Elle débute souvent par une inflammation de la gencive appelée gingivite qui va s’étendre de façon progressive vers le tissu osseux et former des sortes de poches infectées localisées entre la gencive et la dent. L’inflammation des gencives peut être provoquée par la plaque dentaire formée par un film de bactéries. Il existe plusieurs formes de parodontite, la chronique qui va évoluer lentement et sur plusieurs années ou la parodontite agressive qui débute généralement avant 30 ans et a une évolution plus rapide. Une absence de traitement adapté peut conduire à une destruction de l’os, un déchaussement voire une perte de la ou les dents. (58)

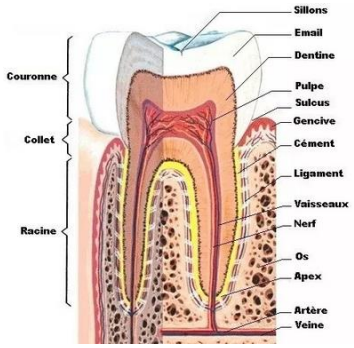


Figure 18 : Anatomie des dents (source : Hauteville).
Le parodonte comporte la gencive, l’os, le cément et le ligament alvéo-dentaire.

Il est suspecté depuis longtemps l'existence d'une corrélation entre le microbiote oral et la polyarthrite rhumatoïde car les malades ont une plus grande fréquence de périodontite sévère que les sujets sains. Au début du XXème siècle, on arrachait les dents des malades pour soigner la polyarthrite rhumatoïde selon la théorie de l'hygiène buccale.

Cette relation a été confirmée par des travaux moléculaires. En effet, on constate la présence dans le liquide synovial de sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde de pathobiontes gingivaux tels que *Porphyromonas nigrescens*, *Porphyromonas gingibalis*…Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïdes ont souvent des titres élevés d'anticorps circulants dirigés contre ces mêmes pathobiontes gingivaux. *P.gingivalis* a la propriété de produire une peptidylarginine qui peut citrulliner des peptines endogènes, or dans 80 % des cas de polyarthrite rhumatoïde on retrouve justement des anticorps dirigés contre des peptides citrullinés. (11)

Le rôle des périondontites dans les PR est aujourd'hui bien connu elles pourraient avoir également une influence dans la survenue des SPA. Une étude qui a été réalisée sur 48 patients atteints de SPA ainsi que 48 patients sains a montré une corrélation entre une périodontite et la survenue de SPA. (59) Une étude tawainaise portant sur 6942 patients a retrouvé cette même association. Et c'est également le cas pour une autre étude cas témoin concernant 51 patients. (39)

La périodontite pourrait donc constituer une porte d'entrée à des germes bactériens et favoriser le développement d'une SPA ou d'une PR particulièrement chez les individus génétiquement prédisposés à ces pathologies. (39)

4.2. Dysbiose et immunité

Des études plus récentes se sont penchées sur les relations entre le microbiote intestinal et la polyarthrite rhumatoïde et ont montré des anomalies chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Le microbiote dépend de son hôte comme l'hôte dépend de son microbiote qui est spécifique et adapté à lui. Dans un microbiote sain, chaque élément est en symbiose avec les autres qui le composent. Les dysbioses sont des anomalies de la composition du microbiote et il en existe trois types différents : un manque de certains micro-organismes bénéfiques, un excès de pathobionte, une perte de la structure de l'écosystème. (11)

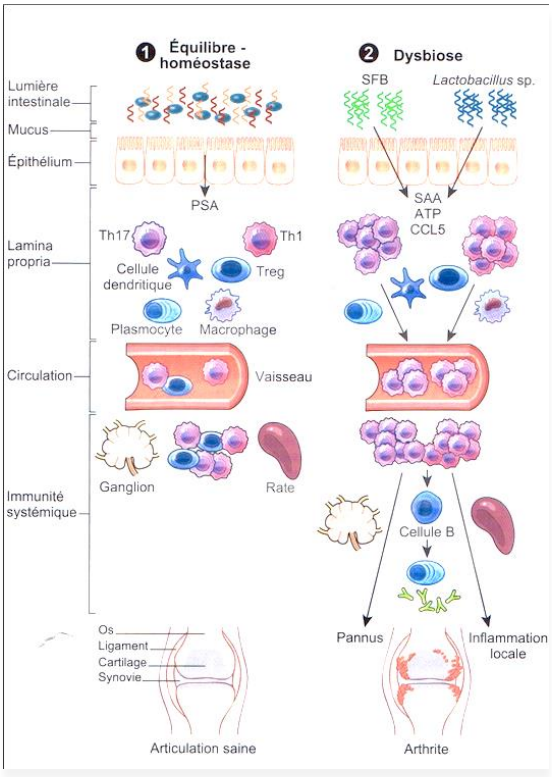


Figure 19 : Mécanismes lors de l'homéostasie comparée à la dysbiose (source : Marteau, 2017).
PSA : polysaccharide, CCL5 : chémokine (C-C motif ligand 5), ATP : adénosine triphosphate, SAA : protéine sérique amyloïde A, SFB : bactérie filamenteuse segmentée, Th : lymphocyte auxiliaire, Treg : lymphocyte T régulateur.

Les modifications liées à la dysbiose entrainent un pannus (épaississement de la membrane synoviale) et une inflammation locale.

Des études réalisées sur des souris axéniques ont montré le lien entre dysbiose et arthrite. Un effet protecteur des entérobactéries telles que *E. coli* et *Bacteroides* et un effet aggravant des bacilles gram positifs telles que *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* a été souligné. (60)

Des tests ont également été réalisés chez des souris déficientes pour l'IL-1-RA, celles-ci ne développaient plus d'arthrite si elles étaient élevées en milieu stérile, en revanche en les recolonisant avec lactobacillus une arthrite sévère s'est développée dépendant des Th17 et de TLR4 (« toll like receptor ») (61) (62).

Ces différentes données montrent que des modifications de la composition du microbiote participent et peuvent à elles seules suffire à déclencher une arthrite. (61)

L'implication des dysbioses qui se caractérisent par une diminution de la diversité du microbiote et la disparition de certaines familles de bactéries commensales sur les pathologies inflammatoires est de mieux en mieux connue.

Un dialogue a lieu à chaque instant entre le GALT (« gut associated lymphoid tissue ») : le système immunitaire du tube digestif et les bactéries commensales présentent dans le tube digestif. Le développement du GALT dépend de la colonisation par des bactéries de l'intestin au moment des premiers jours de la vie. (39)

Deux hypothèses peuvent être discutées quant à la responsabilité des dysbioses dans les pathologies inflammatoires articulaires. Soit la dysbiose va provoquer un excès en lymphocytes TCD4 et Th17 qui vont migrer vers les articulations, soit elle favorise la migration de certaines bactéries à travers la muqueuse digestive puis la translocation de ces bactéries vers les foyers articulaires comme c'est le cas dans les arthrites réactionnelles. (39)

Spondyloarthrites

Environ deux tiers des patients atteints de SPA souffrent également d'une inflammation intestinale infraclinique (63), de plus de nombreux exemples d'arthrites réactionnelles qui sont apparues après une infection intestinale notamment à S*almonella, Shigella, Yersinia* ou encore *Campylobacter* chez des patients avec une prédisposition à ce type de pathologie sont parlant et montrent l'existence d'un lien entre le microbiote intestinal et le développement de SPA. (53)

Certains tests ont été réalisés sur des souris ayant une surexpression de HLA-B27 avec une exposition à des entérobactéries, ces souris ont développé des SPA après cette exposition (64). A l'inverse, il a été montré que l'expression de HLA-B27 chez la souris conditionne la composition de leur microbiote intestinal et de certains médiateurs de l'inflammation. (65)

Une des hypothèses pour expliquer ce phénomène est celle de la présentation d'un peptide arthritogénique qui serait favorisée par la présence de HLA-B27, mais aucun peptide précis n'a été mis en évidence aujourd'hui. (25)

Polyarthrite rhumatoïde

En 1995 la forte fréquence d'altérations de la flore intestinale chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avait déjà été mise en évidence par une équipe suédoise. (66) Cette étude avait également montré que les patients avec une dysbiose avaient une forme de pathologie plus active.

Grâce aux nouvelles techniques de séquençage d'ADN, Scher *et al* ont pu comparer l'ADN fécal de 44 patients avec une PR au stade débutant à de l'ADN fécal de patient sain. Il en est ressorti que les patients avec une PR précoce avaient une prédominance de *Prevotella copri* au niveau de leur microbiote intestinal, au détriment des espèces *Bacterioides* en quantité nettement inférieure par rapport aux sujets sains. (67)

D'autres études ont été menées chez l'animal sur des souris avec une arthrite et il a été démontré que la greffe d'un microbiote PR riche en *Prevotella copri* a induit chez ces souris une PR avec une réponse des lymphocytes T17 importante. (25)

Les chercheurs Pianta *et al* ont mis en évidence une réponse immune contre *P.copri* médiée par les cellules de type Th1 pour 42 % des sujets avec une PR au stade débutant. En comparaison, cette réponse est exceptionnelle chez les sujets sains, de plus elle ne concerne spécifiquement que la PR et n'est pas retrouvée dans les autres maladies inflammatoires et ne concerne pas les autres bactéries composant la flore digestive. (25)

Deux sous-groupes ont été distingués lors de cette conclusion, le premier avec une réponse Th17 et des IgA dirigées contre le peptide Pc-p127 de *P.copri* ou encore contre le micro-organisme entier et avec la présence d'ACPA (« anti-citrullinated protein antibodies ») et l'autre groupe avec une réponse Th1 et des anticorps IgG dirigées contre *P.copri.* Les résultats de ces études pourraient indiquer que la PR serait favorisée par un microbiote abondant en *P.copri*.

Une étude est actuellement en cours en Suisse sur la prévalence de *P.copri* chez des patients atteints de PR pour déterminer son éventuel rôle de cause à effet sur le développement d'une PR. L'hypothèse d'un mimétisme moléculaire entre ces germes et des auto-antigènes a été proposée. (25)

Différentes hypothèses existent donc dans l'implication des dysbioses dans la PR. Celles-ci sont représentées sur la figure 20. L'association de facteurs génétiques et environnementaux, en particulier la prédominance de *P.copri* peut entrainer une dysbiose qui va provoquer une altération de la muqueuse et une inflammation locale, cela stimule Th17 au détriment de Treg. La perte de tolérance en résultant aurait pour conséquence une réponse immune adaptative qui serait à l'origine de la PR. (25)

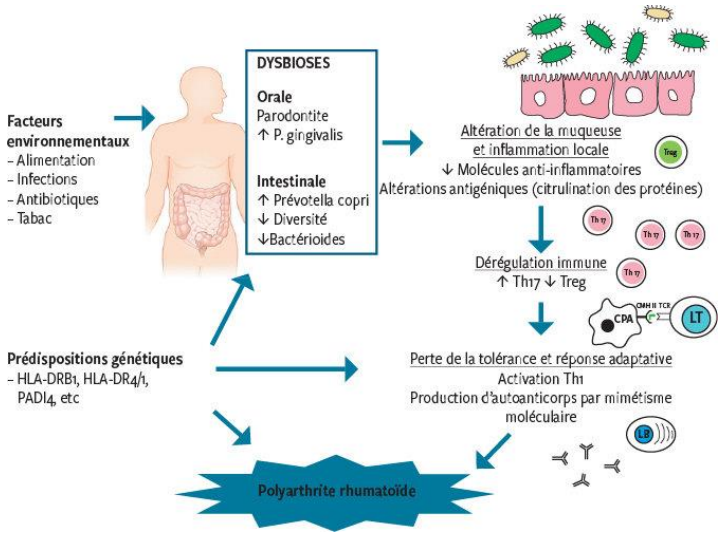


Figure 20 : Implication des dysbioses dans la PR (source : Jarlborg et al 2018).
Th : lymphocyte T helper, T reg : lymphocyte T régulateur, LT : lymphocyte T, LB : lymphocyte B
HLA : « human leucokocyte antigen ».

4.3. Interaction du microbiote avec le système immunitaire

- Immunité innée

L'immunité innée constitue la première ligne de défense de l'organisme contre les éléments pathogènes. Les cellules épithéliales de l'intestin sont équipées de nombreux PPR (« pattern recognition receptor ») parmi lesquels on trouve TLR (« toll like receptor ») et NLR (« NOD like receptor ») qui reconnaissent des motifs microbiens et permettent de détecter les pathogènes. (68).

La présence de motifs microbiens va activer les TLR et NLR et entrainer la production de mucus, peptides antimicrobiens, IL-18 et chémokines. Certains métabolites dérivés du microbiote tel que les AGCC (acides gras à courte chaine) (acétate, butyrate, et propionate) qui proviennent de la fermentation colique des glucides peuvent également moduler la réponse immunitaire en renforçant la barrière intestinale. (61)

Le microbiote participe également au développement correct des cellules de l'immunité innée, en effet, la maturation des PNN (polynucléaires neutrophiles) et le nombre de PNB (polynucléaires basophiles) sont modulés par le microbiote via l'activation des TLR.

Des études ont également prouvé que les macrophages chez la souris axénique étaient altérés en l'absence de production d'AGCC. L'inverse se produit également, les récepteurs de l'immunité innée participent à la régulation du microbiote et on observe ainsi une dysbiose chez certains modèles animaux déficients en récepteurs NOD2 (« nucleotide oligomerization domain»), NLRP6 et NLR5. Par exemple, une déficience en récepteur TLR5 entraine l'apparition de colite inflammatoire chez la souris (61)

- Immunité adaptative

La muqueuse de l'intestin constitue un lieu propice à la présence de lymphocytes T, B, IgA qui cohabitent pour maintenir et renforcer la barrière intestinale. Les IgA présents dans la muqueuse intestinale sont sécrétés par des plasmocytes. Leur rôle est de fixer et d'agglutiner les antigènes microbiens dans la lumière intestinale pour les maintenir à distance des récepteurs de l'épithélium et éviter ainsi une stimulation antigénique trop importante. Ces IgA s'adaptent à la composition du microbiote et au modifications qui pourraient survenir dans le régime alimentaire. (69)

La réponse des IgA dépend en grande partie des lymphocytes Th17 qui à eux seuls représentent 30 à 40 % de la population de lymphocytes T CD4, ces Th17 participent et ont un rôle indispensable dans la lutte contre les infections bactériennes, mais ils jouent également un rôle dans les pathologies inflammatoires comme les arthrites. Différents facteurs environnementaux et particulièrement les régimes alimentaires associés à une prédisposition génétique pourraient influer sur la différenciation de lymphocytes T CD4 naïfs en Th17 pathogéniques ou en Treg. (69)
Par exemple, les *Bifidobacterium* activent les lymphocytes Treg, et ces Treg disparaissent chez les souris axéniques, ce qui montre leur lien avec la présence d'un microbiote.

Au contraire, les acides gras à longue chaine comme l'acide palmitique induisent la différenciation des CD4 en Th17 alors que les AGCC vont induire la différenciation en Treg. Le sel va lui aussi augmenter les risques de maladies auto immunes et la présence de Th17 dans la lamina propria. (69)

4.4. Lien entre polyarthrite rhumatoïde et infection

La place des agents infectieux dans le déclanchement des polyarthrites rhumatoïdes est étudiée depuis le 19ème siècle environ, mais rien n'a été démontré avec sureté pour l'instant. Plusieurs hypothèses ont été avancées.

Les bactéries issues du tractus digestif auraient un rôle direct dans les phénomènes de citrullination. La citrulline provient de la transformation par l'enzyme PAD (peptidylarginine deiminase) de l'arginine. Dans les années 2000, il a été montré que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avaient plus souvent des parodontites et souvent plus sévères, de plus *Porphyromonas gingivalis* l'agent principal impliqué dans les parodontites possède une PAD. Des protéines citrullinées ont également été retrouvées dans le parodonte de patients souffrant de parodontites et il a été mis en évidence une relation entre la présence élevée d'anticorps anti-CCP et la parodontite chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde comme développé dans une partie précédente.

Dans une étude récente, il a été mis en évidence la présence *de P.gingivalis* en grande quantité dans la flore buccale et de *Prevotella* dans la flore digestive des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Ces deux familles expriment une peptidylarginine deiminase. (70)

Une autre hypothèse repose sur la part de la flore bactérienne intestinale dans la rupture de la tolérance. Dans certaines études, il a été démontré que les animaux élevés en milieux stériles et donc axéniques ont un système immunitaire immature. Des expériences ont été menées sur des souris avec des flores contenant uniquement des bactéries filamentaires qui sont pro inflammatoires, ces souris ont développé un excès en lymphocytes TCD4 et Th17 et ont plus de chance de développer de l'arthrite, d'autres avec une flore intestinale composée uniquement de *Bacteroides fragilis* ont eu une surreprésentation des lymphocytes T régulateurs ou Treg et une plus grande résistance à l'arthrite. Ces expériences ont montré qu'une dysbiose peut favoriser l'apparition d'une polyarthrite. (70)

Une troisième hypothèse résulte du fait qu'il y a de l'ADN de différents micro-organismes et en particulier *P.gingivalis* dans le tissu synovial et le sang circulant des patients polyarthritiques. Cette présence de débris bactériens ou de germes dans les articulations pourrait être liée au déclenchement de l'arthrite.

Ces trois hypothèses, représentées sur la figure 21, ne s'opposent pas et pourraient avoir un rôle dans les phases pré cliniques ou cliniques. Les bactéries des flores orales et digestives pourraient avoir un rôle dans la phase pré-clinique et surtout l'apparition des anticorps anti-CCP qui peut avoir lieu quelques années avant l'apparition de la maladie et la translocation de bactéries vers les articulations un rôle dans la phase clinique. Quoi qu'il en soit, si ces hypothèses sont prouvées, elles pourraient permettre le développement de nouvelles approches thérapeutiques telles que la modulation du microbiote par l'apport de probiotiques ou en utilisant des antibiotiques par exemple. (70)

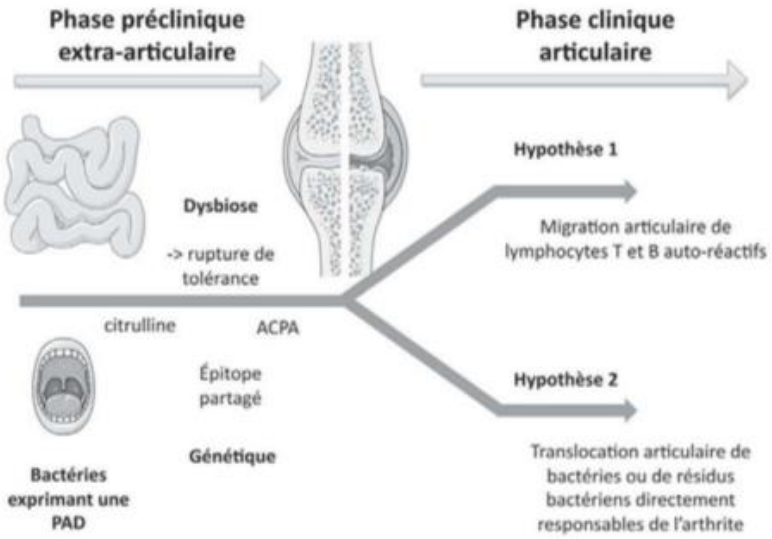


Figure 21 : Illustration des différentes hypothèses du rôle des agents infectieux dans la PR (source : Schaeverbeke, 2011).

ACPA : anticorps anti-peptides citrullinés, PAD : peptidyl artiginine déiminase.

4.5. Influence de l'alimentation sur les rhumatismes inflammatoires

Des études épidémiologiques et interventionnelles suggèrent depuis plusieurs années déjà une relation entre l'alimentation et les rhumatismes inflammatoires et le rôle des micronutriments sur l'immunité à travers la modulation du microbiote. (71)

L'intestin constitue une des barrières entre l'environnement et les cellules du corps. La barrière intestinale qui assure cette fonction et ainsi le trafic de substances provenant de l'extérieur vers l'intérieur de l'organisme reste sous le contrôle étroit du système immunitaire. Le régime alimentaire pourrait jouer un rôle dans la pathogénèse des maladies chroniques mais également moduler la prédisposition aux maladies inflammatoires chroniques. (71)

La plupart des études qui ont été réalisées sur la relation entre la nutrition et les rhumatismes inflammatoires se sont intéressées plus précisément à la polyarthrite rhumatoïde. Certaines études par exemple ont montré que la polyarthrite rhumatoïde était plus fréquente et plus sévère dans la région nord de l'Europe et ont mis en cause différents facteurs dont la plus grande consommation dans le sud de l'Europe de poisson, huile d'olive ainsi que de légumes (appelé aussi régime méditerranéen) (71)

Les études se sont penchées au cours des années sur différents éléments de notre alimentation et leur relation avec les rhumatismes inflammatoires

- L'alcool

Des études scandinaves suivies d'études américaines ont montré qu'une consommation modérée d'alcool pourrait réduire le risque de polyarthrite rhumatoïde par rapport aux sujets qui ne consomment jamais d'alcool.

- Le poisson

D'autres études ont montré que la consommation de poissons gras riches en oméga-3 était associée à une plus faible probabilité de développer une polyarthrite rhumatoïde avec par exemple une prévalence faible de cette pathologie chez les Inuits forts consommateurs de ces poissons.

Une étude américaine a par la suite montré la diminution du risque de développer une polyarthrite rhumatoïde pour une consommation de poisson deux fois par semaine par rapport aux personnes ne consommant du poisson qu'une fois par semaine. (71)

- Les fruits et légumes

Des études dans l'IWHS (« Iowa women's health study ») ont montré la plus faible probabilité de développer une polyarthrite rhumatoïde chez les consommateurs de fruits et légumes.

Cette association a été particulièrement retrouvée chez les consommateurs d'oranges et de légumes crucifères en particulier les brocolis mais l'étude a conclu a des associations non significatives et de même pour une autre étude par la suite.

- La viande rouge

Dans l'étude de cohorte EPIC (« European prospective investigation of cancer ») Norfolk portant sur 25 630 personnes, une incidence plus élevée de polyarthrite rhumatoïde chez les consommateurs de viande rouge a été évoquée mais cette corrélation n'a pas été retrouvée dans la NHS (« national health service »).

- Autre

Une étude portant sur 403 personnes n'a pas trouvé de lien entre la consommation de sel et le développement des polyarthrites rhumatoïde. Mais si cette consommation en sel est liée à une consommation de tabac le risque de développer cette pathologie augmenterait.
La NHS site également un surrisque de développer une polyarthrite rhumatoïde en particulier pour les femmes de plus de 55 ans lié à la consommation régulière de sodas sucrés.

- Études de certains régimes et effets sur la polyarthrite rhumatoïde

Avant les années 2000, plusieurs études ont été réalisées sur l'impact de certains régimes spécifiques sur la polyarthrite rhumatoïde, la plus récente de ces études datant de 2003. Des régimes de supplémentation ainsi que des régimes d'élimination ont été testés. (71)

Lors de l'essai Kjeldsen-Kragh, les patients débutaient après 10 jours de jeûnes soit un régime végétalien en réintroduisant de façon progressive des aliments et les supprimant à nouveau si aggravation, soit reprenaient leur régime normal pendant 3,5 mois. Ces études ont montré une amélioration pour quelques patients mais n'ont pas permis de conclure pour un effet bénéfique pour tout le groupe.

Un autre essai d'élimination des produits laitiers a permis à 13 des 25 patients du groupe de ressentir une amélioration.

D'autres régimes de supplémentation cette fois ont été testés, comme la place des acides gras essentiels de type oméga 3 chez des patients avec une polyarthrite rhumatoïde diagnostiquée récemment. Les patients recevaient soit 5,5 grammes par jour d'omega 3 ou 0,4g/j considéré comme placebo, le groupe recevant 5,5 grammes a eu une plus grande probabilité de rémission et un risque d'échec thérapeutique réduit par rapport à l'autre groupe. (71)

4.6. Régime alimentaire et polyarthrite rhumatoïde

Nous avons vu précédemment le rôle fondamental du microbiote intestinal dans la régulation des fonctions métaboliques. La colonisation de notre organisme par ces bactéries présentes en nombre considérable doit être faite dans un contrôle fin de leur reconnaissance par le système immunitaire pour permettre une relation symbiotique entre l'hôte et son microbiote intestinal. Des anomalies dans la composition du microbiote, appelées aussi dysbioses, peuvent être à l'origine de l'apparition de plusieurs pathologies. (11)

Ces pathologies peuvent être diverses et variées, si certaines sont peu étonnantes de par leur localisation digestive telles que les MICI ou le syndrome de l'intestin irritable, d'autres paraissent moins évidentes comme l'obésité, les maladies cardiovasculaires, les cancers, la maladie de Parkinson, le diabète ou encore les rhumatismes inflammatoires dont il est question dans cette thèse. (61)

Le microbiote a des fonctions métaboliques et interagit avec les substrats alimentaires qui n'ont pas été digérés par l'intestin grêle. (11) Ainsi, les glucides fermentescibles présents dans les fruits, céréales et légumes sont transformés en AGCC qui sont sources d'énergie et possèdent des propriétés anti inflammatoires par leur action renforçante de l'épithélium intestinal et stimulante des Treg présents dans la muqueuse intestinale. Différentes études ont montré des liens entre la composition du microbiote et le régime alimentaire, des tests ont été par exemple réalisés sur des souris axéniques avec une partie des souris recevant un régime riche en protéines végétales et en lactosérum chez lesquelles le microbiote s'est développé avec une plus grande diversité avec des espèces productrices d'AGCC alors que l'autre partie des souris qui a reçu un régime riche en protéines végétales a vu son microbiote augmenter la production de TMAO (trimethylamine N-oxyde) proathérogènes.

Le régime occidental souvent riche en protéines animales et AG (acides gras) saturés et pauvre en fibres contribue à la réduction de la diversité du microbiote intestinal, de plus ce régime riche en matières grasses entraine une augmentation du genre *Bacteroides* et un appauvrissement du genre *Bifidobacteria.* (72)

Deux enquêtes ont été réalisées sur les pratiques alimentaires des patients atteints de PR et ont révélé que 20 % des patients interrogés ont déjà testé un régime pour améliorer leurs symptômes. Dans la majeure partie des cas, ces patients ont essayé d'exclure les laitages et le gluten de leur alimentation (principe du régime dit de Seignalet, cité par 22 patients). Il est difficile de tirer des conclusions de ces études étant donné le faible effectif, l'absence de placebo et l'exclusion en même temps de plusieurs aliments chez ces patients. Les patients vus en consultation de rhumatologie ayant répondu au questionnaire alimentaire étaient 150 avec une moyenne d'âge de 63 ans. La moitié des patients ayant suivi un régime alimentaire ont remarqué une amélioration de leur état de santé mais ce régime était toujours effectué en association avec d'autres traitements de la PR. (73)

Les acides gras insaturés diminueraient le risque pour les patients de développer une polyarthrite rhumatoïde et amélioreraient la rémission, toujours en association avec des traitements classiques de cette pathologie, même s'il n'a pas été montré de diminution de l'incidence des PR chez les personnes suivant un régime méditerranéen. (61)

4.7. Perspectives : possibilité de moduler le microbiote ?

L'étude ces dernières années du microbiote a ouvert des nouvelles perspectives thérapeutiques mais il faut rester prudent et se demander si les dysbioses au niveau intestinal qu'on peut observer chez les patients ayant une pathologie inflammatoire sont une cause de ces pathologies ou une simple adaptation de l'organisme au terrain inflammatoire déjà présent.

Dans un futur proche, quand les liens de causalité auront été établis avec certitude, il pourrait être envisagé des approches de modifications du microbiote par un apport de probiotiques ou directement par transfert de microbiote. Une alimentation ciblée pourrait également être proposée. (61) Comme nous l'avons vu auparavant, le microbiote des patients atteints de pathologies articulaires inflammatoires présente des modifications par rapport aux patients non atteints, notamment une diminution de la diversité de population microbienne ainsi qu'une baisse de la fréquence des firmicutes qui sont connues pour leurs propriétés immunorégulatrices. La question peut se poser : s'il était possible de corriger ces anomalies, l'immunité de ces patients pourrait-elle être améliorée. (28)

Une restauration partielle du microbiote intestinal après l'initiation de traitement de fond antirhumatismaux dans le cadre de PR ou encore le fait que l'équilibre du microbiote soit corrélé aux réponses aux traitements ce qui permettrait de prédire la réponse au méthotrexate ont été étudié par les équipes de Zhang *et al.* Ces résultats suggèrent qu'une modification du microbiote pourrait être bénéfique dans les pathologies articulaires inflammatoires. (25)

Nous allons voir dans la partie qui suit quels sont les moyens actuels de modulation du microbiote intestinal.

4.7.1. Transfert de microbiote intestinal à des fins thérapeutiques en France et législation

Actuellement, la transplantation de microbiote fécal (TMF) est utilisée en traitement de dernier recours dans les infections sévères récidivantes à Clostridium difficile et est étudié au cours d'essais cliniques mondiaux dans d'autres indications notamment les MICI, le syndrome de l'intestin irritable et les syndromes métaboliques, les maladies auto-immunes (74)

Dans certains cas, le microbiote intestinal d'un individu se trouve déséquilibré et voit sa composition se modifier et diminuer en diversité, c'est la dysbiose. La transplantation de microbiote fécale consiste à introduire des selles d'un donneur dit sain dans le tube digestif du patient receveur dans le but de rééquilibrer sa flore intestinale. (75)

Étant dépourvu de statut juridique propre, le microbiote fécal est pour l'instant en France considéré comme un médicament comme il répond à la définition du code de la Santé publique en étant utilisé à des visées curatives à l'égard de maladies humaines. La préparation de ce microbiote fécal relève de la responsabilité d'une PUI (pharmacie à usage intérieur) d'un établissement de santé. (74)

En pratique, la réalisation d'une TMF est une procédure complexe qui se déroule en plusieurs étapes. Tout d'abord, l'indication de la TMF doit être validée, ensuite le donneur est sélectionné puis ses selles sont préparées. Après cela, le mode d'administration est défini, une préparation colique réalisée et enfin l'administration en elle-même a lieu. (76)

A l'origine, des selles fraiches étaient utilisées et ré administrées dans un délai court de moins de 6 heures, ce qui était à l'origine de beaucoup de contraintes d'organisation. Depuis, se sont de selles congelées avec un cryoprotecteur qui sont le plus souvent utilisées pour faciliter la procédure. (76) Il n'y a pas de modalités de préparations standardisées, les étapes et le protocole de fabrication relèvent de la responsabilité de la PUI et doivent être décrits dans le dossier déposé à l'ANSM pour l'autorisation d'essai clinique dans le cas où des essais sont réalisés. (75)

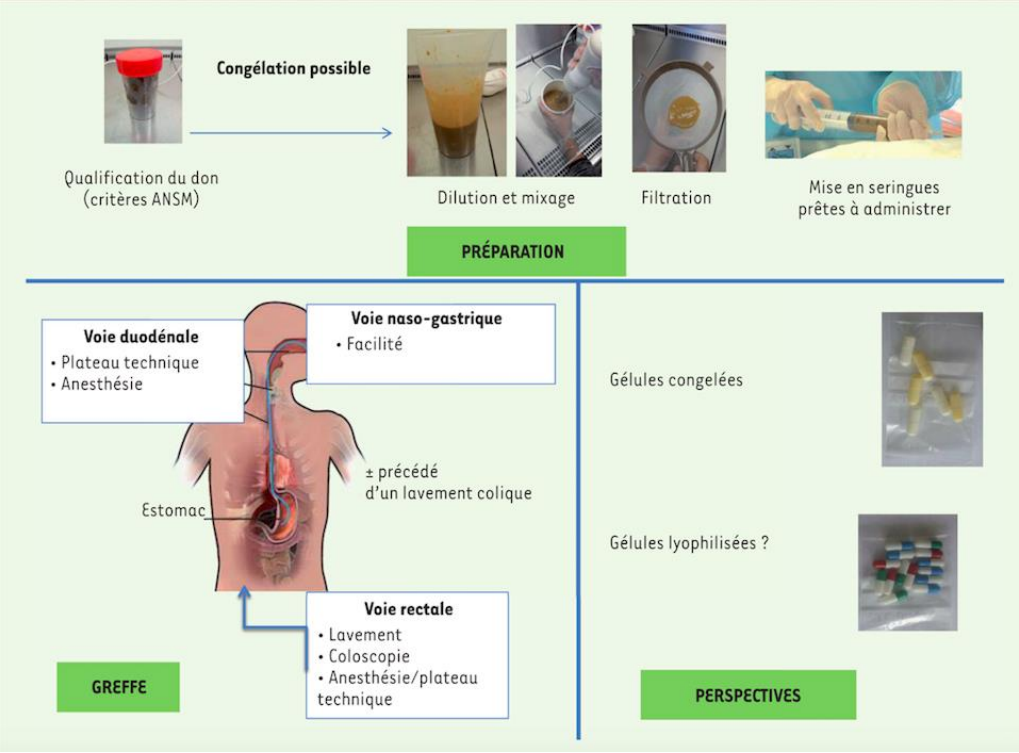


Figure 22 : Schéma de la transplantation fécale (source : ANSM, 2014).

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé.

La figure 22 représente les étapes de la TMF, après la préparation comportant plusieurs étapes dont dilution, mixage et filtration, la greffe peut être réalisée par différentes voies : nasogastrique, duodénale ou rectale.

Afin de choisir les donneurs, des questionnaires sont réalisés pour limiter les risques infectieux. Un premier questionnaire de présélection a lieu suivi de tests de dépistage. Ensuite le don a lieu, suivi d'un questionnaire de sélection et seulement après, la transplantation.

INFORMATIONS	CRITERES DE NON INCLUSION ABSOLUE	CRITERES DE NON INCLUSION « RELATIVE » (à justifier)
Co-morbidités	▪ Donneur avec une **pathologie chronique connue** ▪ Antécédent de **fièvre typhoïde** ▪ Troubles digestifs (diarrhée aiguë ou chronique) dans les 3 mois précédant le don	Donneurs avec antécédents familiaux : - MICI (lien de parenté) - maladies auto-immunes (lien de parenté) - cancer colique (lien de parenté et âge d'apparition)
Traitement médicamenteux	Donneur suivant un **traitement curatif au long cours**	Donneur traité par anti-infectieux au cours des 3 mois précédant le don[3]
Voyages	▪ **Séjour en zone intertropicale** au cours des 3 mois précédant le don ▪ Résidence de plusieurs années en zone intertropicale ▪ **Hospitalisations à l'étranger** de plus de 24h dans les 12 derniers mois (y compris membres de l'entourage du donneur)[1]	
Âge	Donneur mineur[2]	Donneur âgé (>65 ans)[4]
Statut pondéral	Non limitant mais	Donneur avec IMC>30[5]

Figure 23 : Questionnaire de sélection (source : ASNM, 2014).

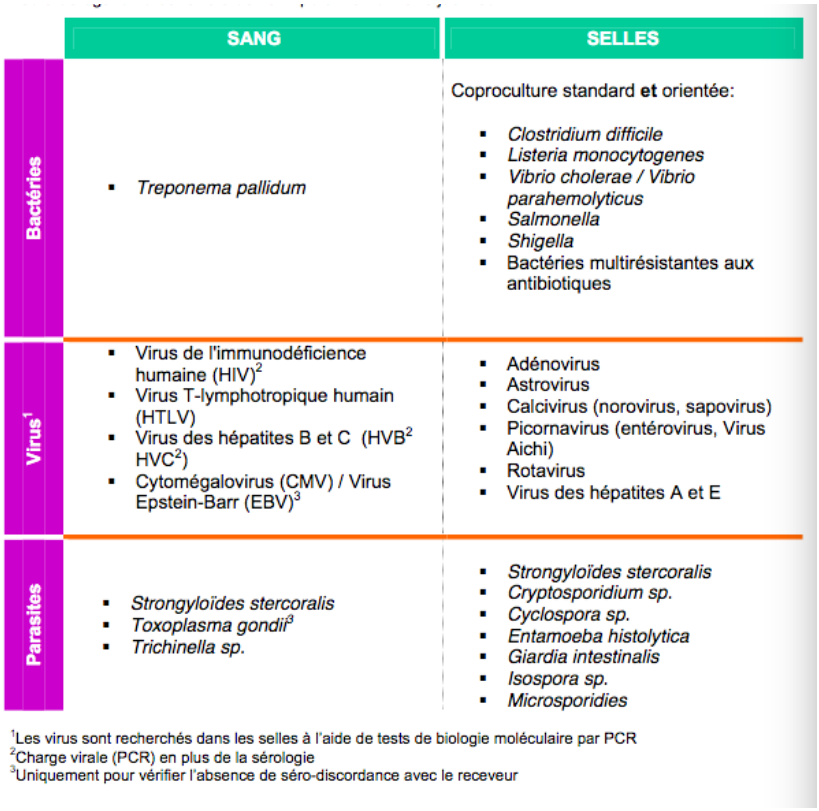
Ce questionnaire permet de choisir les donneurs de microbiote fécal en limitant les risques infectieux.

Le questionnaire de sélection, dont les informations sont détaillées sur la figure 23, a pour but de déterminer si des évènements se sont produits depuis la visite de présélection la semaine précédente.

Parmi les critères de non inclusion, on a un épisode de diarrhée (par définition plus de 3 selles molles par jour) chez le donneur ou chez un membre de son entourage mais également des situations à risque de contamination comme un voyage à l'étranger, un contact avec du sang humain, un comportement sexuel à risque, présence de lésions anales (pour limiter le risque de transmission des virus type herpes et papillomavirus).

D'autres critères doivent faire l'objet d'une appréciation individuelle, c'est le cas pour une consultation médicale récente pour laquelle le motif sera demandé, les maladies contractées et la prise de médicaments. (75)

De plus, des tests de dépistage doivent impérativement être réalisés chez le donneur. Une liste a été établie et est représentée en figure 24.



	SANG	SELLES
Bactéries	▪ *Treponema pallidum*	Coproculture standard **et** orientée: ▪ *Clostridium difficile* ▪ *Listeria monocytogenes* ▪ *Vibrio cholerae / Vibrio parahemolyticus* ▪ *Salmonella* ▪ *Shigella* ▪ Bactéries multirésistantes aux antibiotiques
Virus[1]	▪ Virus de l'immunodéficience humaine (HIV)[2] ▪ Virus T-lymphotropique humain (HTLV) ▪ Virus des hépatites B et C (HVB[2] HVC[2]) ▪ Cytomégalovirus (CMV) / Virus Epstein-Barr (EBV)[3]	▪ Adénovirus ▪ Astrovirus ▪ Calcivirus (norovirus, sapovirus) ▪ Picornavirus (entérovirus, Virus Aichi) ▪ Rotavirus ▪ Virus des hépatites A et E
Parasites	▪ *Strongyloïdes stercoralis* ▪ *Toxoplasma gondii*[3] ▪ *Trichinella sp.*	▪ *Strongyloïdes stercoralis* ▪ *Cryptosporidium sp.* ▪ *Cyclospora sp.* ▪ *Entamoeba histolytica* ▪ *Giardia intestinalis* ▪ *Isospora sp.* ▪ *Microsporidies*

[1]Les virus sont recherchés dans les selles à l'aide de tests de biologie moléculaire par PCR
[2]Charge virale (PCR) en plus de la sérologie
[3]Uniquement pour vérifier l'absence de séro-discordance avec le receveur

Figure 24 : Liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs (source : ASNM, 2014).
Ces dépistages permettent de limiter les risques pour le receveur.

Pour le receveur, les effets indésirables (EI) qui ont été observés après une TMF sont rares et souvent modérés. Parmi eux on retrouve des EI digestifs de type diarrhée chez environ 75 pourcents des patients ou une douleur abdominale pour 50 pourcents dans les heures suivant la transplantation. Les EI graves sont rares, des bactériémies causées par des endobactéries, des perforations intestinales, un cas mortel de pneumopathie par aspiration et un cas d'œdème aigu du poumon ont toutefois été rapportés. (77)

Les EI possibles à long terme sont moins connus. Théoriquement, la transmission d'agents qui ne seraient pas encore connus et pourraient provoquer une pathologie quelques années après reste possible ou on pourrait avoir une augmentation du risque de développer une pathologie dans laquelle le microbiote joue un rôle. Toutefois, le microbiote endogène a une capacité de résiliance importante sous l'action de divers facteurs alimentaires et génétiques et le microbiote après une TMF va donc dériver après quelques semaines pour atteindre un état qui n'est pas totalement le même que celui du donneur ni celui du receveur avant la transplantation. (11)

Pour l'instant la seule indication pour la TMF est l'infection récidivante à *C.difficile.* En dehors de cette indication, elle ne peut être réalisée que dans le cadre d'essais cliniques encadrés et déclarés à l'ANSM. Dans l'avenir, il est probable que la TMF ne se révèle n'être qu'une étape dans la recherche et le développement de nouveaux traitements issus du microbiote et il est possible que l'indentification de microbiote souche ou de certains composés microbiens avec des propriétés particulières pourraient servir à des fins thérapeutiques ciblées. (11)

4.7.2. Probiotiques

Selon l'OMS, les probiotiques sont des bactéries vivantes qui, lorsqu'elles sont consommées régulièrement et en quantité suffisantes, exercent un effet potentiellement bénéfique sur la santé. Les probiotiques auraient la propriété de modifier la flore intestinale en améliorant son équilibre à long terme et la rendant plus résistante contre les agressions. (78)

Sur le marché différents produits contenant des probiotiques sont présents. Pour en citer quelques-uns, Ultralevure® biocodex qui a le statut de médicament, Bion 3® merck, Biogaia® pediact, Lactibiane® pileje, Actimel ® danone, qui ont des statuts de compléments alimentaires. Certains de ces produits contiennent une seule souche et d'autres en contiennent plusieurs. Parmi les souches retrouvées dans ces compléments, *Lactobacillus, Bifidobacterium* et *Saccharomyces* sont les principales.

La survie de ces probiotiques ingérés lors des différentes étapes de la digestion et passant par l'estomac au pH de 1,5-2 peut se poser. (79) Des études ont été réalisées pour prédire la survie des probiotiques *in vivo* ainsi que leur adhérence à l'épithélium. Elles ont mesuré par exemple la survie de différentes souches dans des milieu acides ou en présence d'enzymes pancréatiques. (80)

La survie de ces différents micro-organismes est différente pour une même espèce et même parfois pour une même souche. Certaines souches de lactobacilles telles que *Acidophilus, Rhamnosus, Reuteri, Salivarius, Casei, johnsoni* et *Plantarum* ont par exemple une meilleure survie dans le tractus digestif supérieur. (81)

Des essais ont montré par exemple que *Bifidobacterium* et *L. plantarum* avaient des pourcentages de survie dans les selles respectivement de 30 à 25 pourcents. (11) Après l'arrêt de consommation de ces souches, les études ont constaté que leur cinétique d'élimination était identique à celles des marqueurs inertes.

La possibilité de colonisation durable de l'écosystème digestif a longtemps été considérée comme irréalisable mais certaines études ont démontré que des souches de bactéries lactiques ou encore *E.Coli* pouvaient coloniser chez certains sujets la lumière intestinale et/ou la muqueuse. (82)

La tolérance et la sécurité d'emploi des traitements par probiotiques sont excellentes, le développement de nouveaux médicaments probiotiques passe chaque fois par l'évaluation des effets indésirables et les souches probiotiques sont choisies parmi des espèces non pathogènes ce qui fait que le risque d'infection est si bas. (11) Des cas d'infections lors de l'administration de probiotiques ou de levures dans des conditions particulières ont toutefois eu lieu chez des patients portant des cathéters pour les cas de septicémie ou chez des patients présentant des anomalies valvulaires pour les endocardites. (83) Aucun cas d'aggravation de pathologie auto-immune n'a à ce jour été rapporté. (11)

Beaucoup d'essais cliniques ont été réalisés sur l'effet des probiotiques sur des indications précises. (11)

Des études ont été réalisées sur l'effet des probiotiques pour lutter contre les diarrhées consécutives à la prise d'antibiotiques. Il a été montré que *Saccharomyces boulardii* réduisait le risque de diarrhée de moitié environ et que d'autres souches comme *Lactobacillus acidophilus* ou *casei* ont également une efficacité dans cette indication. (84) (85)

Il y a également eu des études sur l'utilisation des probiotiques dans le cadre de gastro-entérites dans les pays industrialisés. Les preuves d'efficacité n'ont été obtenues qu'avec certains produits seulement. L' ESPGHAN « European society for pediatric gastroenterology hepatology » et l'ESPID « Nutrition/European Society for Pediatric Infectious diseases » considèrent qu'un niveau de preuve suffisant a été obtenu pour trois probiotique et parmi eux l'efficacité est considérée comme démontrée pour *L.rhamnosus GG* et *S.boulardii* et non démontrée pour *L.reuteri* (11)

D'autres essais ont été réalisés sur l'utilisation de probiotiques dans le cadre de syndrome de l'intestin irritable. B.lactis contenu dans les produits laitiers fermentés a amélioré les symptômes d'inconfort intestinal. Sur 538 femmes qui ont participé à l'étude, 53 % ont présenté une amélioration. On peut également citer la souche B.infantis qui a également eu des effets démontrés.

Enfin, d'autres essais cliniques ont également été développés dans des domaines variés notamment les MICI. Jusqu'à aujourd'hui, les résultats sont négatifs dans la maladie de Crohn et faiblement positifs dans la RCH pour certaines souches. (11)

En ce qui concerne les pathologies articulaires inflammatoires, une étude a été réalisée en 2013 sur une supplémentation en probiotiques de la souche *L.casei,* les conclusions ont été une diminution des marqueurs inflammatoires chez les patients. La prise de probiotiques chez les patients atteints de ce type de pathologie pourrait donc être prometteuse. (86)

Des tests sur l'apport de probiotiques ont été réalisés avec une étude randomisée qui comparait l'apport de *lactobacillus casei* pour une part des patients atteints de PR contre des placebos pour l'autre part. Une amélioration du DAS28 et du profil cytokinique ont été observés mais pas le profil lipidique ni le stress oxydant. Le DAS 28 est un critère de mesure de l'activité de la PR qui tient compte de la douleur du patient, du nombre de synovites sur les 28 sites articulaires de référence, de la vitesse de sédimentation et d'une appréciation du patient sur une échelle analogue visuelle. (87) (61)

Saccharomyces boulardii

La plupart des probiotiques sont des bactéries, c'est le cas par exemple pour *Lactobacillus* et *bifidobacterium*, cependant il y a également un micro-organisme non bactérien qui est aussi classé dans la catégorie des probiotiques et il s'agit de *Saccharomyces boulardii* qui est une levure. Cette levure est prescrite chez l'adulte ainsi que l'enfant dans les préventions et traitements des diarrhées. Les cibles d'action de *S. boulardii* sont la muqueuse du tube digestif et le microbiote digestif.

Des études ont montré que *S boulardii* n'avait pas d'effets sur le microbiote des sujets sains mais uniquement un effet sur le microbiote des sujets avec une dysbiose associée à différentes pathologies. (11)

Par exemple, après un traitement antibiotique le microbiote des souris a été étudié et une altération a été observée, au niveau de la population bactérienne on remarque une augmentation d'*enterobacteriaceae* et *bacteroides* et après administration de *S.boulardii* on constate un retour rapide à la normale. De même cela a été testé chez l'homme où une administration de *S.boulardii* dans le cadre d'une antibiothérapie atténue les variations du microbiote dues à l'antibiothérapie. (11)

Au niveau de la tolérance de *S.boulardii,* on peut noter que dans des conditions normales d'utilisation c'est un médicament bien toléré. Cependant, plus d'une centaine de cas de fongémies chez des patients porteurs d'un cathéter veineux central ont été rapporté, c'est pourquoi ce médicament est contre indiqué chez ces patients mais également chez les patients immunodéficients. (11)

Il existe des formes en gélule à 50 mg ou 200 mg réservées aux enfants de plus de 6 ans et adultes à la posologie de 2 gélules de 50 mg matin et soir ou une gélule à 200 mg par jour.

Des sachets dosés à 100 mg existent également pour les adultes et enfants de plus de deux ans, un sachet matin et soir. (88)

5. Applications possibles à l'officine et rôle du pharmacien dans le conseil

Le pharmacien d'officine est en contact chaque jour avec des patients souffrant de différentes pathologies dont la PR et la SPA qui touchent chacune environ 0,3% de la population française (47). Les pharmaciens d'officine et leurs collaborateurs sont des acteurs importants de santé publique de par leur nombre, 21510 officines à ce jour en France et leur répartition qui permet de couvrir l'ensemble du territoire. (89)

Nous avons vu précédemment que les pathologies rhumatismales inflammatoires peuvent avoir des causes héréditaires qui sont alors malheureusement inévitables mais aussi des causes environnementales qui elles, sont modifiables.

Nous allons nous intéresser dans ce chapitre aux conseils hygiéno-diététiques que les pharmaciens peuvent donner à leur patient souffrant de ces pathologies au comptoir ainsi qu'aux conseils de prévention de ces pathologies.

5.1. Réduction du risque cardiovasculaire, alimentation

Les patients atteints de PR voient leur risque cardiovasculaire augmenter du fait de plusieurs facteurs : l'utilisation de cortisone et d'AINS et l'inflammation chronique. Il est important d'avoir une surveillance accrue chez ces patients mais aussi d'adopter un régime alimentaire adapté, plutôt de type méditerranéen et de contrôler le poids, de limiter la consommation d'alcool et d'éviter la sédentarité. (90)

Le régime méditerranéen permet entre autres une perte de poids, une baisse du taux de cholestérol sanguin et repose sur plusieurs principes. La base de ce modèle alimentaire est la consommation de végétaux qui sont une source naturelle de vitamines et minéraux. Ces fruits et légumes doivent être choisis préférentiellement frais et de saison.

Concernant les lipides, c'est l'huile d'olive qui est utilisée comme principale source.

Pour l'apport de protéines, il est préférable de privilégier plus de poissons et surtout saumons, maquereaux sardines qui sont naturellement riches en oméga 3 et des viandes blanches (volaille) et de limiter la consommation de viandes rouges et de charcuteries riches en graisses saturées. De plus, il est important de limiter les produits sucrés transformés et d'avoir une consommation modérée d'alcool en privilégiant le vin rouge. (91)

Les nouvelles règles en matière de consommation d'alcool sont maximum deux verres par jour et pas tous les jours. Au cours d'une semaine, plusieurs jours sans consommer d'alcool sont recommandés, pas plus de deux verres les jours de consommation et pas plus de dix verres standards dans une semaine. Un verre standard contient en dose d'alcool 10 grammes d'alcool pur quel que soit la catégorie de boisson (c'est pour cela que les tailles de verres diffèrent.) (92)

Ces recommandations sont valables pour les hommes et les femmes exception faite de la femme enceinte pour qui il est recommandé de s'abstenir de consommer de l'alcool pendant toute la grossesse. (93)

Ce régime repose également sur la consommation de produits céréaliers complets, d'ail, épices et aromates, sur un apport calorique raisonnable soit environ 1800 à 2500 calories en fonction de l'activité physique de chacun. (94)

Un apport calcique suffisant est également nécessaire ainsi qu'1,5 litre d'eau par jour, il est également conseillé d'éviter de consommer trop de café et de manger peu salé en cas de traitement corticoïdes par voir orale. (26)

En cas d'obésité, un régime hypocalorique est recommandé et peut s'avérer utile surtout en cas d'atteinte des membres inférieurs. (26)

Certains aliments sont déconseillés aux patients atteints de pathologies articulaires inflammatoires, ceux qui peuvent favoriser l'inflammation chronique et déclencher chez certaines personnes des réponses immunitaires disproportionnées de la part de l'organisme. C'est le cas par exemple pour les aliments riches en oméga 6 qui en trop grande quantité peuvent favoriser l'inflammation. Les huiles riches en oméga-6 sont les huiles de pépins de raisin, de soja, de tournesol, de carthame, de maïs et de germe de blé. L'huile de colza et l'huile d'olive de première pression à froid sont à privilégier. Les viandes rouges sont quant à elles une source d'acide arachidonique qui peut faire augmenter l'inflammation ainsi que des graisses saturées qui elles aussi peuvent augmenter l'inflammation, c'est pourquoi il est conseillé de limiter leur consommation. (85)

5.2. Activité physique

5.2.1. En général

La réduction du risque cardio vasculaire et le maintien en bonne santé de façon générale passent également par la pratique d'une activité physique et la limitation de la sédentarité. Pour les adultes de 18 à 64 ans, l'OMS recommande au cours d'une semaine la pratique de 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée ou au moins 75 minutes d'activité avec une endurance d'intensité soutenue ou encore une combinaison des deux. Les activités devraient être pratiquées pour des périodes d'au moins 10 minutes. (95)

Pour encore plus de bénéfices sur le plan de la santé, les durées peuvent être doublées et on peut recommander 300 minutes d'activité d'intensité modérée ou 150 d'intensité soutenue par semaine. Enfin, deux jours par semaine, des exercices dans le but de renforcer les principaux groupes musculaires devraient être réalisés. (95)

Pour les personnes âgées de plus de 65 ans, les recommandations sont les mêmes au niveau de la durée mais, les personnes qui ont leurs mobilités réduites devraient effectuer une activité physique plutôt pour améliorer l'équilibre et prévenir les chutes 3 fois par semaine. Quand pour des raisons de santé les personnes âgées ne peuvent pas pratiquer la quantité d'activité recommandée, il leur est conseillé d'être aussi actives physiquement que ce que leur état de santé le permet. Ces activités sont par exemple les loisirs, tâches ménagères, la marche… (95)

5.2.2. Plus spécifiquement dans les pathologies articulaires inflammatoires

Chez les patients atteints de polyarthrite ou SPA, le sport n'est pas contre indiqué, au contraire, il faut juste adapter les activités. Lors des périodes inflammatoires, il est recommandé d'éviter de faire trop travailler les articulations touchées mais les patients peuvent sans problèmes aller marcher si les poignets et épaules sont touchées par exemple. (96)

Les activités conseillées sont la marche, la natation ou encore le vélo car elles sollicitent les articulations de manière douce. Il est conseillé pour le patient de discuter avec son médecin traitant ou rhumatologue avant de démarrer une nouvelle activité physique pour effectuer un bilan avant. (96)

La pratique d'une activité physique adaptée pour les patients atteints de pathologies articulaires inflammatoires a plusieurs bénéfices pour leur santé. Tout d'abord, elle permet des renforcer les muscles entourant les articulations ce qui permet d'aider à préserver la mobilité articulaire. Elle permet également de diminuer les risques cardiovasculaires et la fatigue.

5.3. Rééducation

Plusieurs mesures de rééducations permettent d'améliorer le confort de vie des patients. Tout d'abord, comme vu précédemment il est nécessaire de choisir une activité physique adaptée et un sport adapté. Des exercices d'auto entretien réalisés chaque jour ainsi que certains exercices spécifiques qui pourront être enseignés par un kinésithérapeute ayant de bonnes connaissances de cette pathologie peuvent également être pratiqués. (26)

En plus de ces exercices, il est important également d'aménager des périodes de repos au cours de la journée. Il est possible de porter des attelles et des semelles plantaires réalisées sur mesure pour plus de confort.

Dans la vie de tous les jours, le patient peut aménager son habitat si besoin (poignées de porte par exemple) et utiliser des aides techniques telles que des outils pour compenser une déficience. (26)

5.4. Réduction du risque d'ostéoporose au cours de la PR

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette osseux où on retrouve associées une diminution de la densité osseuse et une modification de la micro architecture osseuse. L'os, pour conserver sa solidité est reconstruit en permanence par le biais des ostéoclastes qui permettent de détruire l'os ancien et des ostéoblastes qui fabriquent le nouveau. Jusqu'à l'âge de 45 ans la résorption et la formation osseuse sont équilibrées mais avec le vieillissement on a une diminution de la masse osseuse qui apparaît. Les femmes sont plus touchées par l'ostéoporose, le sexe féminin est un des principaux facteurs favorisants de cette pathologie mais également l'âge, la ménopause, une prédisposition génétique, l'absence d'activité physique, un IMC inférieur à 19, une carence en calcium ou en vitamine D, une consommation excessive en tabac et alcool… (97)

Le risque d'ostéoporose est augmenté au cours des PR à cause de la diminution de l'activité physique due aux douleurs, l'inflammation chronique et l'utilisation de cortisone à long terme.

Pour une réduction du risque d'ostéoporose, il faut un apport en calcium journalier suffisant chez la femme ménopausée. On estime que cet apport doit être de 1,5 grammes quotidiennement. Les aliments riches en calciums sont certains poissons comme la truite, des légumes et fruits comme les épinards et amandes mais également l'eau minérale telle que l'Hépar et Contrex qui en sont particulièrement riches. Une supplémentation est également possible. (90)

5.5. Conseils concernant les traitements.

Il est important de rappeler aux patients de ne pas modifier leurs traitements sans avis médical et d'éviter l'automédication. En cas d'oubli d'une dose de médicament, ne pas doubler celle-ci mais demander conseil au médecin ou au pharmacien. (26)

Même si l'état de santé est bon, il est important d'effectuer correctement les suivis et bilans sanguins. En effet, plusieurs traitements de ces pathologies nécessitent un suivi rapproché. C'est le cas par exemple pour le méthotrexate qui nécessite une surveillance de la NFS, plaquettes, transaminases et créatinémie tous les mois. Les anti TNF alpha nécessitent également une surveillance de la NFS et des plaquettes chaque mois. (26)

Les traitements par corticoïdes au long cours ne doivent pas être arrêtés brutalement, l'hydroxychloroquine nécessite un suivi oculaire tous les six mois voire tous les ans… (26)

Certains médicaments telles que les antalgiques notamment peuvent entrainer une baisse de l'attention, il est donc nécessaire de rappeler aux patients d'être prudents en cas de conduite de véhicules.

5.6. Prévention des risques infectieux

Les risques infectieux sont accrus chez les patients sous traitements corticoïdes et immunomodulateurs. Pour limiter ces risques, une hygiène de vie rigoureuse est nécessaire. Cela comprend entre autre des soins dentaires réguliers, une consultation médicale en cas de fièvre ou de plaie ne guérissant pas, une bonne désinfection des plaies et un soin des pieds effectué par un professionnel (pédicure-podologue) (26)

5.7. Hygiène dentaire

Comme nous l'avons vu précédemment, les parodontites pourraient constituer une porte d'entrée à des germes bactériens et favoriser le développement d'une SPA ou d'une PR particulièrement chez les individus génétiquement prédisposés à ces pathologies. (59)

C'est pourquoi il est nécessaire de rappeler aux patients l'importance d'une bonne santé bucco-dentaire et les quelques règles simples.

Entre autres, il est recommandé de réduire la quantité de sucre consommée et d'avoir un régime alimentaire équilibré, de réduire la consommation d'alcool et de tabac. (98)

Une bonne hygiène bucco-dentaire passe également par un brossage efficace des dents qui se décompose en plusieurs étapes :

- Placer la brosse à dents sur la jonction entre la dent et la gencive de telle sorte qu'elle forme un angle de 45 degré avec les dents.
- Faire des mouvements en rouleau de la gencive vers la dent, ces mouvements seront faits 2 ou 3 fois par groupe de deux dents. Toutes les faces des dents doivent être nettoyées de cette façon. Pour la face côté langue des incisives avant, la brosse peut être placée verticalement pour plus de facilité.
- Brosser les faces du dessus des dents en faisant des mouvements de l'arrière vers l'avant, une dizaine de mouvements sont nécessaires.
- Ne pas oublier de brosser la langue également. (99)

Pour finir, il est recommandé de changer de brosse à dents tous les trois mois environ (voire plus tôt en fonction de l'usure) (100) et de consulter son dentiste pour un contrôle une fois par an. (101)

5.8. Tabac

Nous avons vu précédemment l'influence du tabac sur l'activité de la PR et SPA. Il est donc intéressant dans le cadre de ces pathologies, mais également pour la santé globale du patient et de son entourage d'encourager les fumeurs à arrêter le tabac.

Pour cela, les patients peuvent utiliser des substituts nicotiniques qui vont augmenter leur chance de réussite de 50 % à 70%.

Ces substituts peuvent être proposés en vente libre mais également prescrits par les médecins, sage-femme, chirurgiens-dentistes, masseurs- kinésithérapeutes et bénéficient depuis le 1er janvier 2019 d'une prise en charge à 65 % par l'assurance maladie pour ceux qui sont inscrits à la liste des produits remboursable (avant un forfait de 150 euros par an était proposé). (102)

Le test de Fagerström permet d'évaluer la dépendance au tabac et peut être réalisé au comptoir. Les patients dont les tests auront révélé une dépendance au tabac pourront se voir proposé des substituts nicotiniques sous plusieurs formes, les patchs, gommes à mâcher ou pastilles. Une cigarette consommée correspond à environ 1 mg de nicotine. Les traitements de substitution durent environ 3 mois voire plus si le patient en ressent le besoin. (103)

Conclusion

L'organisme humain héberge toute sorte de microorganismes : bactéries, archées, levures. Ces microorganismes sont regroupés sous le terme de microbiote, ils participent à diverses fonctions physiologiques et ils peuvent se retrouver à plusieurs endroits de notre corps comme la bouche (microbiote bucco-dentaire), les organes génitaux (microbiote vaginal), ou encore le plus connu le microbiote intestinal présenta dans l'intestin.

Le microbiote intestinal est donc l'ensemble des microorganismes qui vivent au sein du tractus gastro-intestinal en symbiose avec leur hôte. Les bactéries constituent la plus grande partie de ce microbiote intestinal.

L'apparition des techniques d'analyses à bas et haut débit de séquençage de gènes a permis de compléter les données acquises sur le microbiote par culture et d'augmenter considérablement le nombre d'espèces connues du microbiote mais aussi les fonctions de celui-ci. Le microbiote intestinal a plusieurs rôles importants tels que : un rôle métabolique, un effet barrière et un rôle dans la défense immunitaire de l'organisme. Le microbiote varie aux deux extrémités de la vie, avant l'âge de 3 ans et en vieillissant mais est stable et en équilibre à l'âge adulte. Toutefois, cet équilibre peut être remis en question par divers facteurs tels que l'alimentation, notre mode de vie ou des perturbations extérieures, le microbiote se retrouve alors en déséquilibre, c'est le phénomène de dysbiose.

Les pathologies articulaires inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite touchent en France 0,4 à 1 % de la population, le lien entre les agents infectieux et le déclenchement de ces pathologies est étudié depuis le 19 ème siècle. Différentes hypothèses sur ce lien ont été envisagées comme le rôle des parodontites, le rôle des dysbioses et la présence de débris bactériens dans les articulations.

D'autres études ont été réalisées sur les façon de moduler le microbiote, par l'alimentation, les probiotiques ou encore le transfert de microbiote.

Dans un futur proche, si les relations entre dysbioses et polyarthrite sont confirmées et établies avec certitude, il faudra se demander si une correction du microbiote des patients atteints de pathologies articulaires inflammatoires pourrait permettre une amélioration voire un traitement de ces pathologies. Ces approches pourraient constituer de nouvelles pistes de thérapeutiques pour ces pathologies, même si à ce jour rien n'a encore été établi.

Références bibliographiques

1. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. Rev Médecine Interne. 2016 ; 37(6) : 418-23.

2. Gérard P. Le microbiote intestinal : composition et fonctions. Phytothérapie. 2011 ; 9(2) : 72-5.

3. Cloquet J-G. Manuel d'anatomie descriptive du corps humain. Les organes de la digestion et des sécrétions, Embryotomie. Tome V. Paris : LPariente ; 1999. 263 p.

4. Gregersen H. Biomechanics of the Gastrointestinal Tract: New Perspectives in Motility Research and Diagnostics. London: Springer-Verlag; 2003. xv+268.

5. Bourjat Pierre. Appareil digestif. Paris : Médecine sciences publications-Lavoisier ; 2010. viii+259.

6. Hallouët Pascal. Méga mémo IFSI : tout le programme semestre par semestre de l'étudiant. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2016. 1664p

7. Poitras P. L'appareil digestif : des sciences fondamentales à la clinique. 2ème édition. Montréal : Les Presses de l'Université de Montréal ; 2016. 423 p.

8. Burcelin R, Zitvogel L, Fond G, Sokol H. Microbiote intestinal (flore intestinale). Inserm [Internet]. [Cité le 17 juillet 2019].
Disponible sur : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale

9. Rambaud J-C, Buts J-P, Corthier G. Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestives. Montrouge : J. Libbey Eurotext ; 2004. 263p

10. La Scola B. Nouvelle technique d'étude du microbiote : la culturomique. Rev Francoph Lab. 2015 ; 2015(469) : 83-7.

11. Marteau P, Doré J. Le microbiote intestinal : un organe à part entière. Montrouge : John Libbey Eurotext ; 2017. xi+338.

12. Enders G. Le charme discret de l'intestin : tout sur un organe mal aimé. Nouvelle édition augmentée. Arles : Actes Sud ; 2017. 375 p.

13. Gell DA. Structure and function of haemoglobins. Blood Cells Mol Dis. 2018; 70: 13-42.

14. 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. Gastroenterologie Clinique Et Biologique. 2007 ; 31 : 533-42.

15. OMS (Organisme mondial de la santé). Allaitement [Internet]. [Cité le 24 janvier 2019]. Disponible sur : http://www.who.int/topics/breastfeeding/fr/

16. Gras-Le Guen C, Launay E, Caillon J. Microbiote intestinal et antibiothérapie périnatale. Revue Francophone des Laboratoires. 2015 ; 2015(470) :39–42.

17. European society of neurogastronterology and motility. Alimentation et Microbiote : l'influence de l'alimentation sur le microbiote. [Internet]. [Cité le 15 septembre 2019]. Disponible sur : https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/microbiote-instestinal/alimentation-et-microbiote/

18. Gerard P. Le microbiote intestinal : composition et fonctions. Phytothérapie. 2011 ; 9 : 72-5.

19. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. La Revue de Médecine Interne. 2015 ; 37(6). 423p

20. Fondation Canadienne d'orthopédie. Anatomie des articulations [Internet]. [Cité le 15 février 2019].
Disponible sur : https://whenithurtstomove.org/fr/about-orthopaedics/joint-anatomy/

21. Kubein-Meesenburg D, Nägerl H, Cotta H, Fanghänel J. Biomechanical principles in diarthroses and synarthroses. I: Basic concepts in diarthroses. Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete. 1993; 131(2): 97-104.

22. La rhumatologie pour tous. Articulation normale [Internet]. [Cité le 15 février 2019]. Disponible sur : http://public.larhumatologie.fr/articulation-normale-0

23. Béné Marie-Christine, Lelièvre Jean-Daniel, Sibilia Jean, Association des enseignants d'immunologie de langue française, Club Rhumatismes et inflammation, Collège français des enseignants en rhumatologie. Immunopathologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson ; 2015. xvi+309.

24. Sany J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : conception actuelle. Paris : John Libbey Eurotext ; 2003. 316 p.

25. Jarlborg M, Alpizar-Rodriguez D, Baillet A, Finckh A. Microbiotes et rhumatismes inflammatoires. Revue médicale suisse. 2018 ; 14(597) : 538-41.

26. Menkès C-J. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Paris : Le Quotidien du médecin Masson ; 2004. viii+149.

27. Laffosse J-M, Constantin A. Sémiologie : Examen clinique de la main et du poignet. Cours PCEM2. 2013. 20p.

28. Boissier M-C. Polyarthrite rhumatoïde : une maladie modèle pour la recherche sur l'inflammation chronique. Inserm [Internet]. [Cité le 5 mars 2019].
Disponible sur : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoide

29. Vidal. Polyarthrite rhumatoïde : Prise en charge [Internet]. 2019 [Cité le 3 juin 2019].
Disponible sur
https://evidal.vidal.fr/recos/details/1481/polyarthrite_rhumatoide/prise_en_charge

30. Charrois O, Louisia S, Beaufils P. Synovectomie arthroscopique du genou. Revue de Chirurgie Orthopedique et Reparatrice de l'appareil moteur. 2004 ; 90(8) : 771–775.

31. Bacquaert P. Arthroscopie du genou en ambulatoire. Institut de la recherche et du bien-être de la medecine et du sport santé [Internet]. 2018 [cité le 6 juin 2019].
Disponible sur : https://www.irbms.com/arthroscopie-du-genou/

32. Vidal eVidal. Spondylarthrite ankylosante - La maladie [Internet]. [Cité le 2 avril 2019].
Disponible sur :
https://www.vidal.fr/recommandations/1777/spondylarthrite_ankylosante/la_maladie/

33. Breban M, Miceli-Richard C, Zinovieva E, Monnet D, Said-Nahal R. The genetics of spondyloarthropathies. Joint Bone Spine. 2006; 73(4): 355-62.

34. Breban M, Leboime A, Fert I, Furet J-P. Microbiote intestinal et spondylarthrites : quelles perspectives ? Rev Rhum. 2011 ; 78 : A35-6.

35. Bréban Maxime. La spondylarthrite. Montrouge : JLibbey Eurotext ; 2004. vi+223.

36. Bodaghi Bahram, LeHoang Phuc, Gaudric Alain, Rao Narsing A, Nussenblatt Robert B. Uvéite. 2e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2017. xxiv+506.

37. Tourmente C. Uvéite : une inflammation de l'œil. Allo docteurs [Internet]. 2016 [cité le 4 juin 2019]. Disponible sur : https://www.allodocteurs.fr/maladies/yeux/uveite-une-inflammation-de-l-oeil_20625.html

38. Breban M, Miceli-Richard C. Spondyloarthrites des maux de dos exacerbés par le repos. Inserm [Internet]. [Cité le 2 avril 2019]. Disponible sur : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/spondyloarthrites

39. Schaeverbeke T, Truchetet M-E, Richez C. Rôle des facteurs d'environnement dans les spondyloarthrites. Rev Rhum Monogr. 2015 ; 82(1) : 3-6.

40. Kaan U, Ferda Ö. Evaluation of clinical activity and functional impairment in smokers with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2005; 25(5): 357-60.

41. Ciurea A, Finckh A. Smoking and spondyloarthritis. Joint Bone Spine. 2013; 80(3): 234-5.

42. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. Arthritis Rheum. 2012; 64(5): 1388-98.

43. Zhao S, Duffield SJ, Moots RJ, Goodson NJ. Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and disease activity of ankylosing spondylitis. Rheumatology. 2014; 53(9): 1595-603.

44. Vidal. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [Internet]. [Cité le 4 juin 2019]. Disponible sur : https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains.html

45. Rahmouni S, Slouma M, Dhahri R, Metoui L, Boussetta N, Guediche NH, et al. La coxite des spondyloarthrites. La Revue de Médecine Interne. 2018 ; 39 : A169-70.

46. Medisite. Polyarthrite rhumatoïde et ankylosante : quelles différences ? [Internet]. 2016 [cité le 5 mars 2019]. Disponible sur : https://www.medisite.fr/rhumatismes-articulations-polyarthrite-rhumatoide-et-ankylosante-quelles-differences.1106752.58.html

47. Bourgeois Pierre. Polyarthrite rhumatoïde : chiffres clés et prévalence. Carenity [Internet]. [Cité le 5 mars 2019]. Disponible sur : https://www.carenity.com/infos-maladie/polyarthrite-rhumatoide/chiffres-cles-et-prevalence-578

48. Chevailler A, Fournel S, Gubler B, Lelièvre J-D, Seillès E Vitte J, et al. Immunologie fondamentale et immunopathologie : enseignements thématique et intégré tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention. Elsevier Masson ; 2018. 344p

49. Letonturier Philippe. Immunologie générale. 8e édition revue et complétée. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson ; 2007. x+188.

50. Lefranc Gérard. Immunologie humaine. Bruxelles : De Boeck ; 2009. 136 p.

51. Raichvarg D, Guenounou M, Zenou M. Phagocytose et mécanismes bactéricides du polynucléaire neutrophile. Médecine et Maladies Infectieuses. 1981 ; 11(11) : 581–587.

52. Encyclopædia Universalis. Phagocytose [Internet]. [Cité le 15 septembre 2019].
Disponible sur : http://www.universalis.fr/encyclopedie/phagocytose/

53. Kolopp-Sarda M-N. Les immunoglobulines et leurs fonctions. Inserm [Internet]. 2009 [cité le 15 janvier 2019].
Disponible sur : allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf

54. Larousse. Antigène [Internet]. [Cité le 14 juin 2019].
Disponible sur : http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/antigène/11250

55. Toubert A. De la molécule HLA-B27 aux spondylarthropathies. La Revue de médecine interne. 1999 ; 20 : s29–s30.

56. Société Francaise de rhumatologie. La spondylarthrite : qu'est-ce que c'est ? [Internet]. 2007 [cité le 12 avril 2019]. Disponible sur : http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0E-dossier-spondylarthrite/A7_role_genetique.asp

57. Rhumatisme. Qu'est-ce que l'antigène HLA B27 ? [Internet]. [Cité le 12 avril 2019]. Disponible sur : http://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=29

58. Huck O, Buxeraud J. Prévention des gingivites et des parodontites. Actualités pharmaceutiques. 2016 ; 55(560) : 49–52.

59. Pischon N, Pischon T, Gülmez E, Kröger J, Purucker P, Kleber B-M, et al. Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2010; 69(01): 34-8.

60. Kohashi O, Kohashi Y, Takahashi T, Ozawa A, Shigematsu N. Reverse Effect of Gram-Positive Bacteria vs. Gram-Negative Bacteria on Adjuvant-Induced Arthritis in Germfree Rats. Microbiol Immunol. 1985; 29(6): 487-97.

61. Tournadre A, Tatar Z, Coxam V, Soubrier M. Microbiote intestinal et régime alimentaire dans la polyarthrite rhumatoïde. Gut Microbiota Diet Rheum Arthritis Engl. 2018 ; 85 : 52-6.

62. Abdollahi-Roodsaz S, Joosten LAB, Koenders MI, Devesa I, Roelofs MF, Radstake TRDJ, et al. Stimulation of TLR2 and TLR4 differentially skews the balance of T cells in a mouse model of arthritis. J Clin Invest. 2008; 118(1): 205-16.

63. Praet LV, Bosch FEV den, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. Ann Rheum Dis. 2013; 72(3): 414-7.

64. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. 2016; 68(1): 35-45.

65. Asquith M, Davin S, Stauffer P, Michell C, Janowitz C, Lin P, et al. Intestinal metabolites are profoundly altered in the context of HLA-B27 expression and functionally modulate disease in a rat model of spondyloarthropathy. Arthritis Rheumatol. 2017; 69(10): 1984-95.

66. Henriksson AE, Blomquist L, Nord CE, Midtvedt T, Uribe A. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1993; 52(7): 503-10.

67. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. eLife. 2013; 2: e01202.

68. Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. Nature. 2016; 535(7610): 65.

69. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. Nature. 2016; 535(7610): 75-84.

70. Schaeverbeke T. Polyarthrite rhumatoïde et infections : quels liens ? quelles conséquences thérapeutiques ? Revue du Rhumatisme. 2011 ; 78 : A33-4.

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

72. Singh RK, Chang H-W, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. Journal of Translational Medicine. 2017; 15(1): 73.

73. Solau-Gervais E, Azais I, Debiais F. Enquête sur les pratiques alimentaires dans la polyarthrite rhumatoïde : étude de 112 patients. Société Francaise de rhumatologie [Internet]. [Cité le 5 avril 2019]. Disponible sur : http://www.rhumatologie.asso.fr/data/ModuleProgramme/PageSite/2010-1/Resume/5754.asp

74. Megerlin F, Fouassier E. Le transfert de microbiote intestinal à finalité thérapeutique : quel droit applicable en France ? Ann Pharm Fr. 2014 ; 72(5) : 363-74.

75. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques [Internet]. 2015 [cité le 14 septembre 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-transplantation-de-microbiote-fecal-et-son-encadrement-dans-les-essais-cliniques-Point-d-Information2

76. Sokol H. Transplantation fécale. Association Francaise de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie [Internet]. 2018 [cité le 2 mai 2019]. Disponible sur : https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/transplantation-fecale/

77. Lagier J-C, Raoult D. Greffe de microbiote fécal et infections - Mise au point, perspectives. Médecine/sciences. 2016 ; 32(11) : 991-7.

78. Paquette P. Probiotique et prébiotique : mais qu'est-ce que c'est ? Science presse [Internet]. 2010 [cité le 2 mai 2019].
Disponible sur : http://www.sciencepresse.qc.ca/blogue/2010/04/21/probiotique-prebiotique

79. Surat P. pH au corps humain. News Medical [Internet]. 2018 [cité le 2 mai 2019]. Disponible sur : https://www.news-medical.net/health/pH-in-the-Human-Body-(French).aspx

80. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2003; 17(5: 725-40.

81. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003; 17(5): 725-40.

82. Wassenaar T m., Beimfohr C, Geske T, Zimmermann K. Voluntarily exposure to a single, high dose of probiotic Escherichia coli results in prolonged colonisation. Benef Microbes. 2014; 5(4): 367-75.

83. Doron S, Snydman DR. Risk and Safety of Probiotics. Clin Infect Dis. 2015; 60(suppl_2): S129-34.

84. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21(5): 583-90.

85. Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. Open Med. 2013; 7(2): e56-67.

86. Zubiria L. Régime spécial polyarthrite rhumatoïde. Passeport santé [Internet]. 2018 [cité le 3 mai 2019]. Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Dietes/Fiche.aspx?doc=arthrite_rhumatoide_diete

87. Leung AMH, Farewell D, Lau CS, Choy EHS. Defining criteria for rheumatoid arthritis patient-derived disease activity score that correspond to Disease Activity Score 28 and Clinical Disease Activity Index based disease states and response criteria. Rheumatology. 2016; 55(11): 1954–1958.

88. Vidal. Ultra-levure [internet]. 2019 [cité le 31 mai 2019].
Disponible sur : https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-bultra01-ULTRA-LEVURE.html

89. Ordre national des pharmaciens. Nombre d'officines [Internet]. [Cité le 16 avril 2019]. Disponible sur : http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Secteurs-d-activite/Officine/Cartes-regionales-Officine/Nombre-d-officines

90. Andar (association nationale de défense contre la polyarthrite rhumatoïde). Polyarthrite Rhumatoïde et Alimentation [Internet]. 2016 [cité le 16 avril 2019].
Disponible sur : http://www.polyarthrite-andar.com/Alimentation

91. Pileje. Le régime méditerranéen [Internet]. [Cité le 16 avril 2019].
Disponible sur : https://www.pileje.fr/revue-sante/regime-mediterraneen

92. Evaluer sa consommation d'alcool : Consommation d'alcool à risque - alcoolinfoservice [Internet]. Alcool Info Service. [Cité le 16 avril 2019]. Disponible sur : https://www.alcool-info-service.fr/alcool/consequences-alcool/consommation-a-risque

93. Alcool info service. Connaître les risques : l'alcool et la grossesse [Internet]. [Cité le 16 avril 2019]. Disponible sur : http://www.alcool-info-service.fr/alcool/consequences-alcool/grossesse-femme-enceinte

94. Zubiria Léa. Régime Méditerranéen crétois. Passeport sante [Internet]. 2018 [cité le 16 avril 2019]. Disponible sur :
https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Regimes/Fiche.aspx?doc=mediterraneen_regime

95. OMS (organisme mondiale de la santé). Recommandations mondiales en matière d'activité physique pour la santé [Internet]. 2010 [cité le 16 avril 2019].
Disponible sur : https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/fr/

96. AFP (Association francaise des polyarthritiques). Osez bouger [Internet]. [Cité le 19 avril 2019]. Disponible sur : http://af-polyarthrite.net/nl7/nl7activitephysique.html

97. Assurance maladie. Comprendre l'ostéoporose [Internet]. 2018 [cité le 19 avril 2019]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/comprendre-osteoporose

98. Desthieux Sylvie. Santé bucco-dentaire. OMS [Internet]. 2012 [cité le 30 avril 2019]. Disponible sur : https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/fr/

99. Assurance maladie. Bien se brosser les dents [Internet]. 2017 [cité le 30 avril 2019]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/assure/sante/bons-gestes/quotidien/brosser-dents

100. Quand faut-il changer sa brosse à dents ? Point dentaire [Internet]. [Cité le 30 avril 2019]. Disponible sur : http://point-dentaire.com/quand-faut-il-changer-sa-brosse-a-dents/

101. Sultan Pierre. À quelle fréquence consulter son dentiste. Prévention Santé [Internet]. 2018 [cité le 30 avril 2019]. Disponible sur : https://www.prevention-sante.eu/news/a-quelle-frequence-consulter-son-dentiste

102. Assurance maladie. Prise en charge des substituts nicotiniques [Internet]. 2019 [cité le 3 mai 2019].
Disponible sur : https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/prise-charge-substituts-nicotiniques

103. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (1): CD000146.

Table des matières

INTRODUCTION 6

1. MICROBIOTE INTESTINAL 7

1.1. Généralités, définitions 7

1.2. Système digestif : Rappels anatomiques et fonctionnels 7

1.2.1. La bouche 7

1.2.2. Les dents 8

1.2.3. La langue 8

1.2.4. Le pharynx 8

1.2.5. L'œsophage 8

1.2.6. L'estomac 9

1.2.7. L'intestin grêle 9

- Définitions 9
- Muqueuse 10
- La sous-muqueuse 11
- Musculeuse 11
- Séreuse 12
- Fonctions de l'intestin grêle 12

1.2.8. Le colon 13

- Définition 13
- Différentes couches 14
- Fonctions 14

1.2.9. Rectum 15

1.2.10. Le foie 15

1.2.11. Le pancréas 15

1.3. Méthode d'étude du microbiote 16

1.4. Composition du microbiote chez l'adulte 17

1.4.1. Localisation de la flore microbienne 17

1.4.2. Différentes espèces bactériennes présentes 17

1.4.3. Facteurs de variation du microbiote 18
- Facteurs endogènes 18
- Facteurs exogènes 19

1.5. Mise en place du microbiote et évolution 19
1.5.1. Le mode d'accouchement 19
1.5.2. L'environnement 20
1.5.3. Alimentation 20
1.5.4. Naissance prématurée 21
1.5.5. Influence des antibiotiques 21

1.6. Évolution du microbiote lié aux changements hormonaux et à la vieillesse 21
1.6.1. Évolutions liées aux changements hormonaux 21
1.6.2. Évolutions liées à la vieillesse 22

1.7. Rôle du microbiote 23
1.7.1. Rôle métabolique 23
- Métabolisme des glucides : 23
- Métabolisme des gaz par les micro-organismes 24
- Métabolisme des protéines. 25
- Métabolisme des lipides 25

1.7.2. Effet barrière 26
1.7.3. Microbiote intestinal et système immunitaire 28

2. ARTICULATIONS : RAPPELS ANATOMIQUES ET PATHOLOGIES 31

2.1. Rappel d'anatomie 31

2.2. Polyarthrite rhumatoïde 31
2.2.1. Physiopathologie et facteurs 32
2.2.2. Clinique 34
2.2.3. Manifestations articulaires et extra articulaires 34
2.2.4. Évolution 37
2.2.5. Diagnostic différentiel 37
2.2.6. Traitement 38

2.3. Spondylarthrite ankylosante 42

2.3.1. Clinique 44

- Manifestations rhumatismales de la SPA 45
- Manifestations extra articulaires 46

2.3.2. Epidémiologie 47

2.3.3. Rôle des facteurs environnementaux 47

- Tabac 48
- Vitamine D 48
- Environnement bactérien 49

2.3.4. Diagnostic 49

2.3.5. Traitement 50

2.3.6. Suivi de la pathologie 52

2.3.7. Évolution et pronostic 52

2.4. Différences et similitudes entre polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante 53

3. RAPPEL SUR L'IMMUNITÉ 54

3.1. Définitions 54

3.2. Les différentes cellules de l'immunité 54

3.2.1. Lymphocytes 54

- Définitions 54
- L'activation des lymphocytes 56

3.2.2. Cellules présentatrices d'antigènes. 56

3.2.3. Cellules myéloïdes 56

3.3. Principales fonctions des cellules immunitaires 57

3.3.1. La phagocytose 57

3.3.2. La présentation des antigènes 57

3.3.3. Cytotoxicité à médiation cellulaire 58

3.4. Les organes acteurs du système immunitaire 58

3.4.1. Organes lymphoïdes primaires 58

- Le thymus 58

- La moelle osseuse 59

3.4.2. Organes lymphoïdes secondaires 59

- Les ganglions lymphatiques 59
- La rate 59

3.5. Les différentes molécules du système immunitaire 60

3.5.1. Molécules qui reconnaissent le non soi 60

- Lectines 60
- Anticorps 60
- Macrophages 61

3.5.2. Molécules d'élimination du non soi 61

- Défensines 61
- Système du complément 62

3.5.3. Les cytokines 62

3.5.4. Les molécules d'adhésion 63

3.6. La perception du non soi 63

3.7. Mécanismes de la réaction d'inflammation 63

3.7.1. Première phase : la phase vasculaire 63

3.7.2. La phase cellulaire 64

3.7.3. Symptômes et conséquence de la réponse inflammatoire 64

3.8. Reconnaissance des antigènes 64

3.8.1. Notion d'épitope 65

3.8.2. Les molécules HLA et CD1 : molécules de présentation des antigènes 65

3.9. La réponse adaptative 66

3.10. Quelques notions et précisions utiles pour la suite 66

4. L'INFLUENCE DU MICROBIOTE DANS LES PATHOLOGIES ARTICULAIRES 68

4.1. Microbiote oral, pathologies articulaires inflammatoires et parodontites 68

4.2. Dysbiose et immunité 69

4.3. Interaction du microbiote avec le système immunitaire 73

4.4. Lien entre polyarthrite rhumatoïde et infection 75

4.5. Influence de l'alimentation sur les rhumatismes inflammatoires 76

4.6. Régime alimentaire et polyarthrite rhumatoïde 79

4.7. Perspectives : possibilité de moduler le microbiote ? 80

4.7.1. Transfert de microbiote intestinal à des fins thérapeutiques en France et législation 81

4.7.2. Probiotiques 85

5. APPLICATIONS POSSIBLES À L'OFFICINE ET RÔLE DU PHARMACIEN DANS LE CONSEIL 89

5.1. Réduction du risque cardiovasculaire, alimentation 89

5.2. Activité physique 91

5.2.1. En général 91

5.2.2. Plus spécifiquement dans les pathologies articulaires inflammatoires 91

5.3. Rééducation 92

5.4. Réduction du risque d'ostéoporose au cours de la PR 92

5.5. Conseils concernant les traitements. 93

5.6. Prévention des risques infectieux 93

5.7. Hygiène dentaire 94

5.8. Tabac 94

CONCLUSION 96

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25/10/2019

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présenté par : Audrey THIERCY

Sujet : Rôle du microbiote intestinal dans les pathologies articulaires inflammatoires

Jury :

Président : Mme B. LEININGER-MULLER Professeur
Directeur : Mme E. VELOT Maître de conférence
Juges : Mme V. LOURENCO BOUCHE pharmacien
Mr P.PERRIN pharmacien

Vu,

Nancy, le 17.09.2019

Le Président du Jury

B.LEININGER

M.

Directeur de Thèse

M.

Vu et approuvé,

Nancy, le 23.09.2019

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Pr. Raphaël DUVAL

Vu,

Nancy, le

Le Président de l'Université de Lorraine,

Université de Lorraine
Le Président

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10921

N° d'identification :

TITRE

Rôle du microbiote intestinal dans les pathologies articulaires inflammatoires

Thèse soutenue le 25/10/19

Par Audrey THIERCY

RESUME :

Le microbiote intestinal est l'ensemble des microorganismes qui vivent au sein du tractus gastro-intestinal en symbiose avec leur hôte. L'apparition des techniques d'analyses à bas et haut débit de séquençage a permis d'améliorer les connaissances sur le rôle du microbiote dans notre organisme. Le microbiote intestinal a notamment un rôle fondamental dans la défense immunitaire de l'organisme. Ce microbiote est relativement stable à l'âge adulte, mais cet équilibre peut être remis en question par divers facteurs tels que l'alimentation, notre mode de vie ou des perturbations extérieures.

Les pathologies articulaires inflammatoires de type polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite touchent en France 0,4 à 1 % de la population. Plusieurs facteurs pourraient être déclenchants de ces pathologies et il existerait notamment des liens entre un déséquilibre du microbiote et leur apparition.

Si ces relations sont confirmées dans un futur proche, il faudra se demander si une correction du microbiote des patients atteints de pathologies articulaires inflammatoires pourrait constituer une nouvelle piste de traitement dans ces pathologies. A ce jour, il existe plusieurs façons de moduler le microbiote intestinal telles que la prise de probiotiques ou levures, la modification de l'alimentation ou encore la transplantation fécale.

MOTS CLES : microbiote, articulations, polyarthrite, spondylarthrite, nutrition.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Émilie VELOT	**UMR CNRS-UL 7365 IMoPA (Ingénierie Moléculaire et Physiopathologie Articulaire)**	**Expérimentale** **Bibliographique** **Thème**	☐ X ☐

Thèmes	**1 – Sciences fondamentales** **3 – Médicament** **5 – Biologie**	**2 – Hygiène/Environnement** **4 – Alimentation – Nutrition** **6 – Pratique professionnelle**