



MALADIES AUTO-IMMUNES

LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE



Gérard GUILLAUME
Président de Chronimed

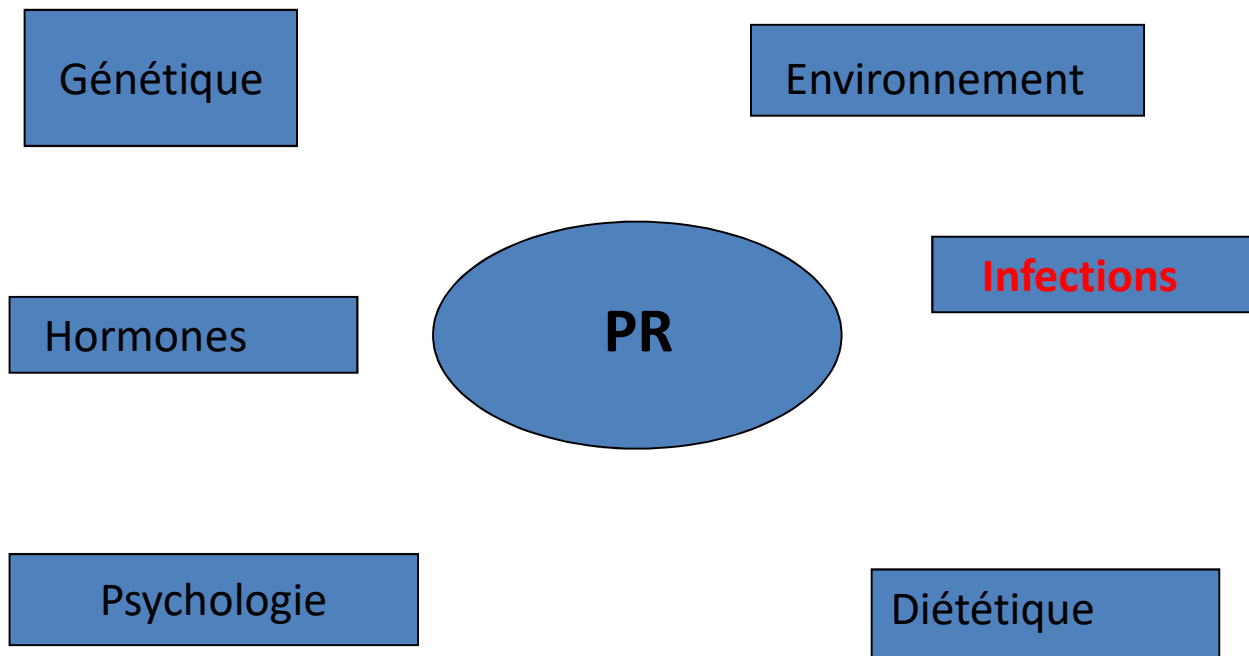
Prévalence de la PR en France 0, 31%

Soit entre 300 et 400000 malades

7000 à 8000 nouveaux cas par an



La PR résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques et certains facteurs environnementaux



Le ou les stimuli responsables de la phase d'initiation de la pathogénie de la PR restent inconnus.

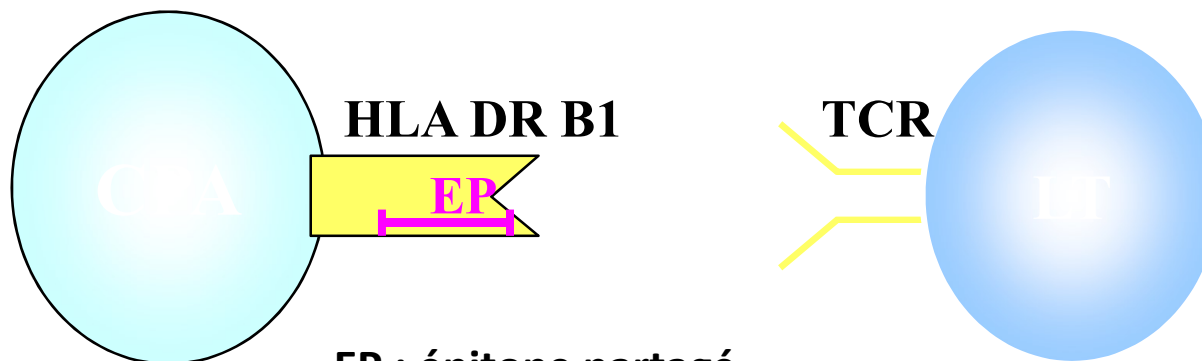
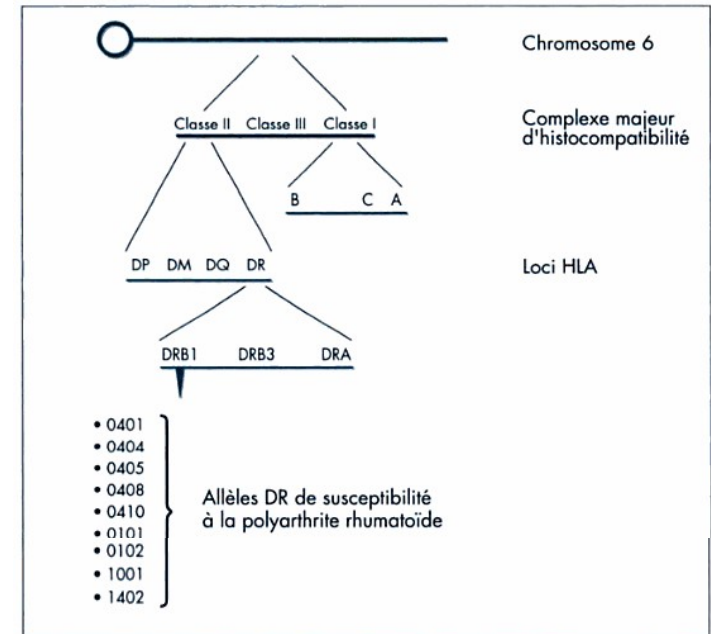
FACTEURS GENETIQUES

Contribution des facteurs génétiques estimée à 30%

Deux locus principaux de susceptibilité

le gène HLA-DRB1 (DRB1-04 60%, DRB1-01 30%)

et tout particulièrement les allèles portant l'épitope partagé (EP),



EP : épitope partagé
KRRAA (70-74)
RAA (72-74)

Joints Affected by Osteoarthritis (OA)



Joints Affected by Rheumatoid Arthritis (RA)



Comment prédire l'apparition d'une polyarthrite rhumatoïde ?

American College of Rheumatology 2015

Intérêt du dosage des ACPA pour prédire l'apparition d'une PR (1)

- Étude prospective chez 2 028 patients adressés par les généralistes pour des douleurs ostéoarticulaires non spécifiques et testés pour les ACPA
 - 57 sujets ACPA+ (2,8 % de la population) ont eu un suivi rhumatologique sur 12 mois avec 24 patients qui ont développé une PR
 - 1 971 sujets ACPA– ont été interrogés avec un questionnaire à 12 mois (412 données manquantes) ; 13 patients ont développé une PR



Le risque de développer une PR en cas de douleurs ostéoarticulaires non spécifiques avec ACPA+ est élevé, avec un OR de 66,8 (IC₉₅ : 32,2-138,4 ; p < 0,001)

Rhumatismes inflammatoires dans les populations ACPA+ et ACPA–

	ACPA+ (n = 57)	ACPA– (n = 1 559)
PR	24	13
Rhumatisme inflammatoire non classé	1	1
<u>Polymyosite</u>	2	0
Rhumatisme psoriasique	0	6
Total	27	20

→ **La détection des ACPA devant des douleurs ostéoarticulaires est prédictive d'une PR... Cette valeur prédictive est certainement encore meilleure en cas de douleurs inflammatoires**

Intérêt du dosage des ACPA pour prédire l'apparition d'une PR (2)

- Étude rétrospective de la prescription des 50 138 ACPA et FR dosés chez 5 496 patients à l'hôpital général de Vienne entre 2006 et 2012 en rhumatologie et dans les autres services
- Étude des 3 146 tests ne provenant pas du département de rhumatologie
 1. Des 218 FR+ et 118 ACPA+ et 56 ACPA et FR+ avec recherche du motif de prescription (douleurs ostéoarticulaires non spécifiques ou inflammatoires)
 2. Du diagnostic final ou non de PR

Valeurs prédictives du risque de PR des dosages ACPA/FR en fonction du type de douleurs ostéoarticulaires

	VPP ou VPN du diagnostic de PR	Douleurs ostéo-articulaires non spécifiques	Douleurs ostéo-articulaires inflammatoires
FR	VPP (%)	31,7	16,5
	VPN (%)	80,9	96,7
ACPA	VPP (%)	42,4	30,5
	VPN (%)	81,5	94,4

→ **Le dosage des ACPA/FR n'a d'intérêt que dans un contexte clinique évocateur d'un rhumatisme inflammatoire**

Intérêt de l'échographie pour prédire l'apparition d'une PR

- Étude prospective de la valeur diagnostique de l'échographie pour prédire le diagnostic de PR devant des douleurs ostéoarticulaires sans synovite clinique
 - 136 patients ayant des douleurs ostéoarticulaires ACPA+ mais NAG = 0
100 femmes ; âge moyen : 51 ans ; durée moyenne de suivi : 18,3 mois
 - À l'inclusion, 130 (96 %) avaient une synovite en mode B et 30 % un signal doppler (PD) dans au moins 1 articulation
 - 57 patients vont développer une PR dans un délai moyen de 8,6 mois (0,1-52,4)

Valeur de l'échographie pour prédire l'apparition de polyarthrite

	Risque de développer une PR	Risque de développer une arthrite clinique pour l'articulation concernée par l'anomalie échographique
Synovite PD ≥ 2 versus PD-	HR = 3,7 (IC ₉₅ : 2-6,9)	HR = 31,3 (IC ₉₅ : 15,6-62,9)
Synovite en mode B ≥ 2 versus mode B-	HR = 2,3 (IC ₉₅ : 1,0-4,9)	HR = 9,4 (IC ₉₅ : 5,1-17,5)

- ➔ **La présence d'une synovite échographique (PD ≥ 2) est fortement prédictive de l'apparition d'une PR chez des patients ayant des douleurs ostéoarticulaires ACPA+ mais sans synovite clinique**

Nouvelles recommandations de l'ACR
(American College of Rheumatology)
pour la prise en charge de la
polyarthrite rhumatoïde, 2015



PR récente

stratégie du « *treat to target* » basée sur le niveau d'activité de la maladie (AM).

Chez les malades naïfs de DMARD (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*), utiliser une monothérapie (méthotrexate MTX).

Si l'AM reste modérée à élevée, recourir à une combinaison de DMARDs ou une biothérapie.

Si l'AM reste modérée à haute malgré les DMARDs, prescrire une monothérapie anti TNF ou une combinaison anti TNF+MTX.

Si l'AM reste modérée à haute, ajouter une faible dose de corticoïdes.

En cas de poussée, ajouter des corticoïdes à la plus faible dose et pour la plus courte durée possible.

PR établie

Suivre la stratégie du « *treat to target* » basée sur le niveau d'AM.

Chez les malades naïfs de DMARD, utiliser une monothérapie (MTX) .

Si l'AM reste modérée ou élevée, utiliser une combinaison de DMARDs ou ajouter un biologique anti TNF (BIOTNF) ou non (BIO) ou du TOF (Tofacitinib) avec ou sans MTX.

Si l'AM reste modérée à élevée chez des malades sous BIOTNF seuls, ajouter un ou deux DMARDs.

Si l'AM reste modérée ou élevée en dépit d'un BIOTNF, utiliser un autre BIO avec ou sans MTX.

Si l'AM reste modérée ou haute malgré l'essai de 2 BIOTNF, utiliser un BIO avec ou sans MTX .

Dans le texte, les auteurs insistent notamment sur l'absence de démonstration évidente de supériorité des combinaisons de traitements de fond synthétiques *versus* MTX monothérapie.

Singh JA : 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 2016 ; 68 : 1–26. DOI: [10.1002/art.39480](https://doi.org/10.1002/art.39480)

De beaux succès à moindre frais pour une « triple thérapie » dans la PR

Hazlewood G.S. et coll. : Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. BMJ 2016; 353: i1777

Méthotrexate, sulfalazine et hydroxychloroquine, combinaison plus efficace que les biothérapies

Les auteurs estiment que l'efficacité et la bonne tolérance de la « triple thérapie » devraient en faire un traitement recommandé par les guidelines internationaux, ce qui n'est pas le cas pour le moment.

D'autant que le traitement est bien toléré et le coût de la « triple thérapie » est 10 à 20 fois inférieur à celui des biothérapies.

POLYARTHRITE RHUMATOIDE
RHUMATISMES INFLAMMATOIRES
APPROCHES COMPLEMENTAIRES
et/ou ALTERNATIVES

AMBITION

- **améliorer le confort en diminuant les symptômes,**
- ***assurer une meilleure tolérance des traitements classiques***
- **ne ralentissent pas et ne préviennent pas la progression de la maladie ?**

Première revue de la littérature en 2001 concernant des traitements alternatifs dans la PR

Actualisation jusqu'à fin 2009, à partir de 2 500 citations,

12 études supplémentaires, soit 22 au total

Sept études concernent l'utilisation d'apports végétaux en acide gamma-linolénique (huile de primevère, de bourrache, ou de pépins de raisin).

Trois études ont été réalisées avec des doses relativement faibles sans montrer de bénéfice significatif.

Aux doses ≥ 1400 mg/j, trois études ont pu être poolées et montrent sur la douleur un bénéfice statistiquement significatif.

La revue montre que chez les personnes atteintes de PR :

- **L'huile d'onagre, l'huile de bourrache ou l'huile de pépins de cassis** (qui contiennent de l'acide gamma-linolénique (AGL))
pourraient entraîner une amélioration de la douleur ;
pourraient améliorer la fonction ;
et ne semblent pas augmenter les événements indésirables (effets secondaires indésirables).
- **Le Tripterygium wilfordii Hook F** améliorerait certains symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, et semble être plus efficace à haute dose (180 mg-350 mg par jour) qu'à faible dose (60 mg par jour). Des événements indésirables sont associés au Tripterygium wilfordii Hook F.

LES ACCOMPAGNEMENTS COMPLEMENTAIRES et/ou ALTERNATIFS

MEDECINE CHINOISE

acupuncture

pharmacopée et diététique

Tai Chi, Qi Gong, massage

HOMEOPATHIE, IMMUNOMODULATION EN HAUTES DILUTIONS

PHYTOTHERAPIE OCCIDENTALE

DIETETIQUE

INFECTIONS FROIDES LATENTES / MICROBIOTE

ACUPUNCTURE ET PR

Cochrane Data Base Syst Rev 2005 Oct 19;(4) : CD003788



La majorité des essais portant sur l'intérêt de l'acupuncture dans les **rhumatismes inflammatoires** (arthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, lupus, sclérodermie, etc.) sont des études de faible qualité méthodologique.

Casimiro L, Brosseau L, et al. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of RA. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(3)

Man PL, Chen CH. Acupuncture for pain relief. A double-blind, self-controlled study. *Mich Med.* Jan 1974;73(2):15-18

David J, Townsend S, et al. The effect of acupuncture on patients with rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled cross-over study. *Rheumatology (Oxford).* Sep 1999;38(9):864-869.

Lautenschlager J. [Acupuncture in treatment of inflammatory rheumatic diseases.](#) (en allemand, résumé en anglais]. *Z Rheumatol.* 1997 Jan-Feb;56(1):8-20.

En 2008 : méta-analyse retient 8 études qui avaient testé l'acupuncture auprès de 536 personnes atteintes de polyarthrite.

Six d'entre elles ont montré une efficacité sur la douleur ou sur la raideur articulaire matinale.

Selon les auteurs, d'autres études sont toutefois nécessaires pour conclure.

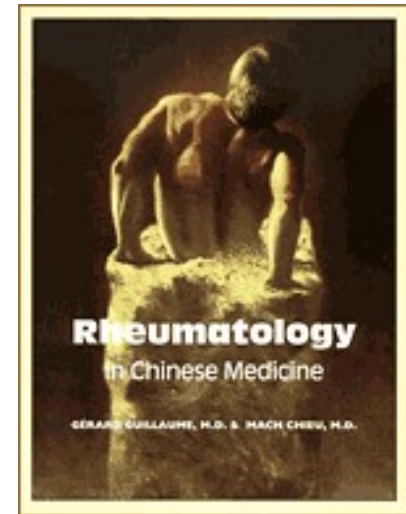
Wang C, de Pablo P, *et al* Acupuncture for pain relief in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep 15;59(9):1249-56.

PATHOLOGIE RHUMATISMALE

Identifiée comme entité dès les textes fondateurs de la médecine chinoise (Su Wen ch 43 – les **Bi**)

D'origine externe, due à la pénétration des Pervers externes Vent, Froid, Humidité, qui peuvent se transformer en Chaleur

à l'origine de l'obstruction de la circulation du Qi et du Sang



LES PERVERS CACHES – FU QI

Stagnation de pervers dans l'organisme qui ne se manifeste pas immédiatement

Evolution sur un mode de Chaleur interne qui lèse facilement le Yin, les liquides

D'autant plus grave que la localisation est profonde

Progression de l'intérieur vers l'extérieur

Réactivée par un phénomène intercurrent : alimentation inadaptée, traumatisme, changement saisonnier, émotion...

**G. Guillaume, Mach Chieu : Pervers latents ou pervers cachés.
Revue française d'acupuncture 1991 ; 66 : 52-69**

Principes thérapeutiques

- Soutenir et renforcer le Zheng qi –énergie orthodoxe
= mécanismes de défense
- pour éliminer les Pervers
- recours plus à la pharmacopée qu'à l'acupuncture



Le Tai Chi - Tai Ji Quan

En 2007, une méta-analyse a conclu qu'en raison de la mauvaise qualité méthodologique des études considérées, le tai-chi n'avait pas prouvé son efficacité.

Lee MS et al: [Tai chi for rheumatoid arthritis: systematic review](#). *Rheumatology* Oxford. 2007 Nov;46(11):1648-51.

En 2008 et 2010, 2 petits essais cliniques menés respectivement sur 20 et 15 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont cependant conclu à l'efficacité du tai-chi sur la **capacité fonctionnelle** et la **qualité de vie**

Wang C :[Tai Chi improves pain and functional status in adults with rheumatoid arthritis: results of a pilot single-blinded randomized controlled trial.](#) *Med Sport Sci*. 2008;52:218-29.

Uhlig T,*et al* [Exploring Tai Chi in rheumatoid arthritis: a quantitative and qualitative study](#). *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Mar 5;11:43.



LA PHARMACOPEE CHINOISE

Boswellia carterii Birw – Ruxiang

Notopterygium incisum Ting – Qianghuo

Angelica sinensis (Oliv)Diels- Dangui

Paeonia lactiflora Pall- Baishao

Glycyrrhiza uralensis Fisch- Gancao

Corydalis yanhusuo WT Wang – Yanhusuo

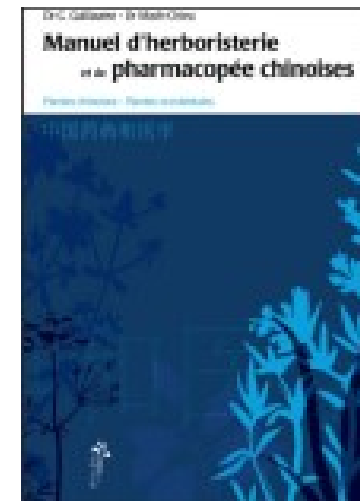
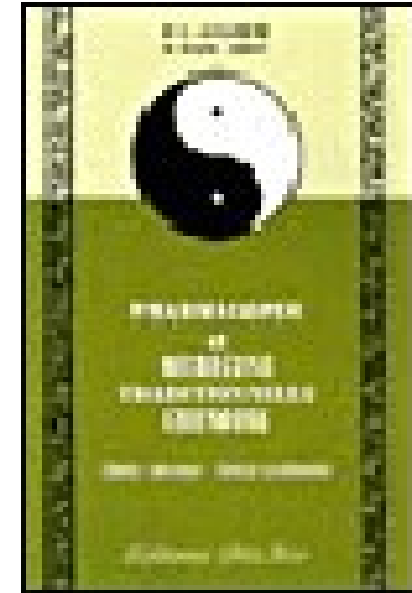
Salvia miltiorrhiza Bge – Danshen

Ligusticum chuanxiong SH Qiu – Chuanxiong

Gentiana macrophylla Pall – Qinjiao

Cinnamomum cassia Presl – Guizhi

Angelica pubescens Maxim – Duhuo



Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis (review).

Cameron M et coll.

Cochrane Database Syst Rev 2011 (Feb 16):2:CD002948

Les bénéfices semblent toutefois modestes au prix de la survenue possible d'effets indésirables.

Trois études concernent « ***Tripterygium wilfordii*** ».

Une étude a été faite à la dose de 60 mg/j *versus* placebo, une étude comparant les doses de 180 et de 360 mg/j.

Une étude a comparé 180 mg/j *versus* sulfasalazine à la dose de 2 g/j.

Les auteurs signalent la fréquence potentielle des effets indésirables.

TRIPTERYGIUM WILFORDII HOOK F 雷公藤

Tonnerre de la vigne divine Lei Gong Teng

Thunder god vine

MTC

Élimine l'humidité

Disperse le vent

Calme la douleur et élimine les œdèmes

Facilite la circulation dans les méridiens et les collatéraux

Clarifie la chaleur

Indications : arthralgies - Bi Vent Froid Humidité

Partie employée : racine épluchée



TRIPTERYGIUM WILFORDII HOOK F

Lei Gong Teng



Une alternative au méthotrexate ?



Qian-Wen L et al : Comparison of Tripterygium wilfordii Hook F with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis (TRIFTA) ; a randomised controlled clinical trial. Ann Rheum Dis 2014, 10

207 patients

3 groupes

1- MTX 12,5 mg

2 – LGT 20 mg/j

3 – MTX + LGT

Atténuation des symptômes

1 – 46,5%

2 – 55%

3 – 77%



Goldbach-Mansky R et al :Comparison of Tripterygium wilfordii Hook F versus sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis: a randomized trial.

Ann. Intern. Med. 2009 Aug 18;151(4):229-40

121 PR sous Prednisone + AINS, 24 semaines

un groupe (1) sous LGT 60 mgx3

un groupe (2) sous SLZ 1g x2

ACR20 meilleur dans groupe 1

Autre étude

Xuelian Tao et al: Benefit of an extract of Tripterygium Wilfordii Hook F in patients with reumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled study Arthritis&Rheumatism 2002, 46 (7) :1735-1743

EFFETS INDESIRABLES

Diarrhées

Chutes de cheveux, nausées

Céphalées, éruptions cutanées

HTA

Insuffisance rénale

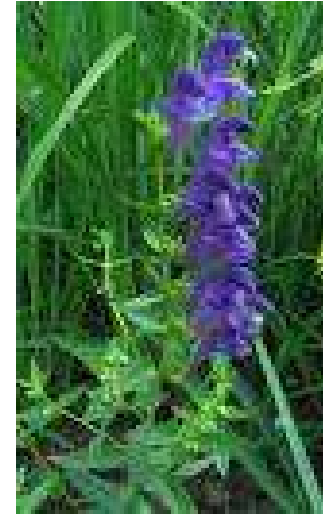
Agranulocytose;

Aménorrhée

Infertilité

Diminution du nombre de spermatozoïdes

SCUTELLARIA BAICALENSIS HUANG QIN



Xue yang et al : Baicalin Inhibits IL-17-Mediated Joint Inflammation in Murine Adjuvant-Induced Arthritis Clinical and Developmental Immunology Volume 2013 (2013),

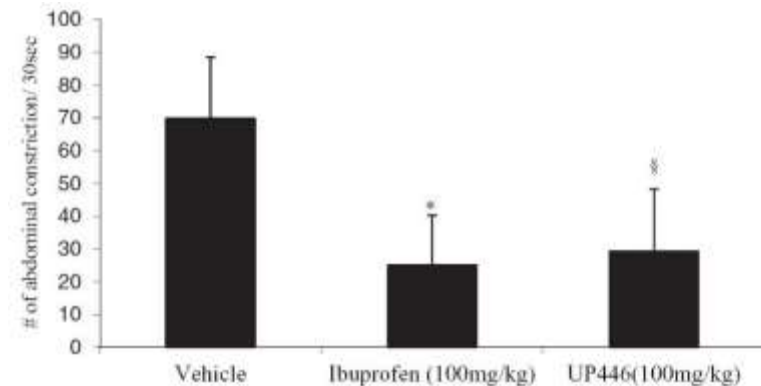
PREPARATION UP446

association d'extrait standardisé de

baicaline 60% (*Scutellaria baicalensis* Huang Qi)
catéchine 10% (*Areca catechu* – Da Fu Pi ?)

Arthrite à adjuvant de Freund du rat

UP446 : 50 mg/kg



Réduction des signes cardinaux de l'inflammation

Mesfin Yiman et al : UP446, analgesic and anti-inflammatory botanical composition.
Pharmacognosy Res. 2013 Jul-Sep; 5(3): 139–145.

Cf SCULACIA (Energetica Natura)

Xi Bao Y et al: Immunomodulatory effects of lingzhi and san-miao-san supplementation on patients with rheumatoid arthritis. Immunopharmacol Immunotoxicol.2006;28(2):197-200.

Préparation Ling Zhi – San Miao San , capsules 24 semaines

Lingzhi - Ganoderma lucidum

San-Miao-San- Rhizoma atractylodis,

Cortex phellodendri,

Radix achyranthes bidentatae

baisse de l'IL8 significative dans la PR

Boswellia serrata Ru Xiang - 乳香 -

La **résine de boswellie** fait partie de la pharmacopée officielle de l'Inde et de la Chine. La médecine ayurvédique lui attribue des propriétés anti-inflammatoires utiles pour le traitement des douleurs rhumatismales, de l'inflammation du tube digestif et des voies respiratoires ainsi que de diverses affections cutanées.

En MTC,

Qualifiée de piquante, amère et chaude, on l'emploie pour traiter les douleurs rhumatismales et menstruelles ainsi que les ecchymoses et autres blessures cutanées



elle agit directement sur les molécules pro-inflammatoires qui sont la cause directe de la douleur, en bloquant la synthèse des leucotriènes par la voie de l'enzyme 5-lipoxygénase (5-LOX). Des essais cliniques sur des patients atteints d'arthrite rhumatoïde n'ont pas pu clairement démontrer que **la boswellie seule était plus efficace qu'un placebo pour soulager les douleurs arthritiques**

Sander O, Herborn G, Rau R. : [\[Is H15 \(resin extract of Boswellia serrata, "incense"\) a useful supplement to established drug therapy of chronic polyarthritis? Results of a double-blind pilot study\]. \[Article en allemand, résumé en anglais\]. Z Rheumatol 1998 Feb;57\(1\):11-6.](#)

Etzel R. : Special extract of Boswellia serrata (H15) in the treatment of rheumatoid arthritis. *Phytomed* 1996;3(1):91-94

Des essais cliniques portant sur des préparations associant la **boswellie** à d'autres substances (**withania et curcuma**) ont donné des résultats positifs, mais pas toujours statistiquement significatifs

Chopra A, Lavin P, et al. Randomized double blind trial of an ayurvedic plant derived formulation for treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2000 Jun;27(6):1365-72.

Sander O, Herborn G, Rau R. [Is H15 (resin extract of Boswellia serrata, "incense") a useful supplement to established drug therapy of chronic polyarthritis? Results of a double-blind pilot study]. [Article en allemand, résumé en anglais].Z Rheumatol 1998 Feb;57(1):11-6.

Kulkarni RR, Patki PS, et al. Efficacy of an Ayurvedic formulation in rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Indian J Pharm 1992;24:98-101

UTILISEE AU MAROC

Nigella sativa L., NIGELLE ou Cumin noir

plante originaire d'Europe méridionale, d'Asie occidentale et d'Inde.
A forte dose les graines de nigelle sont toxiques par la présence de la mélanthine,

Une étude de l'école de pharmacologie d'Asfahan en Iran a démontré l'effet antalgique et anti-inflammatoire du polyphénol N. sativa extrait de la nigelle sur des modèles de souris atteintes d'arthrite induite.

Ghannadi A, Hajhashemi V, Jafarabadi H. An investigation of the analgesic and anti-inflammatory effects of Nigella sativa seed polyphenols. JEthnopharmacol. 2001 Jun;76(1):45-8.



Une étude plus récente réalisée à l'université de Montréal s'est intéressée aux effets protecteurs de la **thymoquinone extraite de la nigelle**, dans la PR et a noté une nette amélioration clinique sur des rats atteints d'arthrite induite, ainsi qu'une baisse significative d'un certain nombre de facteurs impliqués dans la pathogénèse de la PR : IL-1 β ; TNF, métalloprotéinase-13, cyclooxygénase-2, prostaglandine

Vaillancourt F, Silva P, Shi Q, Fahmi H, Fernandes JC, Benderdour M. Elucidation of molecular mechanisms underlying the protective effects of thymoquinone against rheumatoid arthritis. *J Cell Biochem.* 2011 Jan;112(1):107-17.

UNCARIA TOMENTOSA

Griffe de chat, cat's clow, una de gato



Mur E et al : Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of uncaria tomentosa for the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002; (4): 678-81

La **griffe de chat** a aussi été testée avec succès chez des personnes souffrant de **polyarthrite rhumatoïde**.

40 patients sous sulfasalazine ou à l'hydroxychloroquine,
évaluation 52 semaines

24 semaines : double aveugle contre placebo

28 semaines tous reçoivent 60mg d'extrait d'*Uncaria tomentosa* (Krallendorn®) par jour.

Benéficé modeste sur la douleur

Mur E *et al.* [Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis.](#) *J Rheumatol* 2002 Apr; 29(4):678-81.

Miller MJ *et al.* [The chondroprotective actions of a natural product are associated with the activation of IGF-1 production by human chondrocytes despite the presence of IL-1beta.](#) *BMC Complement Altern Med.* 2006 Apr 7;6:13.

Cette plante amazonienne semble particulièrement intéressante.

Utilisée pour stimuler le système immunitaire et pour son action anti-inflammatoire

Les Européens emploient de préférence l'espèce *Uncaria guianensis* tandis que les Nord-Américains privilégient l'espèce *Uncaria tomentosa*.

L'OMS a organisé en 1994 à Genève la Première Conférence Internationale sur *Uncaria tomentosa*.

Depuis la découverte de la quinine, aucune plante de la forêt humide n'avait suscité autant d'intérêt.

Les recherches se sont concentrées essentiellement sur les alcaloïdes, six d'entre eux étant capables d'améliorer l'immunité.

Pour cinq d'entre eux, il a été reconnu sur le plan clinique des effets contre la leucémie, les tumeurs, les ulcères, les infections et l'arthrite.

ACTIVITÉ IMMUNOMODULATRICE

Le sang de drago a démontré une activité immunomodulatrice *in vitro*.

Intérêt comme adjuvant dans le traitement de maladies auto-immunes, cancéreuses, neurologiques et virales.

Le sang de drago présente une puissante activité inhibitrice sur les voies classique et alterne du système du complément (Risco *et al.*, 2000)
inhibe la prolifération de cellules T stimulées (Risco, 2000)
module la production d'espèces réactives d'oxygène (Risco *et al.*, 1996)
et la phagocytose (inhibition/stimulation)(Risco *et al.*, 2000),

Activité anti-inflammatoire liée à la tapsine

Question

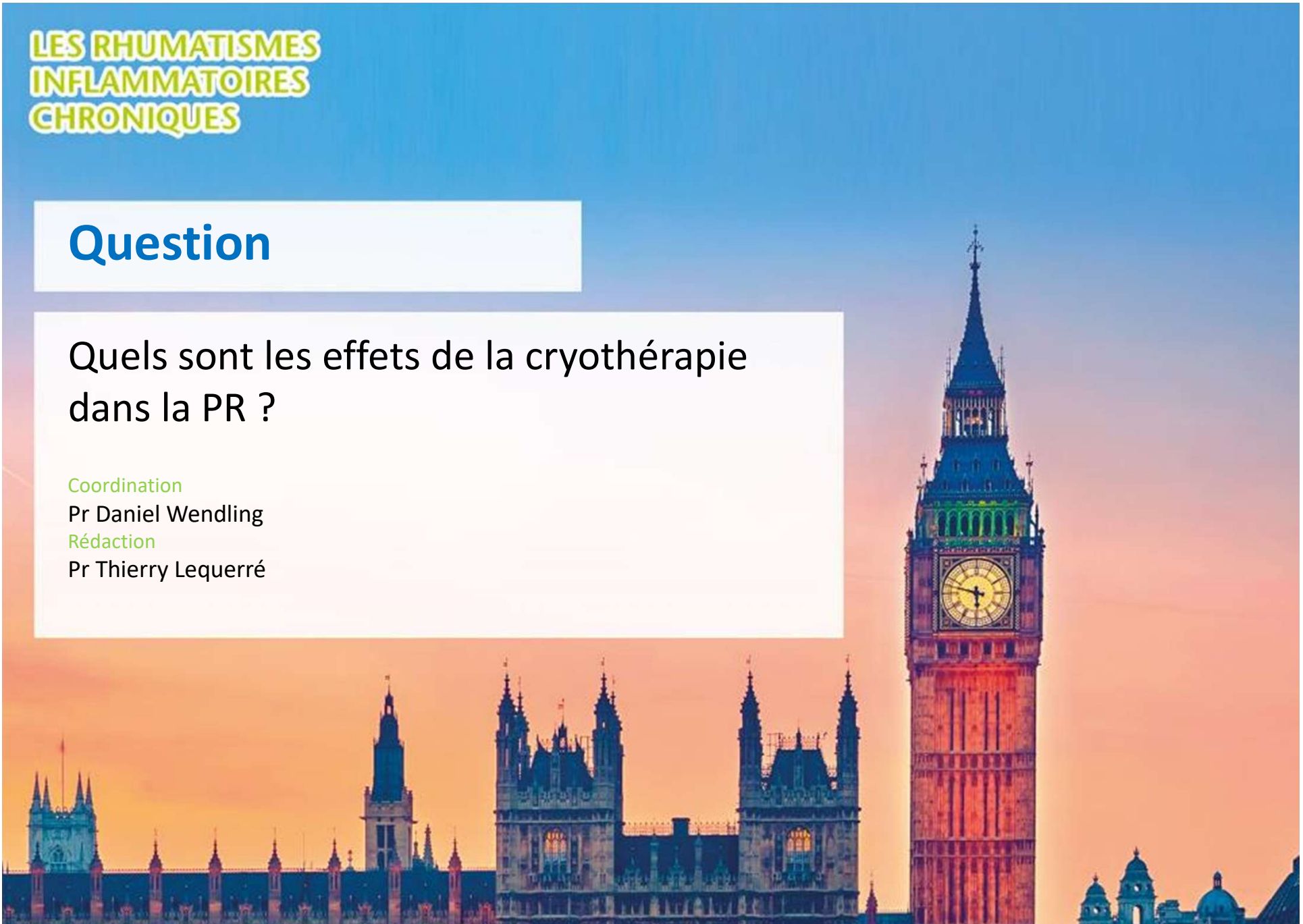
Quels sont les effets de la cryothérapie dans la PR ?

Coordination

Pr Daniel Wendling

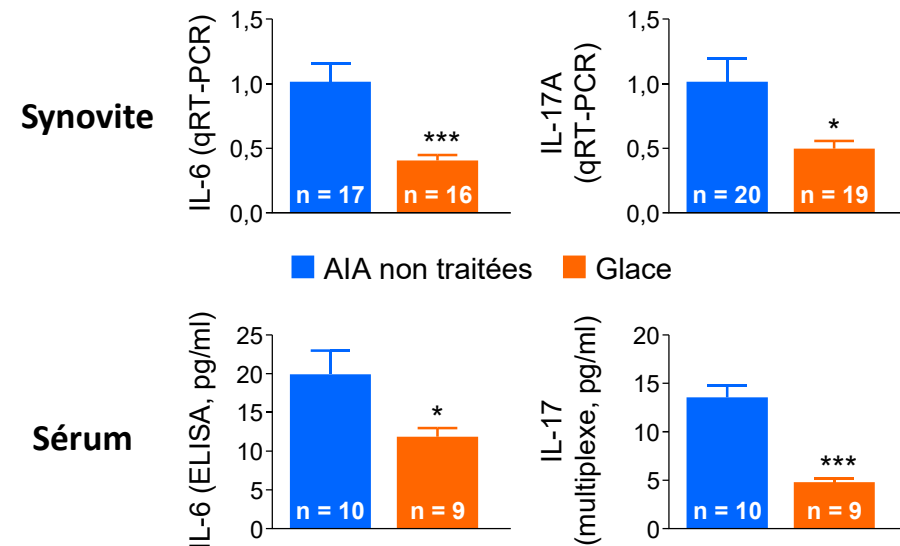
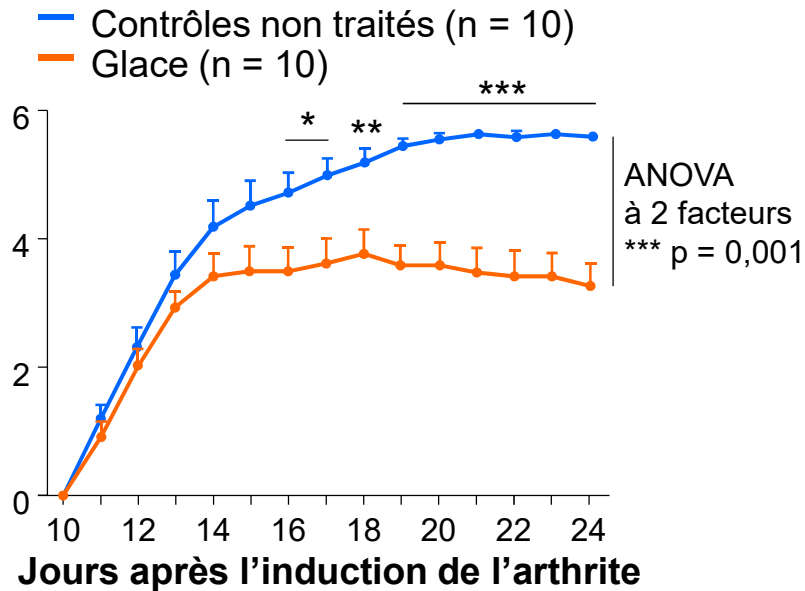
Rédaction

Pr Thierry Lequerré



Cryothérapie et PR

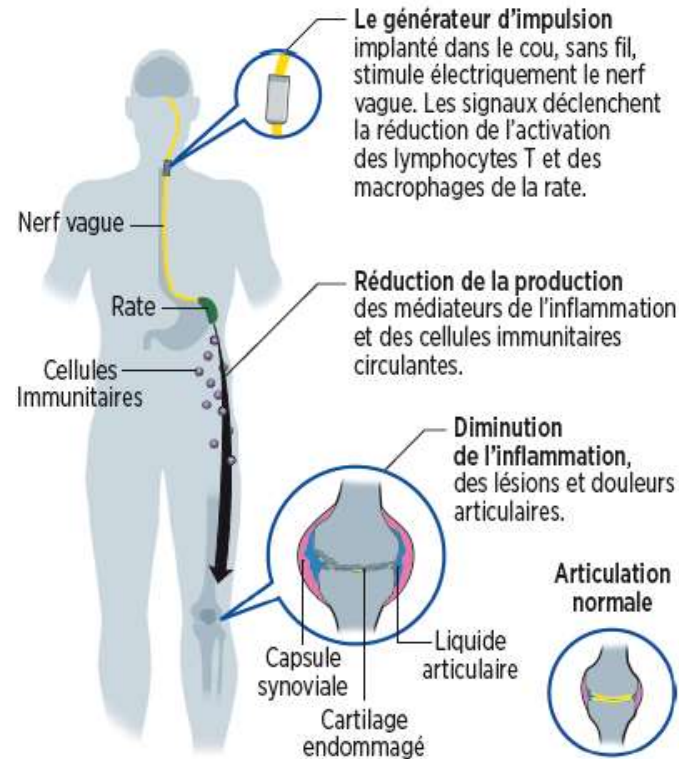
- La cryothérapie induit une hypothermie modérée ayant des propriétés anti-inflammatoires via l'inhibition de NF- κ B (\downarrow Cox2, \downarrow collagénases, \downarrow MMP)
- Effet du froid sur l'arthrite et sur les niveaux d'expression cytokiniques



➔ La cryothérapie diminue la sévérité de l'arthrite via la diminution de la synthèse locale et systémique des cytokines pro-inflammatoires IL-6 et IL-17

UNE TECHNIQUE ORIGINALE !

la stimulation du nerf vague réduit de manière significative les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, par Inhibition de la production de cytokines.



Étude ouverte sur 17 PR
Amélioration du DAS 28
Amélioration des symptômes
Inhibition de la production de TNF

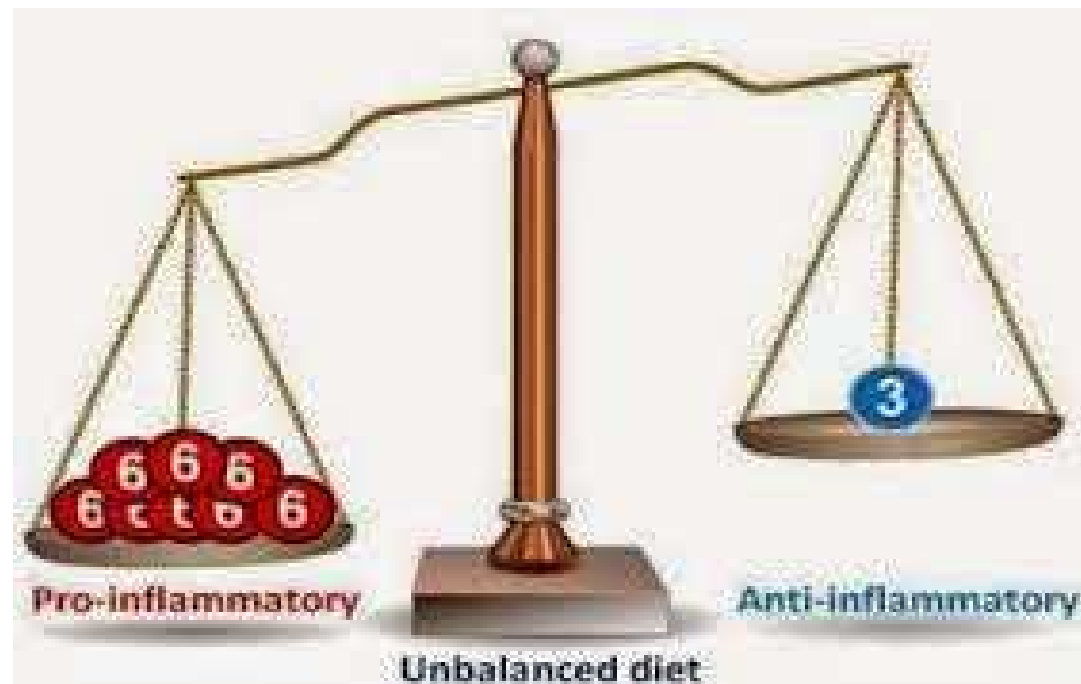
Actes de l'Académie nationale des sciences (PNAS) Juillet 2016
Institut Feinstein, Manhasset



DIETETIQUE



OMEGA-3 OMEGA -6



Huiles de poisson

synthèse 2003 de 13 essais cliniques menés auprès de 567 sujets.

les huiles de poisson, source importante d'oméga-3, peuvent soulager certains des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, notamment les **raideurs matinales**.

Elles permettraient aussi de réduire le dosage des médicaments anti-inflammatoires.

Posologie recommandée

3 g à 4 g d'AEP/ADH/24h sous forme d'huiles de poisson;
attendre 2 à 3 mois avant de soulager les symptômes.



Cleland LG, James MJ, Proudman SM. [The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis](#). *Drugs*. 2003; 63(9): 845-53

HUILE DE FOIE DE MORUE

L'huile de foie de morue aiderait les patients à réduire leur dépendance envers les AINS

10 g/jour contenant 2,2g de n-3 EFAs

Galarraga et al: *Cod liver oil (n-3fatty acids) as an anti-inflammatory drug sparing in rheumatoid arthritis*. *Rheumatology(Oxford)* 2008, 47 (5):665-9



**Évaluation sur 52 semaines
PR sous MTX, SLZ, HCQ**

Groupe 1 : huile de poisson oméga-3 (EPA+DHA) à très faible dose soit 0,4g /j

Groupe 2 : forte dose (soit 5,5 g /j)

aucune différence significative entre les deux groupes

mais à un an, le taux d'échec de la trithérapie (avec nécessité de modifier le traitement) était moindre dans le groupe « huile de poisson » (10,5%) que dans le groupe contrôle (32,1%).

plus grand nombre de malades en rémission selon les critères de l'ACR dans le groupe 2

Proudman et al: Fish Oil In Rheumatoid Arthritis: A Randomised, Double Blind Trial Comparing High Dose With Low Dose. Arthritis Rheum 2012;64 Suppl 10 :453

bénéfice lié à son action sur les mécanismes de l'inflammation.

recommandée en prévention primaire et secondaire de la mortalité cardiovasculaire,

Double bénéfice dans la PR, articulaire et cardio-vasculaire

Huile de bourrache-*Borago officinalis*

Huile d'onagre-*Oenothera biennis*).

Riches en acide gamma-linolénique ou AGL (une forme d'acide gras oméga-6 qui n'entre pas en compétition avec le métabolisme des oméga-3),

il semble que les **doses de 1 400 mg/jour** ou plus soulagent les symptômes de la polyarthrite

tandis que les doses inférieures à 500 mg sont inefficaces..

Dosage

Prendre chaque jour **une dose d'huile de bourrache fournissant de 1,4 g à 2,8 g d'acide gamma-linolénique (AGL)**

ou de **5 g à 6 g d'huile d'onagre** par jour.



Belch JJ, Hill A. Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. *Am J Clin Nutr* 2000 Jan;71(1 Suppl):352S-6S.

Soeken KL, Miller SA, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology*(Oxford). 2003 May;42(5):652-9

Cameron M *et al.* Evidence of effectiveness of herbal medicinal products in the treatment of arthritis. Part 2: Rheumatoid arthritis *Phytother Res*. 2009 Dec;23(12):1647-62.

Zurier RB, Rossetti RG, *et al.* Gamma-Linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1996 Nov;39(11):1808-17.

JUS DE GRENADE

**La consommation d'extrait de grenade 10 ml/j 12 semaines
diminue les paramètres du stress oxydatif dans le serum, peroxydation
lipidique de 25%
améliore le score du DAS 28 de 17%**

[Balbir-Gurman A et col: Isr Med Assoc J. 2011 Aug;13\(8\):474-9.](#)

**La prise de 2 capsules de 250 mg d'extrait de grenade pendant 8
semaines
améliore des marqueurs sanguins de l'inflammation
réduit le score d'activité du DAS28
augmente le taux de GPX**

[Ghavipour M et col : Eur J Clin Nutr. 2016 Aug 31. doi: 10.1038/ejcn.2016.151.](#)

Phytodolor®.

Populus tremula-peuplier faux-tremble,
Fraxinus excelsior-frêne européen
Solidago virga aurea-verge d'or

20 à 40 gouttes toutes les 4 heures

serait plus efficace qu'un placebo pour réduire l'**inflammation** et la **douleur**.



Une méta-analyse conduite en 1999 concluait que Phytodolor® avait une efficacité comparable à un traitement classique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens pour soulager les douleurs.

Ernst E. The efficacy of Phytodolor for the treatment of musculoskeletal pain - a systematic review of randomized clinical trials. *Natural Medicine Journal*, 1999; 2(5):14-17

Gunderman KJ: Phytodolor--effects and efficacy of a herbal medicine. *Wien Med Wochenschr.* 2007;157(13-14):343-7

Deux études ont été effectuées avec la solution « Phytodolor® » sans démontrer de résultats statistiquement significatifs.

**Cochrane Database Syst Rev 2011 (Feb 16):2:
CD002948**



LES REGIMES ALIMENTAIRES



Des avis très partagés et souvent contradictoires

Etudes difficiles

Observance délicate

Nombreuses sorties d'études, perdus de vue

Absence d'intérêt commercial = pas de financement

Panush RS : **Alimentation, Régimes et Rhumatismes inflammatoires**. Revue du Rhumatisme 1991; 58 (3b): 35-42S

Pattison DJ et al: **The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review**. J Rheumatol 2004;31 (7): 1310-9

Pedersen M et al : **Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort**. J Rheumatol 2004; 32 (7): 1249-52

Flipo RM : **Que savoir et que penser des régimes alimentaires à visée thérapeutique dans la PR: La Lettre du Rhumatologue 2008, 344: 14-22**

Revue Cochrane et interventions nutritionnelles dans la PR

14 essais contrôlés randomisés , 1 essai clinique contrôlé, soit 837 patients

Conclusion

Les effets des interventions nutritionnelles sont encore incertains, il est difficile de conclure à partir des études incluses, de faible effectif et présentant des risques de biais de modérés à élevés.

Dietetary interventions for rheumatoid arthritis: Hagen KB, Byfuglien MG et al:
Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD006400.

REGIME CRETOIS

Se caractérise par sa richesse en oméga 3

Les effets bénéfiques dans la PR résulteraient d'une modification du rapport entre acides gras insaturés et acides gras saturés ?

Mc KellarG et al: Ann Rheum Dis 2007; 6-: 1239-43

Kjeldsen-Kragh J : Ann Rheum Dis 2003; 62:193-5

Skoldstam L et al: Ann Rheum Dis 2003;62:208-14

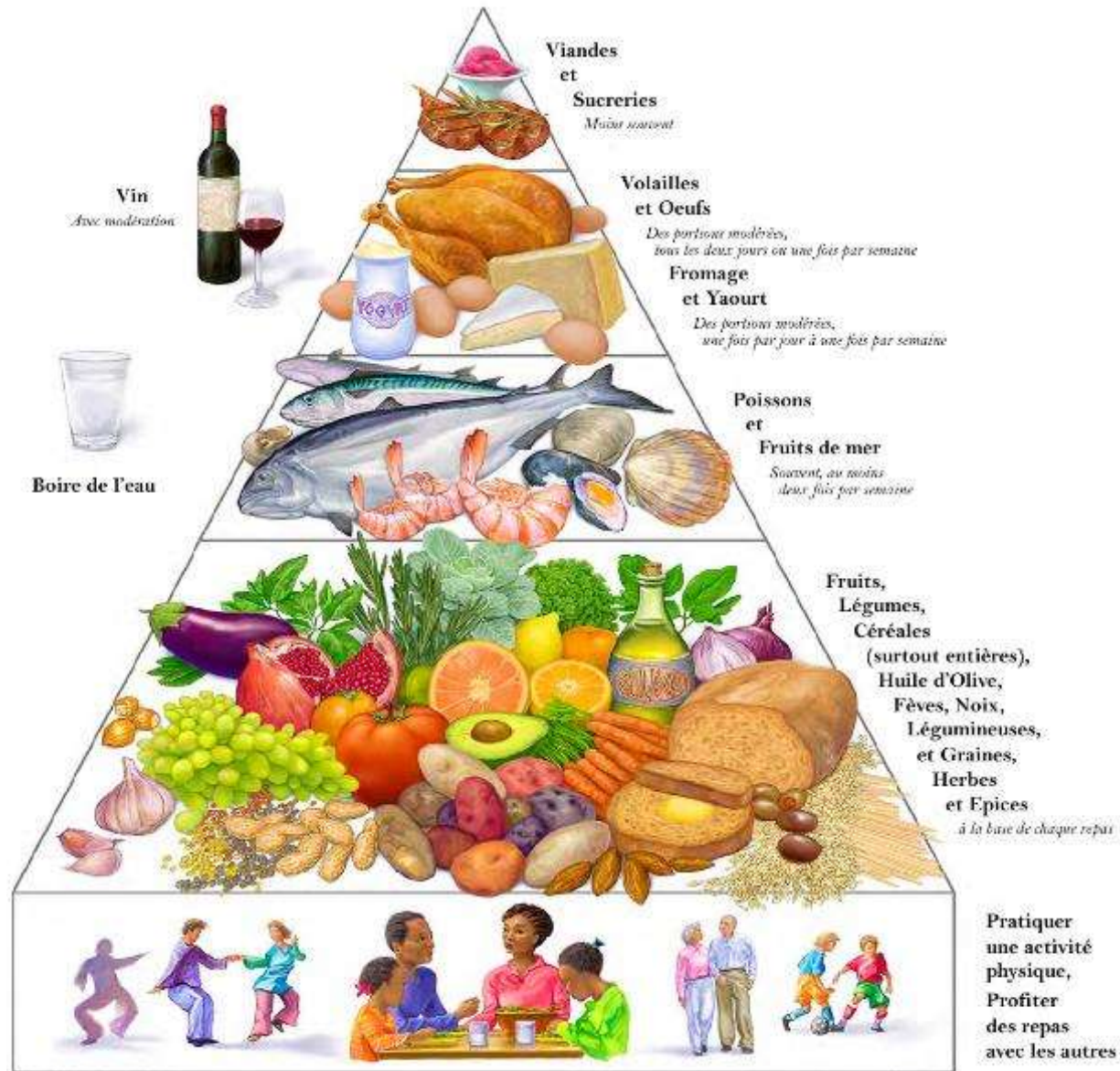
Linus A et al: Am UJ Clin Nutr 1999;70:1077-82

Le Dr Michel de Lorgeril définit le régime méditerranéen dans son livre *Cholestérol, Mensonge et Propagande* :

« La diète méditerranéenne est une diète riche en céréales peu raffinées, surtout le blé consommé sous forme de pain, de pâtes, de couscous, etc. Elle est riche en fruits et en légumes frais consommés de façon saisonnière. Les légumes feuilles, en particulier, sont proposés à tous les repas. Elle est également riche en légumes secs : haricots, fèves, pois (chiches et autres), lentilles. Les Méditerranéens consomment des fruits à coque (amandes, noix, noisettes) et, pendant l'hiver, des fruits séchés, comme les fameux raisins de Corinthe, mais aussi des figues et des abricots. Ils consomment les œufs, les poissons et les viandes (plutôt volailles et lapins, dans) de façon modérée en général. Ils consomment des produits laitiers mais certaines zones seulement fermentés (fromage et yogourts) en quantités faibles à modérées, et surtout ceux faits à partir de lait de brebis et de chèvre. L'huile d'olive est l'huile exclusivement utilisée pour la cuisine et, évidemment, on ignore le beurre ainsi que les huiles polyinsaturées (tournesol, maïs, etc.). Les herbes aromatiques (romarin, thym et origan), l'ail et l'oignon sont largement utilisés pour la préparation des repas, de même que les jus de citron et autres agrumes.

La Pyramide du Régime Méditerranéen

Une approche contemporaine d'une alimentation savoureuse et saine



REGIME VEGETARIEN

Trois études ont démontré que, chez certains patients, une **diète végétalienne** ou végétarienne diminuait les **symptômes** de l'arthrite rhumatoïde .

Nenonen MT, Helve TA, *et al.* [Uncooked, lactobacilli-rich, vegan food and rheumatoid arthritis](#). *Br J Rheumatol*. 1998 Mar;37(3):274-81.

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

Hafstrom I, Ringertz B, *et al.* [A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens](#). *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Oct;40(10):1175-9.

Deux autres études ont démontré qu'un jeûne suivi d'une diète végétalienne ont apporté des **modifications à la flore intestinale** des patients atteints d'arthrite rhumatoïde, et qu'il y avait corrélation entre ces changements et l'amélioration de leur état

Peltonen R, Kjeldsen-Kragh J, *et al.* [Changes of faecal flora in rheumatoid arthritis during fasting and one-year vegetarian diet.](#) *Br J Rheumatol.* 1994 Jul;33(7):638-43.

Peltonen R, Nenonen M, *et al.* [Faecal microbial flora and disease activity in rheumatoid arthritis during a vegan diet.](#) *Br J Rheumatol.* 1997 Jan;36(1):64-8.

Par contre, une étude plus récente, en 2005, n'a pas démontré d'effet d'une diète méditerranéenne et d'un jeûne sur la flore intestinale.

Michalsen A, Riegert M, *et al.* [Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study.](#) *BMC Complement Altern Med.* 2005 Dec 22;5:22.

LE JEÛNE

Le jeûne complet (diète hydrique) 7 à 10 j améliore les symptômes de la PR, soulagement temporaire de la douleur

La reprise de l'alimentation est suivie de rechute immédiate

Étude princeps de Stöldstam et al 1979, effet d'un jeûne suivi d'un régime végétarien sur 12 semaines

REGIME SEIGNALET

Exclusion des conserves, sucre raffiné, huiles et margarines

Consommer légumes frais, fruits, oléagineux, miel

Viandes, poissons, œufs, légumineuses, limités 1/J

Importance des huiles de Première Pression à froid

Des produits crus ou peu cuits

Des compléments en vitamines et minéraux

Seignalet T et al: **Résultats préliminaires d'un régime sans blé et sans lait dans la PR.**
Presse Med 1989;18:1931-32

Livre: **L'alimentation ou la 3^{ème} médecine.** François-Xavier de Guibert. Paris 1996

LES INTOLERANCES ALIMENTAIRES

Des PR (5 à 10%) bénéficient de rémission suite à la suppression d'un aliment, qui rechutent à leur réintroduction

VIANDES ROUGES

Pattison DJ et al : Arthritis& Rheumatism 2004; 50: 3084-3012

LAIT ET DERIVES LACTES

Ann Rheum Dis 1992; 51: 298-302

VEGETALIEN SANS GLUTEN

Hafström et al: Rheumatology 2001;40:1175-79

ALIMENTATION DU PATIENT ATTEINT DE PR CONSEILS

Modifier les habitudes alimentaires, dans le but de

- réduire l'inflammation et le stress oxydant**
- améliorer le fonctionnement du système immunitaire**
- équilibrer la flore intestinale**

❖ REDUIRE L'INFLAMMATION

**Augmenter l'apport en acides gras oméga 3
près de 3 g / jour (1,8 g d'AEP et 0,9 g d'ADH).**

**Consommer 3 repas de 150 g de poisson gras par semaine, plus
1 g par jour d'oméga-3 en supplément (AEP et ADH combinés).**

Augmenter l'apport en huile d'olive

**Consommer des noix, amandes, non rôties, non salées, des
avocats**

Réduire au minimum la consommation de viandes rouges

**Réduire la consommation d'acides linoléiques – oméga 6
respecter la balance Omega 3 / Omega 6 : 1 pour 4 à 6**

❖ AMELIORER LE FONCTIONNEMENT DU SYSTEME IMMUNITAIRE

- ❖ Augmenter l'apport en fruits et en légumes
- ❖ Utiliser des épices, curcuma, gingembre, ail, poivre, persil...
- ❖ Assurer un bon apport en vitamine D
- ❖ Equilibrer la flore intestinale
- ❖ Augmenter l'apport en légumineuses
- ❖ Consommer des céréales complètes bio
- ❖ Minimum d'aliments lacto-fermentés

PR et INFECTION, LE MICROBIOTE



FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

L'HYPOTHESE INFECTIEUSE

L'intervention d'agents infectieux est soupçonnée depuis de nombreuses années

Le gradient « Nord-Sud » dans la prévalence des maladies auto-immunes

soupçonné, le rôle des mycoplasmes, mycobactéries, Proteus mirabilis, virus EBV, Parvovirus B19....

Relancée depuis ces dernières années, 2009-2010

parodonte

poumon

MICROBIOTE

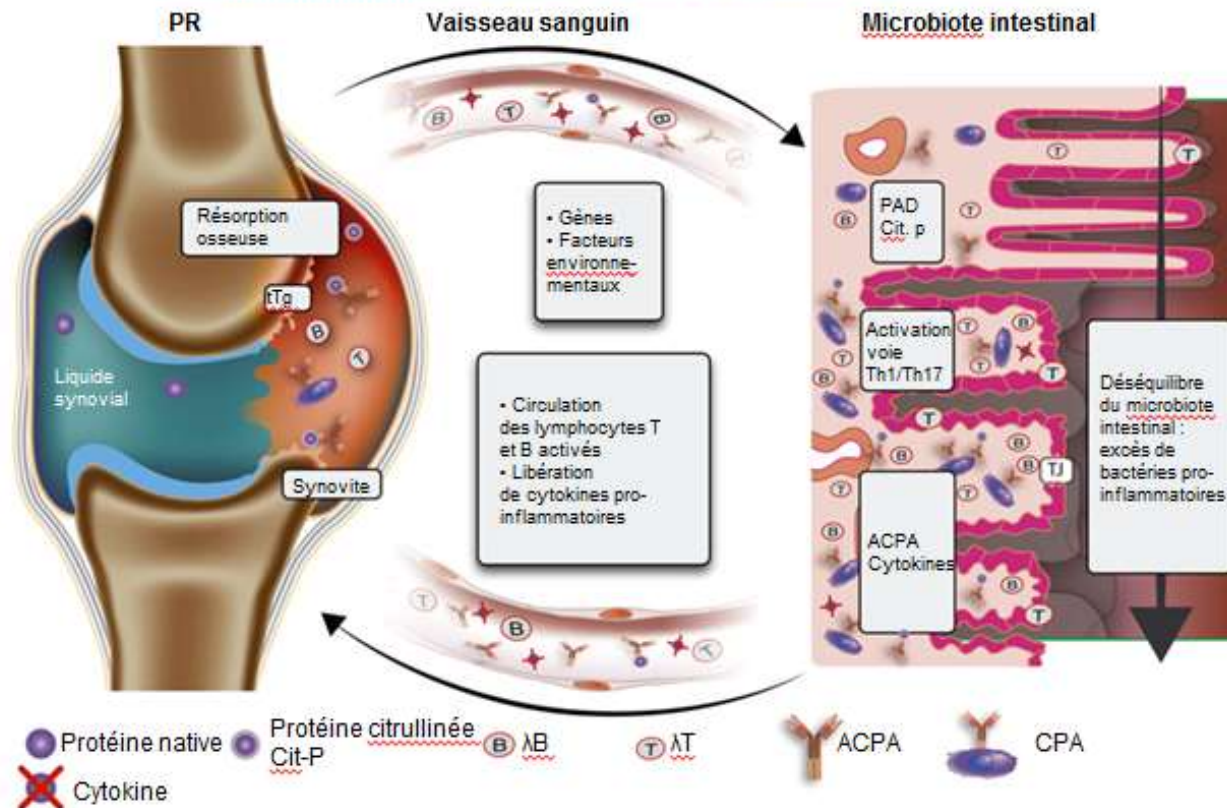
La grande hétérogénéité génétique des PR interdit une vision simpliste de la pathogénie des PR, faisant jouer un rôle décisif à un seul agent infectieux

Comment les microbiotes
peuvent-ils favoriser l'apparition
d'une polyarthrite ?

Le microbiote intestinal dans la PR (1)

- Le microbiote intestinal est composé de milliards de bactéries avec 4 familles principales : 50-75 % de firmicutes (ex. : *Clostridia*, bactérie filamenteuse segmentée) ; 10-15 % de *Bacteroidetes* (ex. : *Prevotella*, *Porphyromonas*) ; 1 à 10 % d'actinobactéries et 1 % de protéobactéries (ex. : *E. coli*)
- La modification de la composition du microbiote, ou dysbiose, pourrait intervenir dans le déclenchement de la PR en favorisant la citrullination et en activant l'immunité innée et adaptative par des mécanismes qui restent encore à préciser

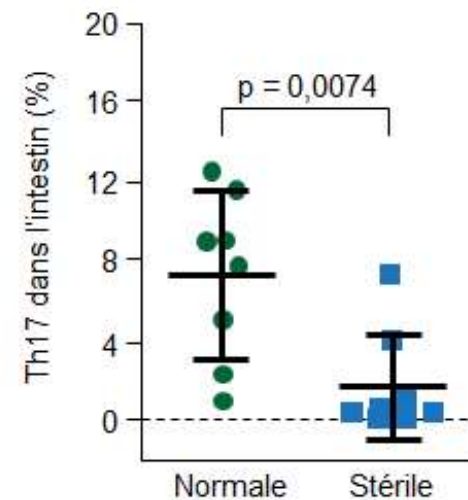
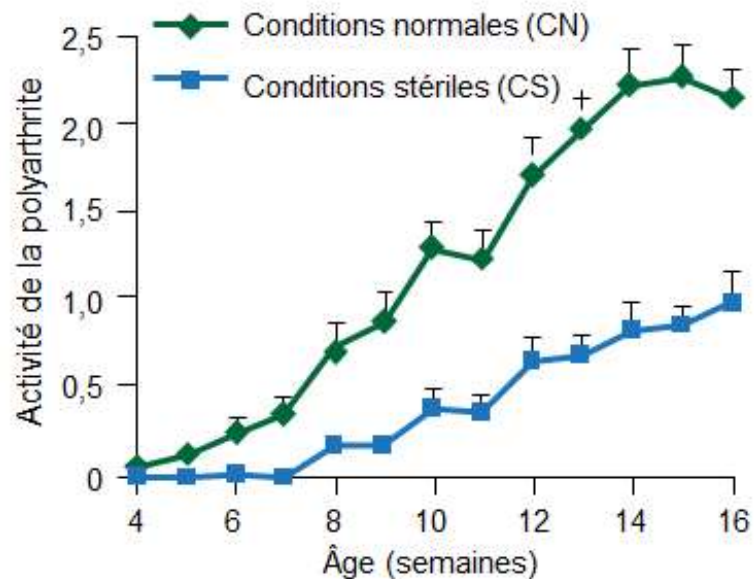
Le microbiote intestinal dans la pathogénie de la PR



Le microbiote intestinal dans la PR (2)

- Étude du microbiote intestinal des souris déficientes en IL-1RA (IL-1RA^{-/-}) qui développent spontanément une polyarthrite
 - Les souris IL-1RA^{-/-} ont une flore intestinale différente de celle des souris contrôles avec un excès d'Helicobacter et un défaut de Ruminococcus et de Prevotella
 - augmentation des Th17 dans la lamina propria de l'intestin

Intensité de la polyarthrite et nombre de Th17 dans l'intestin des souris IL-1RA^{-/-}

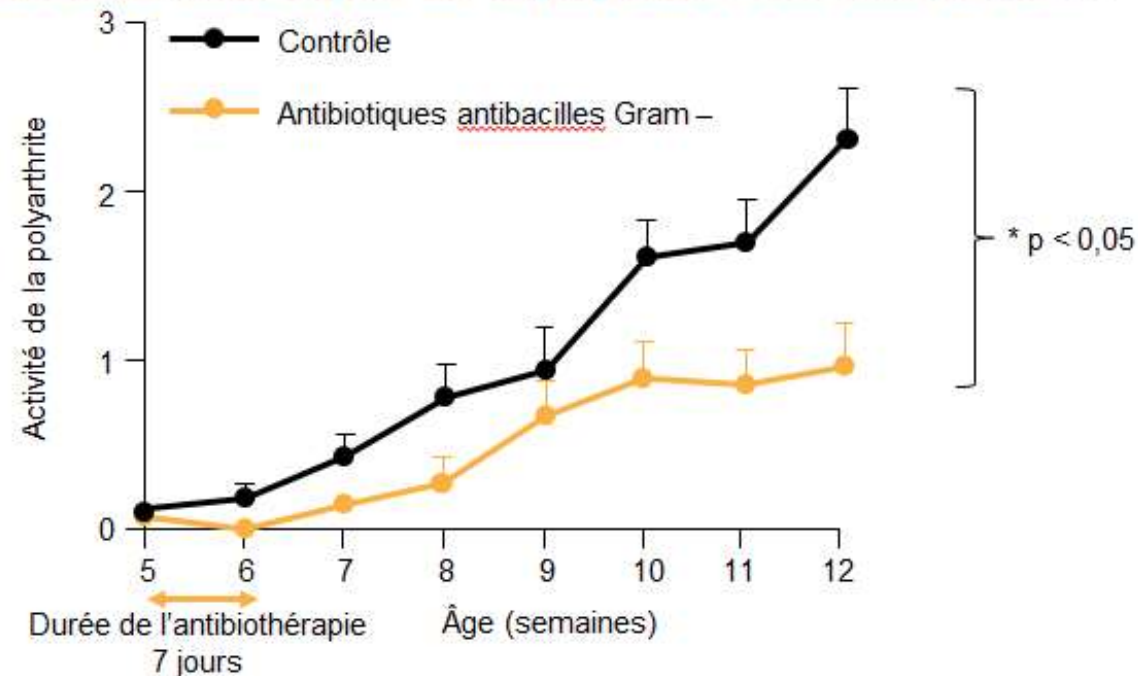


→ **L'IL-1RA est impliquée dans le déséquilibre du microbiote intestinal qui active la voie Th17**

Le microbiote intestinal dans la PR (3)

- L'administration d'antibiotiques dirigés contre les bacilles Gram – améliore la polyarthrite liée à l'absence d'IL-1RA (souris IL-1RA^{-/-})

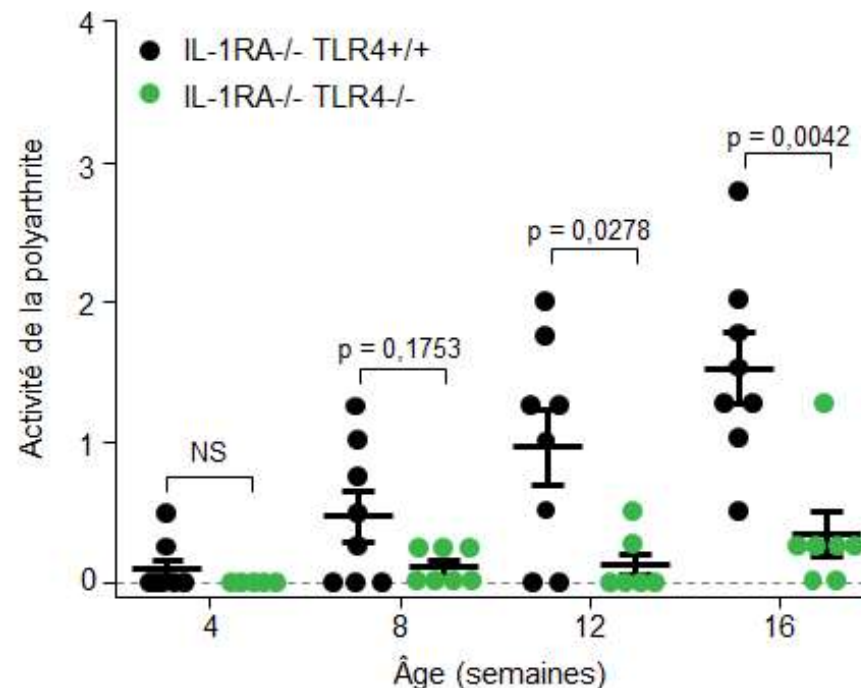
Effets des antibiotiques sur la polyarthrite des souris IL-1RA^{-/-}



➔ L'absence d'IL-1RA favorise l'émergence de bacilles Gram – impliqués dans le développement d'une polyarthrite

Le microbiote intestinal dans la PR (4)

- Le récepteur TLR4 est impliqué dans la polyarthrite liée à l'absence d'IL-1RA, car les souris déficientes en IL-1RA et TLR4 (IL-1RA^{-/-} TLR4^{-/-}) ne développent plus de polyarthrite

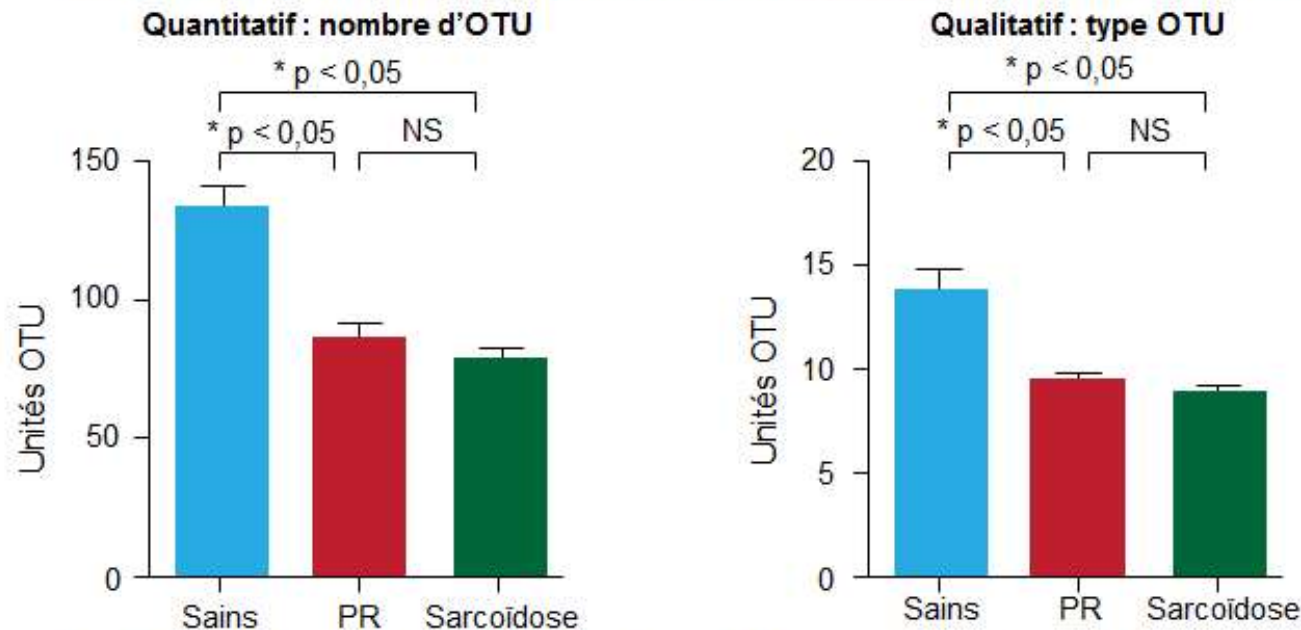


➔ **Le microbiote intestinal secondaire à l'absence d'IL-1RA induit une polyarthrite par activation de l'immunité innée via TLR4**

Le microbiote bronchopulmonaire dans la PR (1)

- Étude du microbiote bronchopulmonaire de 20 patients atteints de PR comparativement à 10 patients atteints de sarcoïdose naïfs de traitement et de 24 sujets sains ayant des caractéristiques similaires pour leur consommation tabagique
 - Analyse quantitative et qualitative par PCR 16s du microbiote bronchopulmonaire à partir du lavage bronchoalvéolaire (LBA) obtenu par bronchoscopie
 - Dosage sérique de : CRP VS, FR, ACPA, et mesure du niveau de citrullination dans le LBA

Différence quantitative et qualitative du microbiote pulmonaire des PR

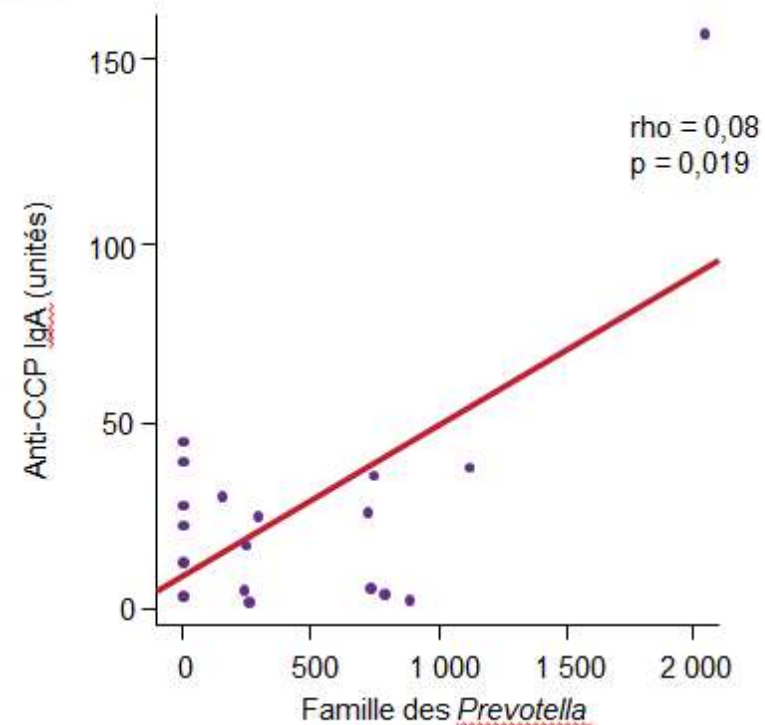
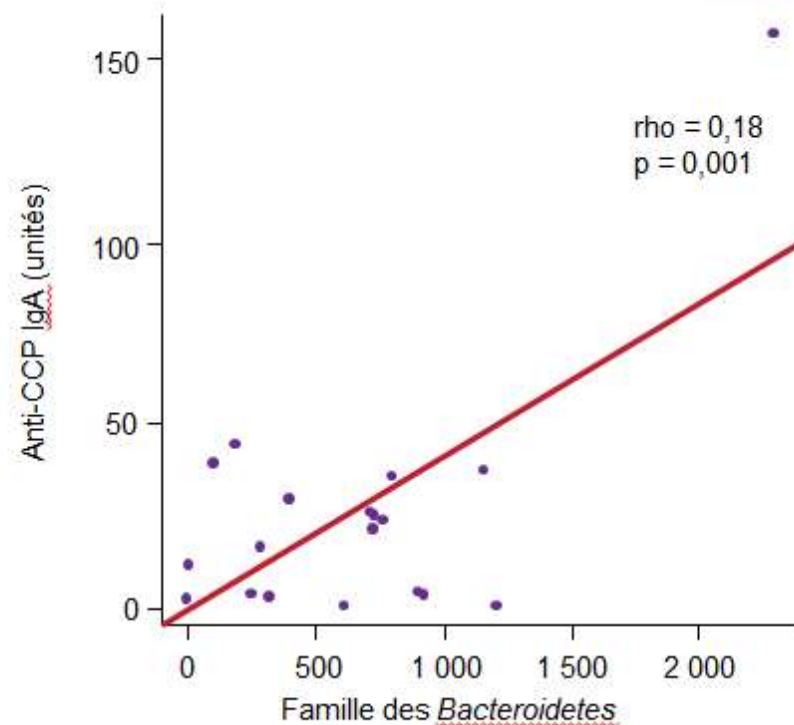


➔ **Dans la PR, il existe un déséquilibre quantitatif et qualitatif du microbiote pulmonaire**

Le microbiote bronchopulmonaire dans la PR (2)

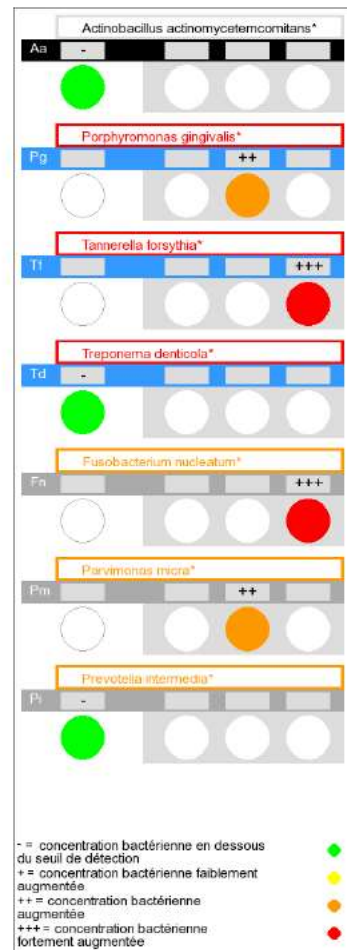
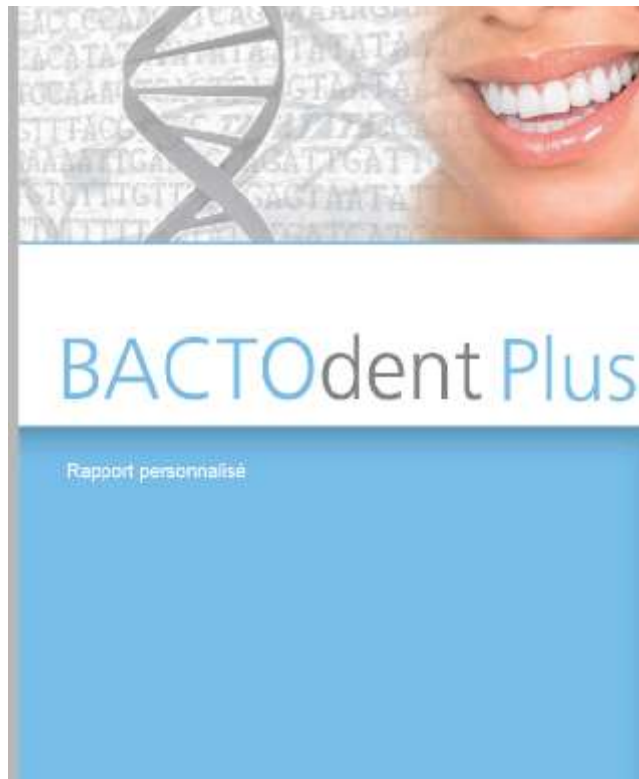
- Certaines espèces du microbiote pulmonaire des PR sont corrélées à l'inflammation et aux ACPA sériques

Corrélation entre microbiote pulmonaire et ACPA



➔ **Le microbiote pulmonaire pourrait intervenir dans la citrullination bronchopulmonaire et participer au déclenchement de la PR**

LE PARODONTE



Résultat d'analyses:

Les bactéries du complexe rouge (*Porphyromonas gingivalis* et *Tannerella forsythia* ainsi que *Treponema denticola*) ont été détectées: **Pg** a été détectée dans une concentration élevée. **Tf** a été détectée dans une concentration très élevée. Les bactéries du complexe orange (*Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* ainsi que *Parvimonas micra*) ont été détectées: **Fa** a été détectée dans une concentration très élevée. **Pm** a été détectée dans une concentration élevée.

Ces bactéries sont des pathogènes spécifiques de la parodontose. Tous les autres marqueurs bactériens spécifiques de la parodontose n'ont pas été mis en évidence par PCR.

L'analyse de la flore buccale du patient a permis d'estimer le risque de développer une parodontose comme suit:

Risque de parodontose dû aux pathogènes associés:

élevé

Antibiothérapie recommandée au vu des résultats du BACTOdent:

Metronidazole 3x400 mg/jour (8 jours)
ou
Clindamycine 4x300 oder 2x600 mg/jour (7 jours)

Alternative

Ampicilline/Sulbactam 3x375 mg/jour (10 jours)
ou
Doxycycline 1x200 mg/jour (1 jour) + 1x100 mg/jour (19 jours)

LISTE DES SUSPECTS

Pathogens suspected of triggering rheumatoid arthritis (RA).

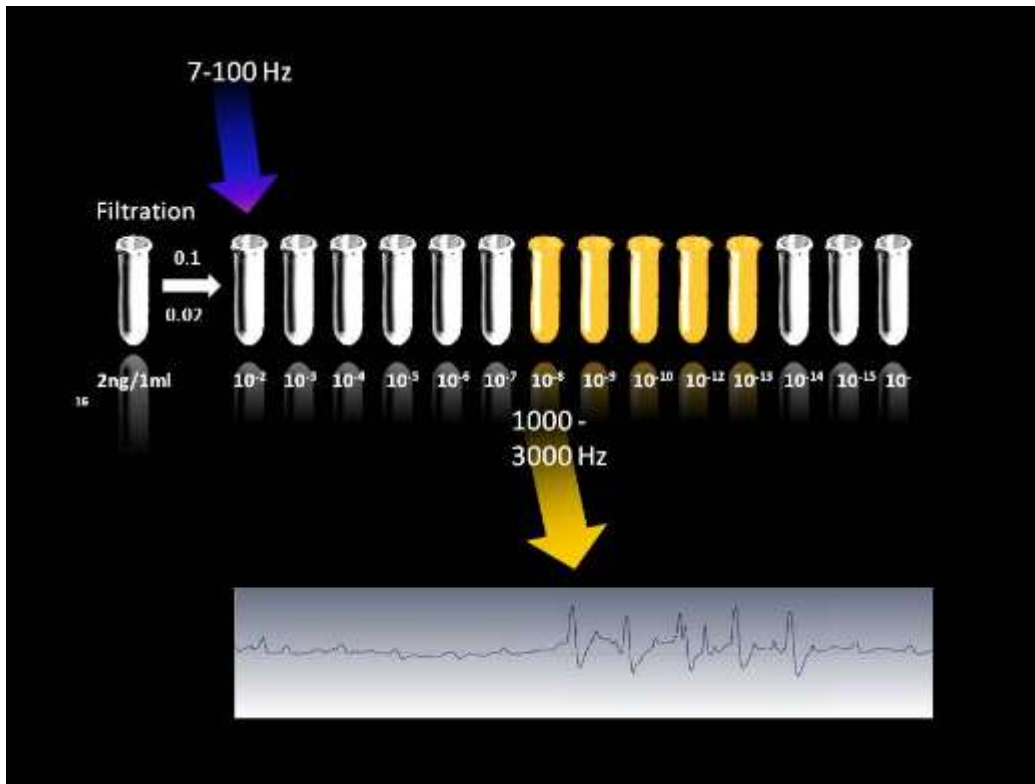
<i>Acinetobacter</i> spp.	Carty et al., 2004
<i>Alphavirus</i>	Leirisalo-Repo, 2005
<i>Bordetella</i> spp.	Carty et al., 2004
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Imai et al., 2013
<i>Campylobacter jejuni</i>	Shadidi et al., 2002
<i>Candida albicans</i>	Hermann et al., 1991
<i>Chlamydomphila</i> spp.	Carter et al., 2010
<i>Escherichia coli</i>	Newkirk et al., 2005
<i>Flavivirus</i>	Li et al., 2013
<i>Haemophilus</i> spp.	Carty et al., 2004
<i>Helicobacter pylori</i>	Caselli et al., 1989
<i>Herpesviridae</i>	Shadidi et al., 2002; Silman and Pearson, 2002
Human Immunodeficiency Virus	Carty et al., 2004
<i>Leptospira interrogans pomona</i>	Sutliff et al., 1953
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Kim H.R. et al., 2006
<i>Mycoplasma arthritidis</i>	Phillips, 1986
<i>Mycoplasma fermentans</i>	Horowitz et al., 2000
Parvovirus	Carty et al., 2004
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Wu et al., 2010
<i>Prevotella intermedia</i>	Martinez-Martinez et al., 2009
<i>Proteus mirabilis</i>	Wilson et al., 2000
<i>Rubivirus</i>	Hart and Marmion, 1977
<i>Staphylococcus aureus</i>	Zahiri Yeganeh et al., 2015
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Phillips, 1986
<i>Tannerella forsythensis</i>	Ogrendik, 2009
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Maslova et al., 2004

Marina I. Arleevskaya et col: How Rheumatoid Arthritis Can Result from Provocation of the Immune System by Microorganisms and Viruses. Front Microbiol. 2016; 7: 1296.

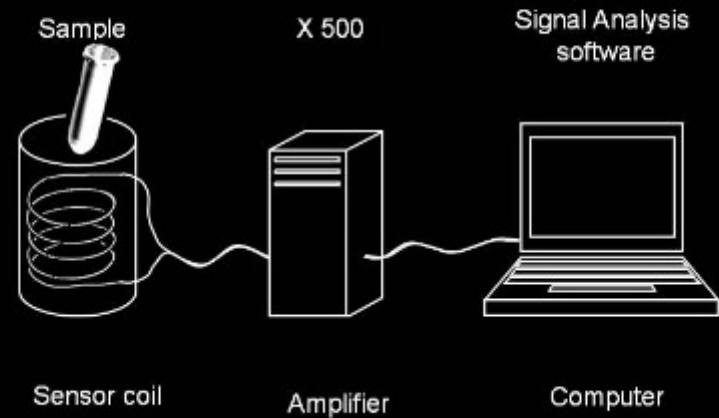
UNE VALIDATION DES TRAVAUX Du Pr Luc MONTAGNIER et de CHRONIMED

Le Pr Montagnier a démontré que lorsque du sang infecté a été filtré de telle manière que plus aucune bactérie, ni aucun virus ne puisse subsister dans la solution, certaines structures vivantes réapparaissent spontanément après une vingtaine de jours.

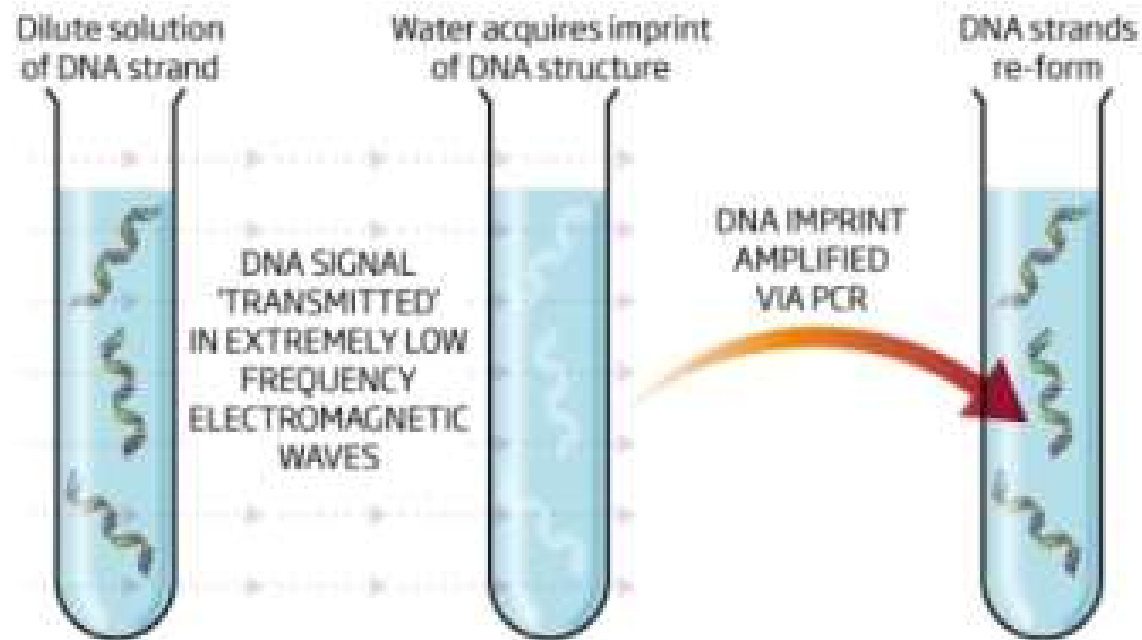
Ces structures émettent des SEM qui sont présents dans des solutions à haute dilution (10-13) alors qu'il n'existe plus la moindre molécule autre que de l'eau à de telles dilutions.



Capture of the signals



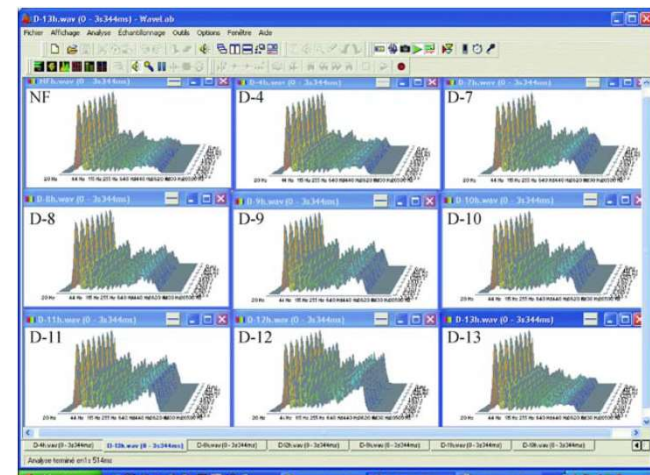
A weak electromagnetic field can form an imprint of a DNA strand in pure water, which can then be used to reconstruct the original DNA



En fait des nanostructures de l'eau (entre 20 et 100nm) sont induites par des séquences d'ADN de bactéries ou de virus, elles-mêmes paraissant modifiées de façon indélébiles par des "tags" chimiques liés au stress oxydant.

Ces nanostructures sont elles-mêmes émettrices de signaux électromagnétiques (SEM) de basse fréquence que l'on détecte dans le plasma sanguin à certaines dilutions.

Une expérience de plusieurs années montre une haute corrélation entre la présence de traces de SEM provenant de bactéries ou de virus dans le plasma des patients et certaines maladies chroniques, dont la PR.



Ces résultats suggèrent que des infections microbiennes persistantes ou leurs nanostructures peuvent être à l'origine de réactions auto-immunes et peuvent donc être réduites par des traitements antibiotiques prolongés.

Les bactéries en cause sont en cours d'étude. Mais d'ores et déjà leur présence justifie l'utilisation de traitements antibiotiques prolongés, dont l'efficacité peut être évaluée par la diminution de l'intensité des SEM dans le plasma.

A ce jour **120** prélèvements ont été effectués chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'affections chroniques diverses. Des signaux magnétiques (SEM) émis par des fragments d'ADN d'origine bactérienne ont été systématiquement recherchés, avec les résultats suivants.

Gérard Guillaume, Luc Montagnier : Polyarthrite Rhumatoïde, l'hypothèse infectieuse. Réflexions Rhumatologiques : mars 2015; 174 (19) 24-27 plus biblio

SEM détectées dans 72 à 75 % des PR

La recherche des SEM dans les PR nous apparaît pertinente.

Cette présence , nous autorise à redonner une place à la théorie infectieuse dans la pathogénie cette pathologie multifactorielle.

Il en découle que les antibiotiques (ou les thérapies antibactériennes) pourraient trouver une place dans la stratégie thérapeutique de la PR.

DES NOUVELLES PISTES THERAPEUTIQUES ?

Si le rôle direct d'agents microbiens dans le déclenchement de la PR, se confirmait, ceci pourrait révolutionner sa prise en charge.

Deux stratégies se dessineraient,

soit tenter de moduler le microbiote intestinal, par des probiotiques ou des bactéries promotrice de tolérance du soi,

soit en développant des stratégies antibiotiques ou anti-bactériennes

les conditions de succès de l' antibiothérapie, peuvent être ainsi résumés :

1. Plus le traitement est débuté précocement, meilleurs sont les résultats.
2. Plus la maladie est légère, meilleure est la réponse aux antibiotiques.
3. Plus la durée de traitement est longue, meilleure est l'amélioration.
4. Les meilleurs répondeurs, sont les patients les plus jeunes.
5. Très souvent, à cause de la réaction de Herxheimer, les patients s'aggravent pendant quelques semaines avant de constater une amélioration.
6. Les antibiotiques les plus efficaces sont la doxycycline, la minocycline (plus disponible) et l'azythromycine.
7. La tétracycline, en particulier à faibles doses, n'est pas aussi efficace.
8. L'incidence des effets secondaires est minime et généralement bénigne, même chez les patients suivis pendant plusieurs années.

TRAITEMENTS SEQUENTIELS, ALTERNES, PROLONGES

Par cures courtes 7 j-10 j/mois d'antibiotiques, alternes

supposées suivre le cycle de reproduction des microparasites

Bithérapie: Bactériostatique et bactéricide
Cycline + Macrolide

Première cure une cycline seule pour tester la tolérance

Flagyl, Fasigyne

Immun Plus B

Fluconazole

Serrapeptase, Bromélaïne

Entre les cures

Hydroxychloroquine: Plaquénil 200 mg

risque de toxicité 1 % après 5 à 7 ans d'utilisation,
ou une dose cumulée de 1 000 g d'HCO.

Vitamines B complexe

Probiotiques

Protection hépatique: Sylimarine, desmodium

Tous les 3 à 6 mois

Anti-helminthiques : au choix

COMBENTRIN 125 mg 6 en 1 prise

FLUVERMAL 100 mg 1 prise

ZENTEL 400 mg 1 prise

IMMUNOMODULATION EN TRES HAUTE DILUTION

.

HYPOTHESE

La PR est une maladie auto-immune.

En effet il existe des anomalies du système immunitaire qui se manifestent par la production d'auto-anticorps.

Lien entre les gènes HLA-DR et la PR : L'épitope partagé

Depuis la fin des années 70, on sait que la région HLA-DRB1 représente le principal locus de susceptibilité à la PR (Stastny, 1978). En 1987, P. Gregersen a montré que la susceptibilité à la PR n'est pas associée à un allèle particulier mais à une séquence d'acides aminés présente sur plusieurs allèles.

Les allèles de susceptibilité ont dans la troisième région hypervariable de leur chaîne B1 en position 70-74 une séquence conservée d'acides aminés (QKRAA, QRRRAA, ou RRRRAA) appelée épitope partagé (EP) (Gregersen et al., 1987).

Dans tous les cas, une des voies thérapeutiques est d'utiliser les **anticorps – anti gG** comme support d'information-signalisation °

A cet effet ces anticorps sont préparés en très haute dilution (dilution plus élevée qu'en homéopathie), de telle sorte qu'ils ne soient plus actifs. **4000 à 6000 CH voire plus**

Ils sont porteurs d'une information (un codage) à l'image d'un code barre liée à des domaines de cohérence.

Le système immunitaire à qui ils sont présentés fait office de décodeur.

Si le décodage est réalisé, le système immunitaire déclenche les processus qui permettent de contrôler la cascade de réactions susciter par les anticorps responsables de la maladie

° Voir les travaux de Robert Roudier

Source

Antisérum PENTAVALENT (Sebia)

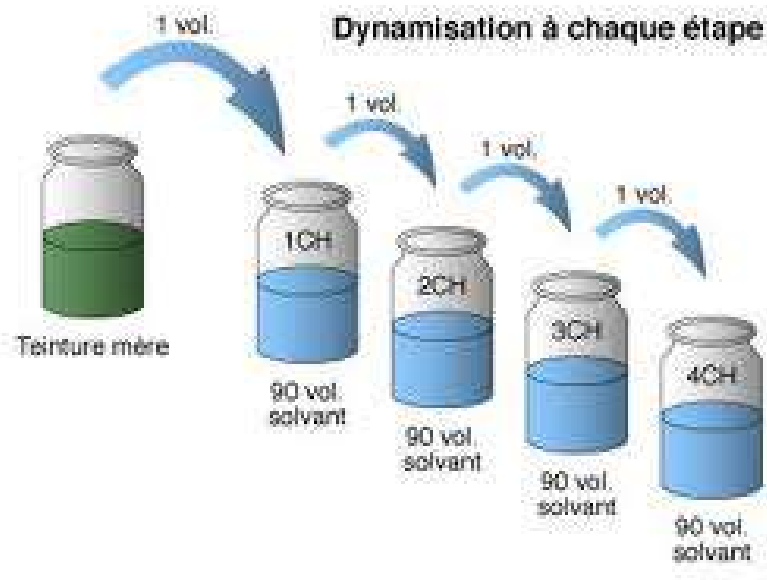
Obtenu par mélange de fractions immunoglobulines de mammifères, spécifiques vis à vis

**des chaînes lourdes alpha, gamma, mu
des chaînes légères kappa et lambda**

Commercialisation arrêtée !

PREPARATION

La base est diluée dans du sérum physiologique phénolée(Lavoisier) jusqu'à des taux de dilutions de 8000 CH (10^{-16000} !)



1/10 ml est prélevé dans un flacon de 9 ml à la seringue et dilué dans le suivant après une dizaine de mouvements de va-et-vient du piston, qui génère une turbidité dans le flacon

1/10ml de la base est dilué dans 9 ml de solvant, cette solution mère reçoit le numéro 1.

Chaque flacon est numéroté à partir de la solution mère.

Tout flacon n est préparé à partir du flacon précédent n-1 par passage au centième apparent

Au-delà du 12 ème passage le nombre d'Avogadro est dépassé

Il n'en reste pas moins vrai qu'en l'absence de support chimique, une information persiste, comme le prouve les réactions des patients

Plus de 10000 dilutions sont ainsi préparées = 10 000 CH

Il persiste une « trace, mémoire, ou empreinte » de la molécule initiale, les domaines de cohérence

Demangeat JL: Gas nanobubbles and aqueous nanostructures: the crucial role of dynamization. Homeopathy 2015;1-15

2 EXEMPLES

1 er cas OM 1940

PR 2009

VS 78-114 Latex 672

- **Juin 2013** MTX 15 mg Plaquenil 2

- Suivi depuis Septembre 2013

Anti CCP 1,9 VS 22 CRP 5

Début immunomodulation ⊕ 8000

- **Octobre 2013**

Séro mycoplasme P IgG 27,7

borrélia + IgG 6,83

SEM + 21% (D8-D12)

Début AB bithérapie, séquentielle, 10j/mois + Serrapeptase

- **Juin 2014** immunomodulation stabilisée à ⊕ 6800/15j

VS 26 CRP 5

28/10/2014 VS 22 sero borréliose IgG 4,83 WB +++ IgG

- **Novembre 2014** SEM 17%
PCR + borrelia
poursuite AB

- Janvier 2015 VS 16 FR IgM 25 anti CCP 1,2

- Juin 2015 AB remplacés par Elymnat + Serrapeptase

- **Décembre 2015** SEM 1% PCR borrelia –
VS 24-54 CRP 0,41 latex 84 WR 12 antiCCP 5
va bien sur plan articulaire
0 dérouillage

Immun plus B 5g/j 1 mois

Immunomodulation \oplus 6800/15j

OBSERVATION 2 H C 1968

- Début du suivi septembre 2011

Crohn

sous Imurel, Pentasa

février 2011 VS 82-112 CRP 10,2

Début par monoarthrite genou 20 ans, liquide articulaire BORRELIA

Rocéphine IV 3 semaines

Polyarthrite non rhumatoïde, B27 -

Serologie borrelia Schaller 20 pts septembre 2011, VS 42 CRP 11,2

- **Janv 2012** SEM 29,8%

Début AB séquentielle 10J/mois

Arrêt Imurel

Pentasa arrêté octobre 2014

Aout 2014 érythème noueux

- **Octobre 2014** VS 70-101 CRP 23,8
4-5 selles/j
douleurs polyarticulaires périphériques, dérouillage 1 heure
protéine monoclonale gamma2 lambda2
protéine Bence Jones 0,25g/l
- **Décembre 2014 :**
Intolérance alimentaire : soja jaune
- **Janvier 2015** fin AB séquentielle
SEM - PCR (Cerba) borrelia –
immunomodulation stabilisée à 9100/15j
- **Septembre 2015** VS 35-74 CRP 12 FR 10 anti CCP 5
- Aucune douleur

CONCLUSION

Les alternatives thérapeutiques ont une place dans la prise en charge des PR

- **améliorer le confort en diminuant les symptômes,**
- ***assurer une meilleure tolérance des traitements classiques***
- **ne ralentissent pas et ne préviennent pas la progression de la maladie ?**

Merci de votre attention