



HAL
open science

Stress et développement de la polyarthrite rhumatoïde : étude cas-témoins sur le rôle des événements de vie, l'évaluation du stress et les stratégies de coping

Vincent Germain

► To cite this version:

Vincent Germain. Stress et développement de la polyarthrite rhumatoïde : étude cas-témoins sur le rôle des événements de vie, l'évaluation du stress et les stratégies de coping. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02074305>

HAL Id: dumas-02074305

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02074305v1>

Submitted on 20 Mar 2019

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

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



HAL Authorization

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le 30/10/2018

Par Vincent GERMAIN
Né le 19/11/1990 à Romorantin-Lanthenay (41)

**Stress et développement de la polyarthrite rhumatoïde :
étude cas-témoins sur le rôle des évènements de vie, l'évaluation du stress et les
stratégies de coping**

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE

Jury

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ, Président

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE, Directeur

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE, Juge

Madame le Docteur Lucile CAPURON, Juge

Monsieur le Professeur Maël LEMOINE, Juge

Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU, Juge

Rapporteur

Monsieur le Professeur Philippe BERTIN

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Pr SCHAEVERBEKE, pour votre enseignement, votre sympathie, votre disponibilité à toute épreuve. Vous me laisserez un excellent souvenir de la rhumatologie Bordelaise pour le partage de vos connaissances médicales que j'admire, mais aussi du terroir et de la pêche à la mouche. Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.

A Monsieur le Pr RICHEZ, pour avoir accepté de présider cette thèse... malgré le décalage horaire. Tu m'as beaucoup appris durant l'internat, et tu as toujours répondu présent en cas de nécessité. Merci pour ta gentillesse, et bonne chance pour tes futurs exploits de triathlète.

A Madame le Dr CAPURON, un grand merci pour votre aide précieuse dans ce travail et votre relecture attentive de l'article.

A Monsieur le Pr AOUIZERATE, pour avoir accepté de juger ce travail, soyez assuré de ma gratitude.

A Monsieur le Pr RIGALLEAU, pour avoir accepté de faire partie du jury, je vous en remercie sincèrement.

A Monsieur le Pr LEMOINE, je garde un très bon souvenir de vos cours de sciences humaines en première année de médecine à Tours. Merci d'avoir accepté de faire partie du jury.

A Monsieur le Pr BERTIN, pour avoir rédigé le rapport de thèse, merci pour votre relecture et vos commentaires.

A Thomas pour les statistiques de ce travail... mais aussi des autres. Je t'attends à Bidarray pour partager un peu de dénivelé.

A l'équipe médicale de la rhumatologie Bordelaise : Nadia, Marie-Elise, Nicolas, Pr Bannwarth, Marie, Laetitia, Léa, Clotilde, Alice, Pauline... Ces années à vos côtés auront été un plaisir.

A Steeve et Anthony, non non, vous ne m'avez jamais embêté avec toutes vos mesures à remplir, j'aime les protocoles !

A l'équipe paramédicale, infirmières, AS, ASH, secrétaires... La gentillesse de cette équipe n'a d'égal que sa compétence. Mention spéciale pour **Patricia**, notre Maman bisounours !

A toutes les autres équipes médicales (Emilie, Jennifer, François, Xavier, Julien, Pierre, Gildas...) et paramédicales que j'ai eu la chance de côtoyer.

A l'équipe de choc Béarnaise : Laurence, Alexandre et Clémence. Merci de me faire une place à vos côtés !

A tous mes co-internes, souvent devenus des amis. Dédicace spéciale à **François et Marc**, l'équipe des Guys. L'internat n'aurait pas été le même sans vous, merci pour les colocations, les canards, les pistaches, la licorne, la Suze, et surtout ce magnifique cochon miniature. Marc, oui ça caille, et oui ce café est pour toi. François, pense à manger du sel.

Aux amis Tourangeaux et aux nouveaux amis du Sud-Ouest. Le père Grocq, Caroline Picon, Elodie et sa Frange, Guillaume (Guy)... N'ayons pas le cafard (jeu de mots), je vous attends à Pau !

A Charles, Maïana, Flavie, Mickaël le petit nouveau. A notre amitié qui dure malgré l'éloignement, à l'Argentine qui se profile. J'espère que le Petit Bonhomme circulera encore longtemps... Charles, j'attends officiellement ton épilation de jambes pour la Diagonale.

A ma famille qui m'a toujours soutenu. **A mes grands-mères**, j'aurais tellement aimé que vous soyez présentes aujourd'hui.

A Amandine, ma colocataire durable et permanente. Merci de me suivre, même si je sais que ce n'est pas facile... Longue route à nous, place au van et au petit chat.

A Emilie, ma grande sœur. On ne se donne pas souvent de nouvelles mais je pense à toi. Rendez-vous dans les Pyrénées ! **A Maman et Papa**, pour votre soutien sans faille, vos encouragements, votre disponibilité, vos petits plats, votre humour. Vous m'avez donné le goût de la nature, du sport, de la musique... Vous avez tout fait pour que je sois heureux et que je réussisse. Je vous aime fort.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	8
1. Pourquoi s'intéresser au stress dans la polyarthrite rhumatoïde ?.....	8
2. Stress aigu, stress chronique, stress pathologique.....	9
3. Comment aborder la question du stress dans la PR ?.....	10
4. Objectifs de l'étude.....	11
II. ARTICLE	12
Stress and rheumatoid arthritis development: a case control-control study assessing the roles of life events, evaluation of stressors and coping strategies.	
1. INTRODUCTION.....	14
2. PATIENTS AND METHODS.....	15
2.1. Study design.....	15
2.2. Identification of cases and controls.....	15
2.3. Recorded variables.....	15
2.4. Statistical analysis.....	17
3. RESULTS.....	17
3.1. Population and disease characteristics.....	17
3.2. Stressful life events.....	19
3.3. Evaluation of stress and coping strategies.....	21
3.4. Specificities related to gender among the RA patients.....	21
3.5. Specificities related to age among the RA patients.....	22
4. DISCUSSION.....	23
5. REFERENCES.....	27
6. SUPPLEMENTARY TABLES.....	31
III. DISCUSSION	35

IV. ANNEXES : Questionnaires de stress utilisés pour l'étude.....	38
V. SERMENT D'HIPPOCRATE.....	46

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures :

- **Figure 1** : Histoire naturelle de la PR et rôle du stress.....9
- **Figure 2** : Les trois phases du stress.....10
- **Figure 3** : Modèle neuro-immunologique de la PR.....35

Tableaux :

- **Table 1** : Population and disease characteristics including rheumatoid arthritis cases and surgery controls.....18
- **Table 2** : Life events, stress evaluation and coping strategies in cases and controls.....20
- **Table 3** : Association between rheumatoid arthritis and different thresholds of cumulative stress.....21
- **Table 4** : Gender specificities among cases regarding life events, stress evaluation and coping strategies.....22

- **Supplementary table 1** : Marital and professional status of rheumatoid arthritis cases and surgery controls.....31
- **Supplementary table 2** : Patient and disease characteristics among cases depending on gender.....32
- **Supplementary table 3** : Age specificities among cases regarding life events, stress evaluation and coping strategies.....33
- **Supplementary table 4** : Patient and disease characteristics among cases depending on age.....34

Annexes :

- **Questionnaires de stress utilisés pour l'étude**.....39

ABBREVIATIONS

PR : polyarthrite rhumatoïde

RA : rheumatoid arthritis

ACPA : anti-citrullinated protein antibodies

RF : rheumatoid factors

HPA axis : hypothalamic-pituitary-adrenal axis

SRRS : social readjustment rating scale

PSS : perceived stress scale

MHLCS : multidimensional health locus of control scale

SSQ-6 : social support questionnaire

STAI : state-trait anxiety inventory

WCC : ways of coping checklist

OR : odd ratio

CI : confidence interval

DMARD : disease-modifying antirheumatic drug

PTSD : post-traumatic stress disorder

TH cells : cellules T helper

IL : interleukin

TNF-alpha : tumor necrosis factor-alpha

EMDR : eye-movement desensitization and reprocessing

JAK : janus kinase

I. INTRODUCTION

1. Pourquoi s'intéresser au stress dans la polyarthrite rhumatoïde ?

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire dont la physiopathologie et les facteurs de risque sont de mieux en mieux connus. Sur un terrain génétiquement prédisposé, et à la faveur de facteurs environnementaux tel que le tabac, se développe dans la forme classique dite séropositive une auto-immunité correspondant à l'apparition d'anticorps anti-peptides citrullinés et de facteurs rhumatoïdes. Après une phase pré-clinique pouvant durer plusieurs années, apparaissent des stigmates inflammatoires biologiques et les premiers symptômes articulaires, puis la polyarthrite à proprement parler et son cortège de complications (destructions articulaires, infections, athéromatose, lymphomes, ostéoporose). Si l'histoire naturelle de la maladie est bien connue, les facteurs favorisant le passage de la phase pré-clinique vers la phase symptomatique ne sont pas totalement élucidés (figure 1).

Tous les rhumatologues ont sans doute été confronté, au cours de leur pratique, à la question suivante : " Docteur, est-ce que ma polyarthrite a pu être déclenchée par le stress ? ". Nombreux sont les patients relatant un évènement de vie marquant ou un stress psychologique dans les semaines ou les mois ayant précédé le début des symptômes articulaires : deuil familial, séparation conjugale, divorce... Lorsque l'on considère ces évènements rapportés par les patients, et les connexions étroites entre les systèmes de réponse au stress et le système immunitaire, l'hypothèse du stress comme facteur précipitant de la PR paraît séduisante.

Une meilleure connaissance de cette question permettrait d'améliorer la prise en charge des comorbidités psychiatriques liées au stress pathologique dans la PR, notamment la dépression et le syndrome pseudo-fibromyalgique. La place des thérapeutiques non médicamenteuses du stress, mal connues de la plupart des rhumatologues et faisant fréquemment l'objet de questions de la part des patients, pourrait également être rediscutée.

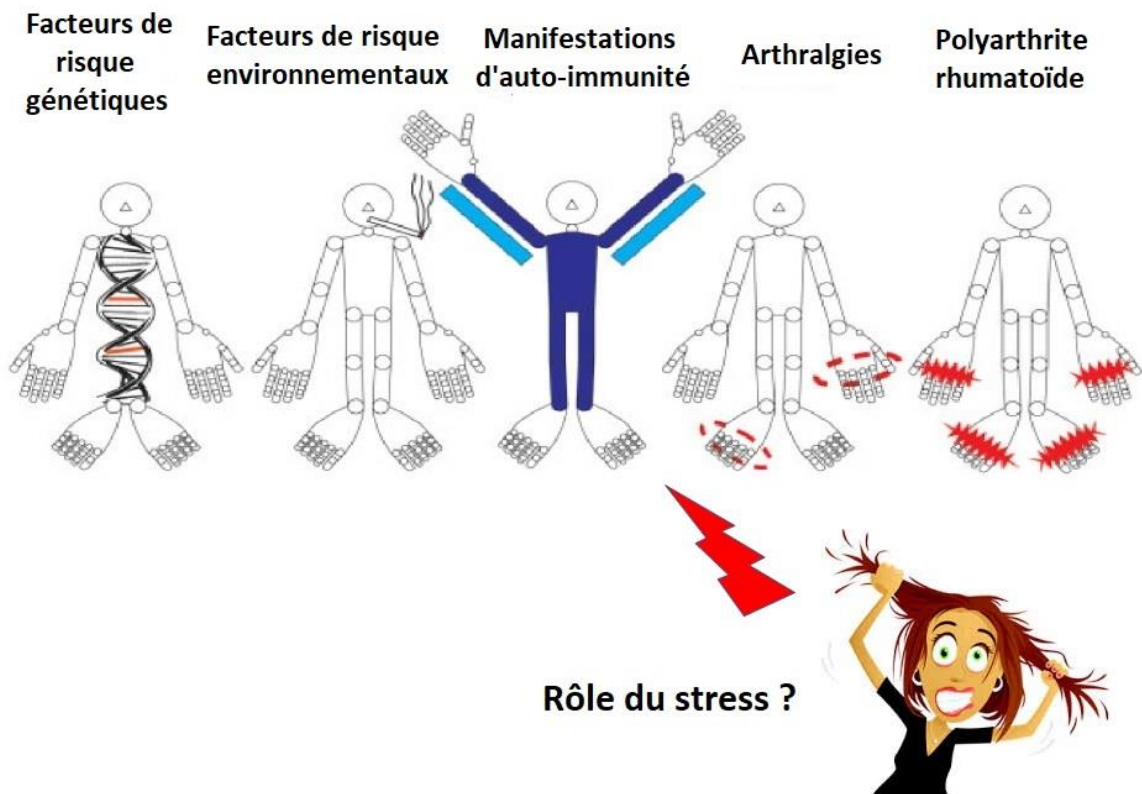


Figure 1 : Histoire naturelle de la PR et rôle du stress

2. Stress aigu, stress chronique, stress pathologique

Le terme de stress est polysémique : il désigne à la fois l'agent stressant, et la réaction de l'organisme qui en découle. Père fondateur de la théorie du stress, Hans Selye a défini dans son œuvre *The Stress of Life* en 1956 le " *Syndrome Général d'Adaptation* " comme une réponse non spécifique de l'organisme visant à rétablir l'homéostasie face à une situation menaçante. Ce syndrome de stress se décompose en trois phases successives, représentées dans la figure 2 :

- 1 - *réaction d'alarme* : mise en alerte de l'organisme, préparation à la riposte.
- 2 - *phase de résistance* : adaptation de l'organisme à l'agent stressant.
- 3 - *phase d'épuisement* : surcharge des capacités d'adaptation de l'organisme en cas de persistance de l'agression.

Sur le plan physiologique, la réaction d'alarme est dominée par une réponse immédiate du système nerveux autonome et la sécrétion de catécholamines par la médullosurrénale (adrénaline, noradrénaline). Le système endocrinien prend ensuite le relais avec la sécrétion de glucocorticoïdes via l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien. Après une phase de

résistance plus ou moins prolongée, la phase d'épuisement se caractérise par un état inflammatoire persistant à bas bruit, et une susceptibilité accrue aux pathologies somatiques dont les maladies auto-immunes.

Un défaut des systèmes de réponse au stress a été démontré dans la PR, avec en particulier une sécrétion anormalement basse de cortisol et une perte du contrôle sympathique dans les tissus synoviaux inflammatoires. Ces anomalies des systèmes endocrinien et neurologique, associées à certains facteurs de vulnérabilité cognitifs et émotionnels, pourraient influencer le fonctionnement du système immunitaire et précipiter le déclenchement de la maladie.

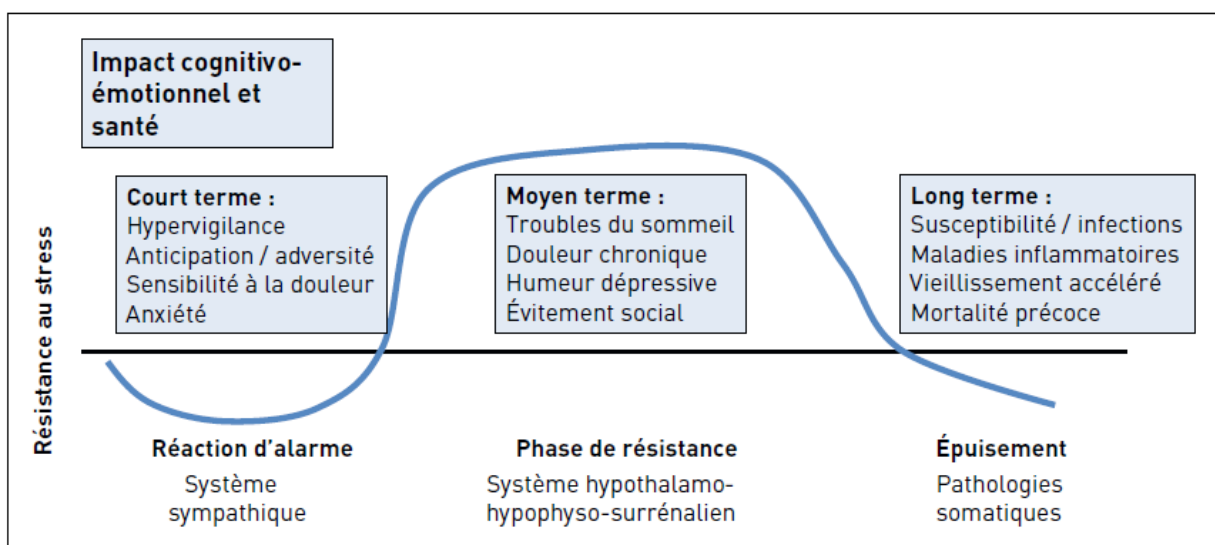


Figure 2 : Les trois phases du stress

3. Comment aborder la question du stress dans la PR ?

Considérer un stress comme une réaction unique de l'organisme face à un événement serait trop réducteur. Cette réaction est propre à chaque individu, et met en jeu des processus cognitifs et affectifs complexes. D'après le modèle intégratif et multifactoriel en psychologie de la santé de Bruchon-Schweitzer et Dantzer (référence 4 de l'article), trois grands facteurs interagissent pour retentir sur l'état de santé physique et psychique des individus :

- *les antécédents*, ou ce que l'individu "est" : caractéristiques socio-biologiques (sexe, âge, situation familiale...) et psychologiques (personnalité, vitalité, optimisme...).
- *les déclencheurs*, ou ce que l'individu "subit" : événements de vie et traumatismes.

- *l'évaluation du stress et les stratégies d'ajustement*, ou ce que l'individu "*fait*" face à l'adversité : stress perçu, contrôle perçu, soutien social perçu, anxiété-état, stratégies d'ajustement (coping).

À la suite d'un stress aigu, ces facteurs de vulnérabilité pourraient influencer le passage d'une réaction d'alarme physiologique vers un stress chronique pathologique. Parmi les caractéristiques psychologiques, une "personnalité rhumatoïde" semble se démarquer, caractérisée notamment par une réactivité émotionnelle contenue. En revanche, peu de données sont disponibles sur la manière dont les patients atteints de PR évaluent les évènements stressants et tentent d'y faire face.

4. Objectifs de l'étude

En se basant sur une étude cas – témoins multicentrique, incluant des patients atteints de PR avec des symptômes ayant débuté il y a moins de deux ans, et des témoins ayant subi une intervention chirurgicale non planifiée et non liée au stress, les objectifs étaient d'étudier :

- les évènements de vie dans l'année précédant le début des symptômes.
- la manière d'évaluer le stress et les stratégies d'ajustement déployées pour y faire face.
- les spécificités liées au sexe et à l'âge.

II. ARTICLE

Article soumis à Arthritis Care and Research (under review)

**Stress and rheumatoid arthritis development:
a case-control study assessing the roles of life events, evaluation of stressors
and coping strategies**

Vincent Germain, MD ^{a,b}; Marc Scherlinger, MD, MSc ^{a,b}; Thomas Barnetche, PhD ^a;
Clémence Pichon, MD ^c; Alexandre Balageas, MD ^c; Laurence Lequen, MD ^c; Emilie Shipley,
MD ^d; Jennifer Foret, MD ^d; Stéphanie Dublanc, MD ^e; Lucile Capuron, PhD ^{b,f}; and Thierry
Schaefferbeke, MD, PhD ^{a,b}, on behalf of FHU ACRONIM

^a Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Service de Rhumatologie, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux, France

^b Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France

^c Centre Hospitalier de Pau, Service de Rhumatologie, 4 boulevard Hauterive, 64000 Pau, France

^d Centre Hospitalier de Dax, Service de Rhumatologie, Boulevard Yves du Manoir, 40100 Dax, France

^e Centre Hospitalier de Libourne, Service de Rhumatologie, 112 rue de la Marne, 33505 Libourne, France

^f Laboratoire de Nutrition et Neurobiologie Intégrée (NutriNeuro), UMR 1286, INRA, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France

ABSTRACT

Objectives: To assess the stressful life events preceding the onset of symptoms in rheumatoid arthritis (RA), and to assess how RA patients evaluate and cope with stressors, together with the influence of gender and age.

Methods: A case-control study was performed, comparing patients recently diagnosed with RA to age and gender-matched control subjects recently hospitalized for an unplanned surgical procedure not known to be influenced by stress. The *Social Readjustment Rating Scale (SRRS)* assessed the cumulative stress induced by stressful life events in the year preceding the onset of symptoms. Coping strategies, stress and anxiety symptoms were evaluated with *Ways of Coping Checklist*, *Perceived Stress Scale*, *Multidimensional Health Locus of Control Scale*, *Social Support Questionnaire* and *State-Trait Anxiety Inventory*.

Results: Seventy-six subjects were included in each group. The mean SRRS score was twice higher in cases compared to controls, with results more consistent in women than in men. The onset of RA symptoms was attributed to a stressful life event responsible for a psychological stress in 54.8% of cases, most often the death of a relative or friend. Scores of perceived stress and coping based on emotions were higher in RA patients. Females attributed more often the onset of RA symptoms to a stressful life event than males (70.2% versus 26.9%) and had a higher state anxiety score.

Conclusion: Stressful life events could contribute to the onset of RA symptoms, with marked specificities according to gender. Assessing stress and related adjustment strategies could help physicians to better manage the disease.

SIGNIFICANCE AND INNOVATIONS

- Rheumatoid arthritis (RA) patients reported an increased cumulative psychological stress before the onset of symptoms compared to controls.
- Stress influence seems to be gender specific with stronger effects on women.
- Assessing stress and related adjustment strategies in RA patients could help physicians to better manage the disease.

1. INTRODUCTION

The natural history of rheumatoid arthritis (RA) is usually described according to an immunoinflammatory model (1). In a subject carrying genetic predispositions (eg. shared epitope), environmental factors such as smoking and *Porphyromonas gingivalis* periodontitis lead to an immunological conflict characterized by the development of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) and rheumatoid factors (RF). It has been shown that these events occur several years before the first arthritis, defining the preclinical phase of the disease. A second hit should be required to enhance an epitope spreading and increases in ACPA titers, a rise in biological inflammation and finally the first synovitis, leading to the diagnosis of RA (2). Among the suspected “second hit” factors, stressful life events are often suggested by patients.

The stress system mainly involves the endocrine and nervous systems, closely linked to the immune system. An inadequate stress response in RA may contribute to a pro-inflammatory state, involving notably the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the sympathetic nervous system (3). Throughout a stress full life event, progress toward a chronic and pathological stress condition seems to be influenced by vulnerabilities in the evaluation of stress (including perceived stress, perceived control, perceived social support, state anxiety) and in coping strategies to face the stressor (4).

Few studies have investigated the role of stress in RA occurrence, and little data is available on how patients specifically evaluate and cope with stressors. A better knowledge of this subject may advocate traumas and stress syndrome screening in subjects with or at risk of RA, as well as the development of strategies for stress management.

The primary objective of this case-control study was to assess the stressful life events preceding the onset of symptoms in patients recently diagnosed with RA. The secondary objectives were to assess how RA patients evaluate and cope with stressors, together with the influence of gender and age.

2. PATIENTS AND METHODS

2.1. Study design

A multicenter case-control study was conducted in one tertiary and three secondary hospitals in the south-west of France, upon approval by a national independent ethic committee (Ile-de-France 3).

2.2. Identification of cases and controls

Cases were patients recently diagnosed with a RA according to the 2010 ACR/EULAR criteria (5), whose symptoms began less than two years before the study (between July 2016 and July 2018). Controls were subjects treated with an unplanned surgery during the same time interval. Surgical interventions included acute digestive and orthopedic conditions not known to be influenced by stress: appendectomy, cholecystectomy, intestinal obstruction due to adhesions, incisional, umbilical or inguinal hernia for digestive surgery and wrist fracture for orthopedic surgery. Cases and controls were individually matched at a 1:1 ratio on gender and age (more or less five years). All subjects were older than 18 years, French-speaking without language difficulties.

2.3. Recorded variables

Classic demographic data, traditional risks factors for RA, history of childhood trauma or depression as reported by the subject were recorded. For RA patients, a sudden onset of clinical symptoms, RF/ACPA status and treatments were gathered. Questionnaires with scales were sent to eligible subjects by postal service with an information note. If they agreed to participate in the study, subjects completed questionnaires in calm conditions at home before sending them back by mail. All measurement scales used were validated self-administered questionnaires widely used in health psychology with available French translation.

The primary outcomes were the evaluation of:

- social readjustment using the *Social Readjustment Rating Scale (SRRS)* by Holmes and Rahe (6), a standardized measure of the impact of a wide range of most common life stressors, which is composed of 43 hierarchical life events including medical, familial, professional,

financial, social stressors. Higher score corresponds to a high cumulative stress induced by these events. Participants were asked to report the stressors that happened during the year preceding the onset of RA symptoms for cases / the surgery for controls. If an event recurred, it was counted several times. The score ranges from 0 to no upper limit.

- the proportion of subjects attributing the onset of RA symptoms / the surgery to a life event responsible for a psychological stress, the type and the date of this event.

The secondary outcomes were the evaluation of:

- perceived stress using the *Perceived Stress Scale (PSS-14)* by Cohen (7), built to assess the degree to which people perceive their lives as stressful. This 14-item questionnaire reflects the perceived stress in the past four weeks and ranges from 0 to 56. Higher values correspond to an increased perceived stress.

- perceived control using the *Multidimensional Health Locus of Control Scale (MHLCS)* by Wallston (8), an 18-item scale assessing the subject's perception of control on his own health. This scale defines the feeling of the patient between two opposite behaviors: on one hand individuals with an internal locus of control who establish a link between their own behavior and the external reinforcement (positive or negative) obtained, and on the other hand individuals with an external locus of control who do not establish any link between their behavior and the reinforcement obtained. The scale includes three subscales ranging from 6 to 24 and corresponding respectively to internality (health control depends on the behavior of the subject himself), chance externality (health control depends on fate and luck) and powerful others externality (health control depends on external persons such as health professionals).

- perceived social support using the *Social Support Questionnaire (SSQ-6)* by Sarason (9), a 6-item short questionnaire composed of two subscales: availability of social support (number of dependable persons in case of need) ranging from 0 to 54, and satisfaction regarding social support ranging from 6 to 36.

- anxiety symptoms using the state version (*STAI-Y-A*) of the *State-Trait Anxiety Inventory* by Spielberger (10), a 20-item scale measuring the anxiety related to a particular situation at a specific time, ranging from 20 to 80. Higher values correspond to an increased level of state anxiety.

- coping strategies using the *Ways of Coping Checklist (WCC)* by Folkman (11), in its French 27-item validated version (12). It was built to analyze the proceedings used by a patient to deal successfully with a difficult situation. This scale investigates three types of coping

strategies: based on the problem (score from 10 to 40), based on emotions (from 9 to 36), based on the seeking of social support (from 8 to 32).

2.4. Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as means with standard deviations or as medians with interquartile ranges, and were compared using a Student test, or a non-parametric Mann-Whitney test in case of small sample size or non-normal distribution. Qualitative variables were expressed as percentages, and were compared using a Chi2 test, or Fisher's exact test in case of small sample size. Odds ratios (OR) measuring the association between different SRRS thresholds and RA were calculated using logistic regression and expressed with their 95% confidence interval (CI). Calculations were made with the STATA 13.1 SE software. A p-value less than 0.05 was considered as statistically significant.

3. RESULTS

3.1. Population and disease characteristics

Among 101 newly diagnosed RA patients, 76 (75.2%) accepted to participate, and 76 surgery controls were subsequently individually matched on gender and age.

Population characteristics are described in table 1. Cases and controls were comparable for age and gender, with a mean age of 57.7 (\pm 13.9) years for RA and of 57.6 (\pm 14.0) for controls, and with 64.5% (49/76) of females in each group. There was no significant difference in terms of main clinical risk factors for RA including smoking, and in terms of history of childhood trauma or depression as reported by subjects. Regarding gender specificities, a history of smoking was more frequent in male cases compared to male controls without significant difference in current smoking. Marital and professional status were not statistically different between cases and controls (see supplementary table 1).

As detailed in table 1, RA patients were seropositive for RF and/or ACPA in 73.7% of cases; 82.9% were treated with a conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (csDMARD), 27.6% with a biological DMARD and 46.1% received corticosteroids. A sudden onset of RA symptoms was reported by 82.9% of patients.

Table 1. Population and disease characteristics including rheumatoid arthritis cases and surgery controls						
	All		Females		Males	
	Cases (N=76) / Controls (N=76)	p-value	Cases (N=49) / Controls (N=49)	p-value	Cases (N=27) / Controls (N=27)	p-value
Subject characteristics						
Age, years, mean (SD)	57.7 (13.9) / 57.6 (14.0)	0.97	57.8 (14.6) / 57.4 (14.5)	0.89	57.6 (12.7) / 58.1 (13.4)	0.89
Female sex	49 (64.5%) / 49 (64.5%)	1.00	49 (100%) / 49 (100%)	1.00	0 (0%) / 0 (0%)	1.00
Smoking status						
History of smoking (current or former)	36 (47.4%) / 31 (40.8%)	0.41	17 (34.7%) / 20 (40.8%)	0.53	19 (70.4%) / 11 (40.7%)	0.03
Current smoking	11 (14.5%) / 12 (15.8%)	0.82	3 (6.1%) / 5 (10.2%)	0.46	8 (29.6%) / 7 (25.9%)	0.76
Former smoking	25 (32.9%) / 19 (25.0%)	0.28	14 (28.6%) / 15 (30.6%)	0.82	11 (40.7%) / 4 (14.8%)	0.03
Family history of RA in a first-degree relative (reported by patient)	14 (18.9%) / 12 (15.8%)	0.61	9 (18.4%) / 8 (16.3%)	0.79	5 (20.0%) / 4 (14.8%)	0.62
BMI, kg/m ² , mean (SD)	25.8 (4.7) / 25.9 (5.9)	0.82	25.0 (5.4) / 25.4 (6.5)	0.74	27.1 (3.0) / 27.0 (4.6)	0.89
Number of children among women, mean (SD)	1.8 (1.0) / 1.7 (1.0)	0.70	1.8 (1.0) / 1.7 (1.0)	0.70		
History of depression (reported by patient)	16 (21.3%) / 18 (23.7%)	0.73	13 (27.1%) / 15 (30.6%)	0.70	3 (11.1%) / 3 (11.1%)	1.00
History of childhood trauma (reported by patient)	35 (46.7%) / 37 (48.7%)	0.80	26 (53.1%) / 25 (51.0%)	0.84	9 (34.6%) / 12 (44.4%)	0.46
RA characteristics and treatments						
Sudden onset of symptoms	63 (82.9%)		42 (85.7%)		21 (77.8%)	
RF and/or ACPA positivity	56 (73.7%)		36 (73.5%)		20 (74.1%)	
Treatments						
Corticosteroid	35 (46.1%)		23 (46.9%)		12 (44.4%)	
csDMARD (Methotrexate / Leflunomide / Salazopyrine)	63 (82.9%)		39 (79.6%)		24 (88.9%)	
bDMARD	21 (27.6%)		16 (32.6%)		5 (18.5%)	
RA: rheumatoid arthritis; SD: standard deviation; BMI: body mass index; RF: rheumatoid factors; ACPA: anti-citrullinated protein antibodies; csDMARD: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; bDMARD: biological synthetic disease-modifying antirheumatic drug						

3.2. Stressful life events

Table 2 summarizes the results in the overall population, and according to gender.

The mean SRRS score, measuring the cumulative stress induced by stressors during the year preceding the onset of RA symptoms for cases / the surgery for controls, was significantly higher in RA patients compared to surgery controls (167.0 ± 172.5 vs 83.3 ± 124.4 , $p < 0.001$). The mean number of stressful life events was significantly higher in RA patients than in controls (5.4 ± 4.7 vs 2.7 ± 4.0 , $p < 0.001$). Using different SRRS thresholds, we found a dose-dependent influence of cumulative stress on RA, with an OR of 11.05 (95% CI 2.24 – 54.62) in case of SRRS superior to 300 (see table 3). Among RA patients, 54.8% attributed the onset of symptoms to a life event responsible for a psychological stress, compared to 22.4% of controls ($p < 0.001$). Life events reported by RA patients were mainly the death of a close relative or friend (30%), professional difficulties (15%), family or marital conflict (12.5%), illness of a relative (7.5%), financial difficulties (5%), couple's separation (5%). These events happened in the year preceding the onset of symptoms in 68% of cases.

Regarding gender specificities, female cases had a significantly higher SRRS score compared to female controls (180.6 ± 168.1 vs 75.7 ± 132.3 , $p < 0.001$), an increased mean number of stressful life events (5.8 ± 4.6 vs 2.5 ± 4.2 , $p < 0.001$), and attributed more often the onset of symptoms to a life event (70.2% vs 24.5%, $p < 0.001$). No significant difference was found when comparing male cases to male controls for such analyses (see table 2). Using different SRRS thresholds, the association between RA and higher cumulative stress was more consistent in women than in men, as detailed in table 3. Regarding a SRRS superior to 300, we calculated an OR of 20.45 (CI 95% 2.30 – 181.73) in females versus 3.75 (95% CI 0.32 – 43.31) in males.

Table 2. Life events, stress evaluation and coping strategies in cases and controls						
	All		Females		Males	
	Cases (N=76) / Controls (N=76)	p-value	Cases (N=49) / Controls (N=49)	p-value	Cases (N=27) / Controls (N=27)	p-value
Social readjustment: SRRS						
Score, mean (SD)	167.0 (172.5) / 83.3 (124.4)	< 0.001	180.6 (168.1) / 75.7 (132.3)	< 0.001	142.6 (180.6) / 97.0 (109.6)	0.27
Number of life events, mean (SD)	5.4 (4.7) / 2.7 (4.0)	< 0.001	5.8 (4.6) / 2.5 (4.2)	< 0.001	4.6 (5.0) / 3.2 (3.5)	0.23
Subjects attributing the onset of RA symptoms / the surgery to a life event						
Number (%)	40 (54.8) / 17 (22.4)	< 0.001	33 (70.2) / 12 (24.5)	< 0.001	7 (26.9) / 5 (18.5)	0.46
Perceived stress: PSS-14						
Score, mean (SD)	22.8 (8.2) / 19.9 (9.0)	0.04	23.3 (8.8) / 20.8 (9.2)	0.17	21.9 (7.0) / 18.3 (8.6)	0.11
Perceived control: MHLCS						
Internality: score, mean (SD)	15.9 (2.4) / 16.4 (2.5)	0.18	15.8 (2.4) / 16.3 (2.6)	0.43	15.9 (2.4) / 16.7 (2.4)	0.22
Chance externality: score, mean (SD)	13.5 (2.4) / 13.3 (2.7)	0.74	13.4 (2.6) / 13.1 (2.8)	0.58	13.6 (2.3) / 13.8 (2.5)	0.79
Powerful others externality: score, mean (SD)	15.3 (3.0) / 14.4 (2.9)	0.09	14.8 (3.0) / 13.9 (3.0)	0.15	16.0 (3.0) / 15.4 (2.6)	0.40
Perceived social support: SSQ-6						
Availability: score, mean (SD)	16.5 (10.3) / 19.0 (11.5)	0.17	15.3 (8.1) / 19.1 (11.9)	0.07	18.6 (13.4) / 18.8 (10.9)	0.94
Satisfaction: score, mean (SD)	29.1 (6.3) / 28.6 (6.9)	0.65	29.2 (6.4) / 27.6 (7.4)	0.27	28.9 (6.3) / 30.4 (5.4)	0.35
State anxiety: STAI-Y-A						
Score, mean (SD)	46.5 (12.7) / 44.6 (11.4)	0.34	48.9 (13.4) / 45.8 (11.2)	0.24	42.1 (10.1) / 42.5 (11.6)	0.88
Coping strategies: WCC						
Problem: score, mean (SD)	28.9 (4.7) / 27.4 (6.1)	0.08	29.1 (5.1) / 27.9 (5.8)	0.28	28.7 (4.1) / 26.5 (6.4)	0.15
Emotions: score, mean (SD)	21.8 (4.7) / 19.0 (5.4)	0.001	22.6 (4.6) / 19.7 (5.6)	< 0.01	20.5 (4.7) / 17.9 (4.8)	0.049
Seeking social support: score, mean (SD)	24.4 (4.7) / 23.2 (5.2)	0.14	24.4 (5.1) / 24.4 (5.4)	0.99	24.3 (4.0) / 21.0 (4.0)	< 0.01
SRRS: Social Readjustment Rating Scale; SD: standard deviation; RA: rheumatoid arthritis; PSS-14: Perceived Stress Scale; MHLCS: Multidimensional Health Locus of Control Scale; SSQ-6: Social Support Questionnaire; STAI-Y-A: State-Trait Anxiety Inventory; WCC: Ways of Coping Checklist scale						

Table 3. Association between rheumatoid arthritis and different thresholds of cumulative stress			
	All Cases (N=76) / Controls (N=76)	Females Cases (N=49) / Controls (N=49)	Males Cases (N=27) / Controls (N=27)
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
SRRS thresholds			
50 – 150	1.91 (0.89 – 4.12)	2.56 (0.96 – 6.80)	1.14 (0.32 – 4.02)
150 – 300	2.46 (0.97 – 6.25)	3.25 (0.98 – 10.76)	1.50 (0.33 – 6.77)
> 300	11.05 (2.24 – 54.62)	20.45 (2.30 – 181.73)	3.75 (0.32 – 43.31)

OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval; SRRS: Social Readjustment Rating Scale

3.3. Evaluation of stress and coping strategies

Results of scales assessing the evaluation of stress and coping strategies in case and control groups are summarized in table 2. Regardless gender specificities, perceived stress as assessed by the PSS-14 was significantly higher in RA patients compared to controls (mean of 22.8 ± 8.2 in cases vs 19.9 ± 9.0 in controls, $p = 0.04$). No other significant difference was found regarding scores of perceived control (MHLCS), perceived social support (SSQ-6) and state anxiety (STAI-Y-A). In the WCC, coping strategies based on emotions were greater in RA patients compared to controls (mean of 21.8 ± 4.7 in cases vs 19.0 ± 5.4 in controls, $p = 0.001$). No statistical difference was found for coping styles based on the problem or the seeking of social support between the overall case and control groups. Regarding gender specificities, coping strategy based on the seeking of social support was greater in male RA patients than in male controls (respective mean of 24.3 ± 4.0 and 21.0 ± 4.0 , $p < 0.01$), a difference which was not found when studying women.

3.4. Specificities related to gender among the RA patients

Women attributed more often than males the onset of RA symptoms to a psychological stress following a life event: 70.2% vs 26.9% ($p < 0.001$). Females had a higher state anxiety score than males (48.9 ± 13.4 versus 42.1 ± 10.1 , $p = 0.03$); no other significant difference was found regarding stress evaluation and coping. The mean SRRS score was numerically higher in females (180.6 ± 168.1) than in males (142.6 ± 180.6), but without significant difference ($p = 0.36$). These differences between males and females among RA patients regarding life events, evaluation of stress and coping strategies are presented in table 4. Males reported more often a history of smoking than females (respectively 70.4% and 34.7%, $p < 0.01$); no

other significant difference between the two subgroups was found for patient and disease characteristics (see supplementary table 2).

Table 4. Gender specificities among cases regarding life events, stress evaluation and coping strategies			
	RA Females (N=49)	RA Males (N=27)	p-value
Social readjustment: SRRS			
Score, mean (SD)	180.6 (168.1)	142.6 (180.6)	0.36
Number of life events, mean (SD)	5.8 (4.6)	4.6 (5.0)	0.29
Patients attributing the onset of RA symptoms to a life event			
Number (%)	33 (70.2)	7 (26.9)	< 0.001
Perceived stress: PSS-14			
Score, mean (SD)	23.3 (8.8)	21.9 (7.0)	0.48
Perceived control: MHLCS			
Internality: score, mean (SD)	15.8 (2.4)	15.9 (2.4)	0.88
Chance externality: score, mean (SD)	13.4 (2.6)	13.6 (2.6)	0.76
Powerful others externality: score, mean (SD)	14.8 (3.0)	16.0 (3.0)	0.09
Perceived social support: SSQ-6			
Availability: score, mean (SD)	15.3 (8.1)	18.6 (13.4)	0.19
Satisfaction: score, mean (SD)	29.2 (6.4)	28.9 (6.3)	0.80
State anxiety: STAI-Y-A			
Score, mean (SD)	48.9 (13.4)	42.1 (10.1)	0.03
Coping strategies: WCC			
Problem: score, mean (SD)	29.1 (5.1)	28.7 (4.1)	0.70
Emotions: score, mean (SD)	22.6 (4.6)	20.5 (4.7)	0.07
Seeking social support: score, mean (SD)	24.4 (5.1)	24.3 (4.0)	0.90
RA: rheumatoid arthritis; SRRS: Social Readjustment Rating Scale; SD: standard deviation; PSS-14: Perceived Stress Scale; MHLCS: Multidimensional Health Locus of Control Scale; SSQ-6: Social Support Questionnaire; STAI-Y-A: State-Trait Anxiety Inventory; WCC: Ways of Coping Checklist scale			

3.5. Specificities related to age among the RA patients

RA patients younger than 60 years old had a higher perceived stress than older patients (respective mean PSS-14 score of 25.6 ± 7.5 vs 19.9 ± 7.9 , $p < 0.01$) and a higher availability score in perceived social support, assessing the number of dependable persons in case of need (respective mean SSQ-6 score of 20.3 ± 9.4 vs 12.8 ± 10.0 , $p = 0.001$). Subjects younger than

60 years reported an increased mean number of life events in the year preceding the onset of RA symptoms compared to older subjects (respectively 6.7 ± 5.4 vs 4.1 ± 3.6 , $p = 0.02$), without significant difference in mean SRRS score (respectively 191.4 ± 192.7 vs 141.9 ± 147.4 , $p = 0.22$). Supplementary table 3 summarizes the results of life events assessment, evaluation of stress and coping strategies according to age. Subjects younger than 60 years received more often csDMARDs than older subjects (respectively 92.1% and 73.7%, $p = 0.03$) and less often corticosteroids (respectively 28.9% and 63.2%, $p < 0.01$). No other significant difference between these two subgroups was found for patient and disease characteristics (see supplementary table 4).

4. DISCUSSION

In our study, RA patients had a SRRS score twice higher than controls ($p < 0.001$), indicating an increased cumulative stress induced by stressful life events in the year preceding the onset of RA symptoms. We found a strong association between SRRS score superior to 300 and RA, with an OR of 11.05 (95% CI 2.24 – 54.62). These results were more consistent in females than in males. The beginning of symptoms was attributed to a life event responsible for a psychological stress in 54.8% of RA patients compared to 22.4% of controls ($p < 0.001$), mainly the death of a relative or friend, professional difficulties, a family or marital conflict. Slight increased perceived stress score ($p = 0.04$) and coping based on emotions ($p = 0.001$) were found in RA patients. Females attributed more often than men the onset of RA symptoms to a stressful life event (70.2% versus 26.9%, $p < 0.001$), and had a higher state anxiety score ($p = 0.03$). Patients younger than 60 years old reported more life events than older patients ($p = 0.02$) and had higher perceived stress score ($p < 0.01$) and availability score in perceived social support ($p = 0.001$).

Few studies explored the role of stress in RA. Two case-control studies comparing the SRRS score between RA patients and osteoarthritic controls also showed an increased number of stressful life events before RA onset (13,14). However, a first limitation of these two studies is that subjects were diagnosed more than ten years before their inclusion, likely leading to recall biases. Furthermore, the control subjects consisted in patients suffering from osteoarthritis, a disorder characterized by a progressive and insidious onset impossible to date

accurately. Finally, patients and controls included in those studies were not matched on age and gender.

In order to limit the risk of recall bias, we included subjects with a recent onset of RA symptoms or surgical procedure (less than two years ago) and we assessed recent life events that occurred in the previous year using the SRRS questionnaire.

In clinical practice, most of RA patients report a sudden onset of their first symptoms, this notion was confirmed in more than 80% of cases in the present study. This sudden start justified our choice of control subjects, who were patients hospitalized for a surgical intervention that is an event easy to date. The selected surgery procedures were unplanned and not known to be triggered by stress, to avoid influencing responses to stress questionnaires.

Interestingly, women attributed more frequently the RA onset to a life event responsible for a psychological stress. This result was previously shown in the study of Söderlin *et al*, in which women reported more life events than men to explain the beginning of RA, and in particular more psychological and physical traumas (15). A Swedish population-based case-control study also found this gender difference, with results more consistent in females than in males; having experienced any life event during the five past years was weakly associated with RA in this study (16).

Several studies have specifically investigated the role of traumas during infancy. An association between childhood trauma and development of RA has been shown, especially for emotional neglect and emotional abuse using the Childhood Trauma Questionnaire (17). We did not explore precisely such traumas considering our focus on recent stressors. Moreover, the Childhood Trauma Questionnaire should not be sent as a self-assessment questionnaire without psychological support because of the violence of some questions, for instance about sexual abuse (18). Nevertheless, no difference was found between cases and controls in the simple report of a history of childhood trauma.

The most traumatic life events may result in post-traumatic stress disorders (PTSD), especially in subjects with certain cognitive vulnerabilities (19) and living in an unfavorable social environment (20). The impact of PTSD in autoimmune diseases is well described in the literature. In a large retrospective cohort including 666,269 American war veterans, the adjusted relative risk of autoimmune disorder was twice higher in veterans diagnosed with PTSD compared to veterans with no psychiatric diagnosis, including RA. Women had a risk more than three times higher than men, confirming once again gender differences (21). The

prospective cohort Nurses' Health Study II confirmed the association between PTSD and RA, with a dose-effect relationship between the number of PTSD symptoms and the incidence of RA (hazard ratio of 1.76 [95% CI 1.16 – 2.67] for ≥ 4 PTSD symptoms) (22). In addition to effects on RA development, PTSD was shown to be associated with worse patient-reported outcomes in RA (notably pain, physical impairment, global well-being) without worsening of objective clinical and biological parameters (23).

The originality of our study lies in the assessment of stressors considering stress not only as a simple reaction to an event, but as a complex reaction depending on affective and cognitive vulnerabilities, especially in stress evaluation and coping. Regarding stressors evaluation and coping strategies, little data exists to compare RA patients to the general population. We showed a slight increase in perceived stress score and coping based on emotions in RA patients. Overall in RA, a higher perceived social support, lower perceived stress and levels of anxiety are correlated with better quality of life and well-being (24–27). Coping strategies based on the problem, that is developing an active plan to face the challenge, is more favorable than coping based on emotions consisting for instance in efforts to repress feelings and emotions (24,28,29). Regarding psychological characteristics, the idea of a "RA personality" is old and could constitute a predisposing factor (30). A contained hostility has been discussed (31), and major life events may be associated with a poorer functional prognosis in case of inadequate emotional responsiveness (32).

Pathophysiological mechanisms explaining the associations between stress and RA lie in close relationships between immune, endocrine and nervous systems. Defects or chronic/unregulated activation of the stress response systems may stimulate pro-inflammatory mechanisms in RA (3). On one hand, a decreased response of the HPA axis has been demonstrated: inadequately low cortisol secretion has been shown in patients with recently diagnosed RA in reaction to a minor stress compared to healthy controls (33). These reduced cortisol levels may compromise the differentiation of T helper (TH) cells toward the TH2 phenotype due to cytokine imbalances, with increased levels of interleukin-12 (IL-12) and decreased levels of IL-4 and IL-10, promoting the shift toward TH1 and leading to the secretion of pro-inflammatory cytokines involved in RA (34,35). In support of this notion, a large literature in the field of psychoneuroimmunology substantiates the role of stress and hyper-activation of the stress response system HPA axis, and the development of immune alterations in the form of increased inflammatory processes together with signs of

immunosuppression (36). On the other hand, the autonomic nervous system is also involved, with the loss of sympathetic nerve fibers in inflamed synovial tissue leading to an inability for noradrenaline to inhibit tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) via the β 2-adrenoreceptors (37). Sensory nerve fibers containing the nociceptive and proinflammatory substance P expand in parallel, resulting in a pro-inflammatory imbalance of neurotransmitters. Close relationships between the immune and nervous systems are becoming better understood, and alterations in communication pathways between both these systems can account for many pathological conditions including autoimmune diseases (38).

It is difficult to avoid stressful life events. Nevertheless, taking into account RA personality, stress control, anxiety and coping strategies could help clinicians to better manage RA patients. In clinical practice, screening for PTSD and depression is likely to be relevant. Quite a few patients considered as being in remission still complain of various symptoms, particularly widespread pain or chronic fatigue (39). Management of psychological distress and psychiatric comorbidities may be particularly beneficial for such patients. The prevalence of depression is high in RA, estimated between 15 and 48% depending on diagnostic criteria (40). Selective serotonin reuptake inhibitors represent the therapeutic class of choice in case of major depressive disorder or PTSD associated to RA (41). In addition to drug treatments, cognitive behavioral therapy is of primary importance to treat psychological traumas, including exposure therapies such as eye-movement desensitization and reprocessing (EMDR) and non-exposure therapies such as present-centered therapy or mindfulness (42,43). In RA, psychological interventions have proved to be effective in residual symptoms including patient global assessment, functional disability, pain, fatigue, anxiety, depression (44), and could be envisaged as relevant options in the therapeutic arsenal.

To conclude, while results from this study do not allow to establish a causal relationship, they strongly support the notion that stressful life events contribute to the onset of RA symptoms, with results more consistent in women than in men. Specificities were found in the evaluation of stressors and coping strategies among RA patients, and regarding gender and age. Assessing stress and related adjustment strategies in RA patients could help physicians to better manage the disease.

5. REFERENCES

1. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl* 2009;373:659–672.
2. Deane KD. Preclinical rheumatoid arthritis (autoantibodies): an updated review. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:419.
3. Straub RH, Kalden JR. Stress of different types increases the proinflammatory load in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:114.
4. Bruchon-Schweitzer M, Dantzer R. Introduction à la psychologie de la santé. Paris: Presses Universitaires de France; 2000.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–2581.
6. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res* 1967;11:213–218.
7. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983;24:385.
8. Wallston KA, Wallston BS, DeVellis R. Development of the Multidimensional Health Locus of Control (MHLC) scales. *Health Educ Monogr* 1978;6:160–170.
9. Sarason IG, Sarason BR, Shearin EN, Pierce GR. A brief measure of social support: practical and theoretical implications. *J Soc Pers Relatsh* 1987;4:497–510.
10. D Spielberger C, Gorsuch R, E Lushene R, Vagg P, A Jacobs G. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1 – Y2).; 1983.
11. Folkman S, Lazarus RS. An analysis of coping in a middle-aged community sample. *J Health Soc Behav* 1980;21:219.
12. Cousson F, Bruchon-Schweitzer M, Quintard B, Nuissier J, Rasclé N. Analyse multidimensionnelle d’une échelle de “coping” : validation française de la W.C.C. (ways of coping checklist). *Psychol Fr* 1996;41:155–164.
13. Latman NS, Walls R. Personality and stress: an exploratory comparison of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:796–800.
14. Gross J, Oubaya N, Eymard F, Hourdille A, Chevalier X, Guignard S. Stressful life events as a trigger for rheumatoid arthritis onset within a year: a case–control study. *Scand J Rheumatol* 2017;46:507–508.
15. Söderlin MK, Bergsten U, Svensson B, BARFOT Study Group. Patient-reported events preceding the onset of rheumatoid arthritis: possible clues to aetiology. *Musculoskeletal Care* 2011;9:25–31.

16. Wesley A, Bengtsson C, Skillgate E, Saevarsdottir S, Theorell T, Holmqvist M, et al. Association between life events and rheumatoid arthritis: results from a population-based case-control study: life events and RA. *Arthritis Care Res* 2014;66:844–851.
17. Spitzer C, Wegert S, Wollenhaupt J, Wingenfeld K, Barnow S, Grabe HJ. Gender-specific association between childhood trauma and rheumatoid arthritis: a case-control study. *J Psychosom Res* 2013;74:296–300.
18. Bernstein DP, Fink L. Childhood trauma questionnaire: a retrospective self-report: manual. San Antonio, Tex.: Harcourt Brace & Co.; 1998.
19. Elwood LS, Hahn KS, Olatunji BO, Williams NL. Cognitive vulnerabilities to the development of PTSD: a review of four vulnerabilities and the proposal of an integrative vulnerability model. *Clin Psychol Rev* 2009;29:87–100.
20. Vogt D, Erbes CR, Polusny MA. Role of social context in posttraumatic stress disorder (PTSD). *Curr Opin Psychol* 2017;14:138–142.
21. O'Donovan A, Cohen BE, Seal KH, Bertenthal D, Margaretten M, Nishimi K, et al. Elevated risk for autoimmune disorders in Iraq and Afghanistan veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2015;77:365–374.
22. Lee YC, Agnew-Blais J, Malspeis S, Keyes K, Costenbader K, Kubzansky LD, et al. Post-Traumatic Stress Disorder and risk for incident rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2016;68:292–298.
23. Mikuls TR, Padala PR, Sayles HR, Yu F, Michaud K, Caplan L, et al. Prospective study of posttraumatic stress disorder and disease activity outcomes in US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65:227–234.
24. Nicassio PM, Kay MA, Custodio MK, Irwin MR, Olmstead R, Weisman MH. An evaluation of a biopsychosocial framework for health-related quality of life and disability in rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res* 2011;71:79–85.
25. Kojima M, Kojima T, Ishiguro N, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, et al. Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res* 2009;67:425–431.
26. Coty M-B, Wallston KA. Problematic social support, family functioning, and subjective well-being in women with rheumatoid arthritis. *Women Health* 2010;50:53–70.
27. Minnock P, Fitzgerald O, Bresnihan B. Quality of life, social support, and knowledge of disease in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49:221–227.
28. Englbrecht M, Gossec L, DeLongis A, Scholte-Voshaar M, Sokka T, Kvien TK, et al. The impact of coping strategies on mental and physical well-being in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:545–555.
29. Vriezekolk JE, Lankveld WG van, Geenen R, Ende CH van den. Longitudinal association between coping and psychological distress in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1243–1250.

30. Nalven FB, O'Brien JF. Personality patterns of rheumatoid arthritic patients. *Arthritis Rheum* 1964;7:18–28.
31. Cobb S. Contained hostility in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1959;2:419–425.
32. Nagano J, Sudo N, Nagaoka S, Yukioka M, Kondo M. Life events, emotional responsiveness, and the functional prognosis of patients with rheumatoid arthritis. *Biopsychosoc Med* 2015;9:15.
33. Dekkers JC, Geenen R, Godaert GL, Glaudemans KA, Lafeber FP, Doornen LJ van, et al. Experimentally challenged reactivity of the hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1496–1504.
34. Elenkov IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL, Chrousos GP. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc Assoc Am Physicians* 1996;108:374–381.
35. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:290–303.
36. Ader R ed. *Psychoneuroimmunology*. 4th ed. Amsterdam; Boston: Elsevier/Academic Press; 2007.
37. Straub RH, Dhabhar FS, Bijlsma JWJ, Cutolo M. How psychological stress via hormones and nerve fibers may exacerbate rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:16–26.
38. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev* 2018;98:477–504.
39. McWilliams DF, Ferguson E, Young A, Kiely PDW, Walsh DA. Discordant inflammation and pain in early and established rheumatoid arthritis: latent class analysis of early rheumatoid arthritis network and British Society for Rheumatology Biologics Register data. *Arthritis Res Ther* 2016;18:295.
40. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl* 2013;52:2136–2148.
41. Jonas DE, Cusack K, Forneris CA, Wilkins TM, Sonis J, Middleton JC, et al. Psychological and pharmacological treatments for adults with Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK137702/>. Accessed July 7, 2018.
42. Shalev A, Liberzon I, Marmar C. Post-Traumatic Stress Disorder. Longo DL, ed. *N Engl J Med* 2017;376:2459–2469.
43. Berg DPG van den, Bont PAJM de, Vleugel BM van der, Roos C de, Jongh A de, Van Minnen A, et al. Prolonged exposure vs eye movement desensitization and reprocessing vs waiting list for Posttraumatic Stress Disorder in patients with a psychotic disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72:259.

44. Prothero L, Barley E, Galloway J, Georgopoulou S, Sturt J. The evidence base for psychological interventions for rheumatoid arthritis: a systematic review of reviews. *Int J Nurs Stud* 2018;82:20–29.

6. SUPPLEMENTARY TABLES

Supplementary table 1. Marital and professional status of rheumatoid arthritis cases and surgery controls						
	All		Females		Males	
	Cases (N=76) / Controls (N=76)	p-value	Cases (N=49) / Controls (N=49)	p-value	Cases (N=27) / Controls (N=27)	p-value
Marital status						
Couple	55 (73.3%) / 47 (61.8%)	0.13	33 (68.7%) / 29 (59.2%)	0.33	22 (81.5%) / 18 (66.7%)	0.21
Single	6 (8.0%) / 10 (13.2%)	0.30	3 (6.1%) / 6 (12.2%)	0.31	3 (11.1%) / 4 (14.8%)	0.68
Separated or divorced	8 (10.7%) / 12 (15.8%)	0.35	7 (14.6%) / 8 (16.3%)	0.81	1 (3.7%) / 4 (14.8%)	0.16
Widowed	6 (8.0%) / 7 (9.2%)	0.79	5 (10.4%) / 6 (12.2%)	0.78	1 (3.7%) / 1 (3.7%)	1.00
Professional status						
Worker	33 (43.4%) / 38 (50.0%)	0.42	21 (42.9%) / 23 (46.9%)	0.68	12 (44.4%) / 15 (55.6%)	0.41
Retired	37 (48.7%) / 31 (40.8%)	0.33	24 (49.0%) / 20 (40.8%)	0.42	13 (48.1%) / 11 (40.7%)	0.58
Unemployed	4 (5.3%) / 4 (5.3%)	1.00	2 (4.1%) / 3 (6.1%)	0.65	2 (7.4%) / 1 (3.7%)	0.55
Disabled	1 (1.3%) / 2 (2.6%)	0.56	1 (2.0%) / 2 (4.1%)	0.56	0 (0%) / 0 (0%)	1.00
Student	1 (1.3%) / 1 (1.3%)	1.00	1 (2.0%) / 1 (2.0%)	1.00	0 (0%) / 0 (0%)	1.00

Supplementary table 2. Patient and disease characteristics among cases depending on gender			
	RA Females (N=49)	RA Males (N=27)	p-value
Patient characteristics			
Age, years, mean (SD)	57.8 (14.6)	57.6 (12.7)	0.96
History of smoking (current or former)	17 (34.7%)	19 (70.4%)	< 0.01
Family history of RA in a first-degree relative (reported by patient)	9 (18.4%)	5 (20.0%)	0.86
BMI, kg/m ² , mean (SD)	25.0 (5.4)	27.1 (3.0)	0.06
History of depression (reported by patient)	13 (27.1%)	3 (11.1%)	0.10
History of childhood trauma (reported by patient)	26 (53.1%)	9 (34.6%)	0.13
RA characteristics and treatments			
Sudden onset of symptoms	42 (85.7%)	21 (77.8%)	0.38
RF and/or ACPA positivity	36 (73.5%)	20 (74.1%)	0.95
Treatments			
Corticosteroid	23 (46.9%)	12 (44.4%)	0.83
csDMARD	39 (79.6%)	24 (88.9%)	0.30
bDMARD	16 (32.7%)	5 (18.5%)	0.19
RA: rheumatoid arthritis; SD: standard deviation; BMI: body mass index; RF: rheumatoid factor; ACPA: anti-citrullinated protein antibodies; csDMARD: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; bDMARD: biological synthetic disease-modifying antirheumatic drug.			

Supplementary table 3. Age specificities among cases regarding life events, stress evaluation and coping strategies			
	RA patients < 60 years (N=38)	RA patients > 60 years (N=38)	p-value
Social readjustment: SRRS			
Score, mean (SD)	191.4 (192.7)	141.9 (147.4)	0.22
Number of life events, mean (SD)	6.7 (5.4)	4.1 (3.6)	0.02
Patients attributing the onset of RA symptoms to a life event			
Number (%)	22 (59.5)	18 (50.0)	0.42
Perceived stress: PSS-14			
Score, mean (SD)	25.6 (7.5)	19.9 (7.9)	< 0.01
Perceived control: MHLCS			
Internality: score, mean (SD)	15.9 (2.5)	15.8 (2.3)	0.82
Chance externality: score, mean (SD)	13.0 (2.1)	13.9 (2.7)	0.15
Powerful others externality: score, mean (SD)	14.7 (3.2)	15.8 (2.8)	0.11
Perceived social support: SSQ-6			
Availability: score, mean (SD)	20.3 (9.4)	12.8 (10.0)	0.001
Satisfaction: score, mean (SD)	30.0 (5.5)	28.2 (6.9)	0.23
State anxiety: STAI-Y-A			
Score, mean (SD)	47.4 (12.7)	45.6 (12.9)	0.55
Coping: WCC			
Problem: score, mean (SD)	29.0 (5.0)	28.9 (4.5)	0.92
Emotions: score, mean (SD)	22.4 (5.6)	21.3 (43.5)	0.35
Seeking social support: score, mean (SD)	24.9 (5.6)	23.8 (3.4)	0.35
RA: rheumatoid arthritis; SRRS: Social Readjustment Rating Scale; SD: standard deviation; PSS-14: Perceived Stress Scale; MHLCS: Multidimensional Health Locus of Control Scale; SSQ-6: Social Support Questionnaire; STAI-Y-A: State-Trait Anxiety Inventory; WCC: Ways of Coping Checklist scale.			

Supplementary table 4. Patient and disease characteristics among cases depending on age			
	RA patients < 60 years (N=38)	RA patients > 60 years (N=38)	p-value
Patient characteristics			
Female sex	24 (63.2%)	25 (65.8%)	0.81
History of smoking (current or former)	21 (55.3%)	15 (39.5%)	0.17
Family history of RA in a first-degree relative (reported by patient)	5 (13.5%)	9 (24.3%)	0.23
BMI, kg/m ² , mean (SD)	25.8 (4.7)	25.7 (4.9)	0.96
History of depression (reported by patient)	8 (21.1%)	8 (21.6%)	0.95
History of childhood trauma (reported by patient)	20 (54.1%)	15 (39.5%)	0.21
RA characteristics and treatments			
Sudden onset of symptoms	29 (76.3%)	34 (89.5%)	0.13
RF and/or ACPA positivity	30 (78.9%)	26 (68.4%)	0.30
Treatments			
Corticosteroid	11 (28.9%)	24 (63.2%)	< 0.01
csDMARD	35 (92.1%)	28 (73.7%)	0.03
bDMARD	12 (31.6%)	9 (23.7%)	0.44
RA: rheumatoid arthritis; SD: standard deviation; BMI: body mass index; RF: rheumatoid factor; ACPA: anti-citrullinated protein antibodies; csDMARD: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; bDMARD: biological synthetic disease-modifying antirheumatic drug.			

III. DISCUSSION

Cette étude conforte l'hypothèse d'un rôle du stress dans le déclenchement de la PR. Le stress induit par les événements de vie est important dans les mois précédant le début des symptômes. Certaines particularités ressortent dans la manière d'évaluer le stress et dans les stratégies de coping pour y faire face, ainsi que certaines spécificités liées au sexe et à l'âge des patients.

Les relations entre stress et PR d'une part, et les connexions entre systèmes immunitaire et neurologique d'autre part, sont de mieux en mieux comprises. A la lumière de ces connaissances, un modèle neuro-psychologique de la PR émerge progressivement, venant compléter le modèle immuno-inflammatoire classique présenté en introduction (figure 3).

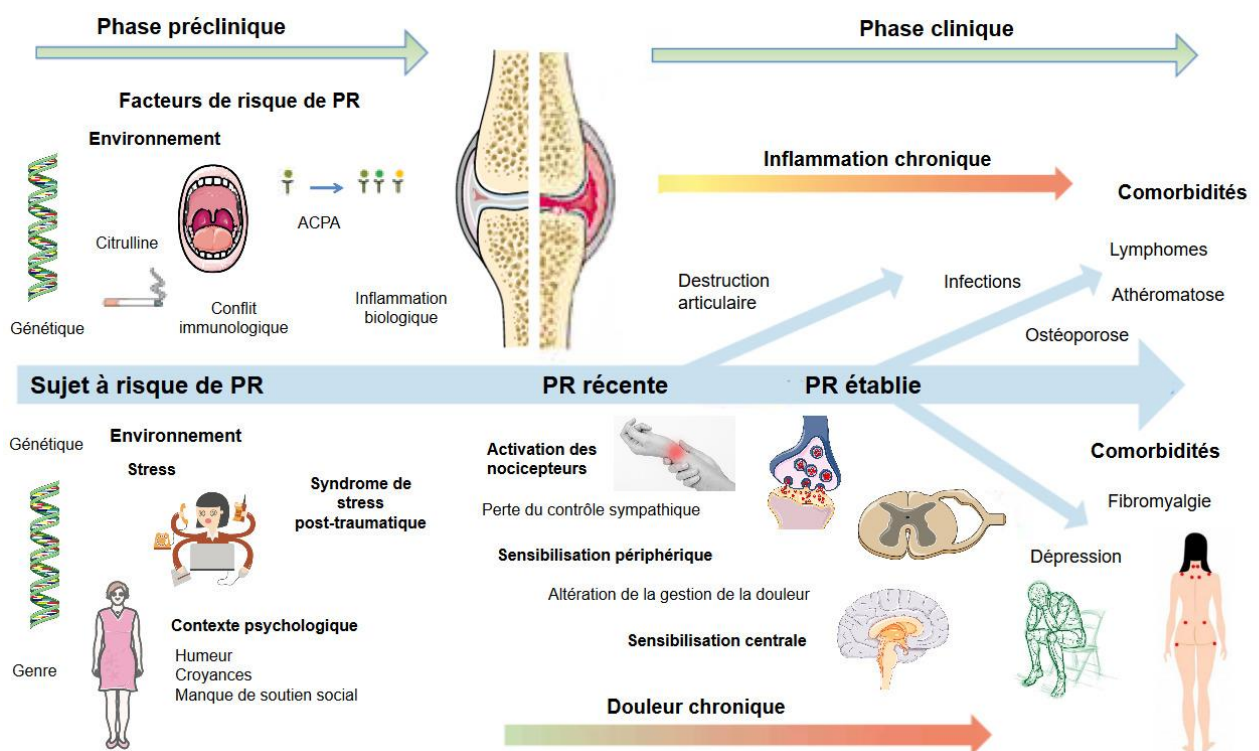


Figure 3 : Modèle neuro-immunologique de la PR

Toujours sur un terrain génétique prédisposant et préférentiellement chez les femmes, des facteurs environnementaux stressants associés à un contexte psychologique particulier

favorisent la survenue du stress chronique voire d'un syndrome de stress post-traumatique. Ce stress pathologique pourrait constituer un facteur de risque de passage à la phase clinique de la PR. Ultérieurement, une fois la PR enclenchée, ce stress pathologique constitue un facteur de vulnérabilité conduisant à accentuer les phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale en réponse à la douleur nociceptive articulaire (perte du contrôle sympathique périphérique, altérations dans la gestion centrale de la douleur) et favorisant la survenue des complications plus tardives de la douleur chronique que sont la dépression et la fibromyalgie.

Le nombre croissant de publications sur le sujet reflète l'intérêt soulevé par cette problématique au sein du corps médical. Le taux de participation supérieur à 75% dans cette étude, malgré le temps requis pour compléter les questionnaires, montre aussi l'intérêt que suscite la question du stress chez nos patients. Leur implication pourrait aussi refléter une demande de leur part pour une prise en charge plus globale que n'offre pas la prise en charge classique proposée par les rhumatologues, qui concentrent leur action sur le contrôle de l'inflammation. Des travaux montrent en effet que 30 à 40% des patients en rémission sous biothérapie (absence de syndrome inflammatoire biologique et de synovite) continuent à se plaindre de douleurs articulaires quotidiennes et de fatigue.

La création d'une consultation pluridisciplinaire serait un projet ambitieux pour le service de rhumatologie à Bordeaux. Elle pourrait impliquer des rhumatologues, psychiatres, médecins de la douleur, psychologues cliniciens... Cette consultation pourrait être proposée aux patients atteints de PR présentant des signes d'alerte pour un stress pathologique ou un syndrome dépressif, ou la persistance d'un syndrome douloureux chronique malgré la rémission objective. Identifier et inclure ces patients au sein d'une cohorte prospective permettrait ensuite d'étudier de nouvelles possibilités thérapeutiques, médicamenteuses ou non médicamenteuses.

Sur le plan médicamenteux, une attention toute particulière mérite d'être portée sur les inhibiteurs de JAK, traitements synthétiques ciblés récents bloquant la voie d'activation intracellulaire JAK/STAT (Janus Kinase / Signal Transducers and Activators of Transcription). Leur efficacité dans la PR a été démontrée sur les critères d'évaluation classiques dans les essais cliniques, mais il semble ressortir des études un effet particulier sur la douleur rapportée par les patients (1,2). Ces données devront être confirmées, mais cette classe thérapeutique pourrait intervenir sur la composante douloureuse chronique « nociplastique » par hypersensibilisation périphérique et centrale. L'amélioration de la qualité de vie mentale

et de certains symptômes de dépression ressort également des premières études (3). L'efficacité des inhibiteurs de JAK n'a pas encore été spécifiquement étudiée dans la dépression, mais la voie JAK/STAT est impliquée dans diverses fonctions cérébrales incluant la neurogenèse, la plasticité synaptique, la gliogenèse, l'activation de la microglie : tous ces éléments ont été incriminés dans la physiopathologie du syndrome dépressif (4). De plus, la modulation de cette voie de signalisation a été démontrée dans le mécanisme d'action de certains traitements antidépresseurs classiques (5). La création d'une cohorte de patients atteints de PR et souffrant d'un syndrome douloureux chronique, plus ou moins associé à une composante dépressive, pourrait aboutir à un travail de grande ampleur pour évaluer l'efficacité des inhibiteurs de JAK dans ces indications.

Enfin sur le plan non médicamenteux, beaucoup reste à faire pour préciser l'efficacité des techniques psycho-corporelles dans la PR, comme l'hypnose, la méditation en pleine conscience, l'EMDR (*eye movement desensitization and reprocessing*)... En collaboration avec nos collègues psychologues, des groupes de traitement pourraient être mis en place et proposés aux patients au décours de cette consultation pluridisciplinaire. La formation des rhumatologues et des internes à ces techniques pourrait aussi être envisagée.

Références de la discussion :

1. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets-A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag.* 2018;2018:8564215.
2. Wallenstein GV, Kanik KS, Wilkinson B, Cohen S, Cutolo M, Fleischmann R, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Jun;34(3):430–42.
3. Schiff M, Takeuchi T, Fleischmann R, Gaich CL, DeLozier AM, Schlichting D, et al. Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Res Ther.* 2017 18;19(1):208.
4. Shariq AS, Brietzke E, Rosenblat JD, Pan Z, Rong C, Ragguett R-M, et al. Therapeutic potential of JAK/STAT pathway modulation in mood disorders. *Rev Neurosci.* 2018 Jun 14;
5. Gulbins A, Grassmé H, Hoehn R, Kohnen M, Edwards MJ, Kornhuber J, et al. Role of Janus-Kinases in Major Depressive Disorder. *Neurosignals.* 2016;24(1):71–80.

IV. ANNEXES

Questionnaires de stress utilisés pour l'étude :

- SRRS : Social Readjustment Rating Scale

Echelle de réajustement social de Holmes et Rahe

- PSS-14 : Perceived Stress Scale

Echelle de stress perçu de Cohen

- MHLCS : Multidimensional Health Locus of Control Scale

Echelle multidimensionnelle de contrôle de la santé de Wallston

- SSQ-6 : Social Support Questionnaire

Echelle de soutien social de Sarason

- STAI-Y-A : State-Trait Anxiety Inventory

Inventaire d'anxiété-état de Spielberger

- WCC : Ways of Coping Checklist

Liste des stratégies de coping de Folkman, version française de Cousson

SRRS

Pour chaque événement de vie (colonne de gauche), mettez 1 dans la colonne de droite si cet événement a eu lieu dans l'année précédant le début des symptômes. Si un événement a eu lieu plusieurs fois, inscrivez le chiffre correspondant (2,3...)

Mort du conjoint	
Divorce	
Séparation conjugale	
Période de prison	
Décès d'un parent proche	
Blessure personnelle ou maladie	
Mariage	
Licenciement	
Réconciliation avec le conjoint	
Mise à la retraite	
Changement dans la santé d'un membre de la famille	
Grossesse	
Difficultés sexuelles	
Arrivée d'un nouveau membre dans la famille	
Réadaptation professionnelle	
Modification de la situation financière	
Mort d'un ami proche	
Changement de fonction professionnelle	
Modification du nombre de scènes de ménage	

Emprunt important > 10000 euros	
Impossibilité de rembourser un emprunt / saisie d'un bien	
Changement des responsabilités dans le travail	
Fils ou fille quittant le foyer	
Difficultés avec les beaux parents	
Succès personnel exceptionnel	
Conjoint commençant ou cessant de travailler	
Commencer ou terminer ses études	
Changements des conditions de vie	
Changement dans les habitudes personnelles	
Difficultés avec le patron	
Changements des horaires ou des conditions de travail	
Changement de résidence	
Changement d'école	
Changement dans les loisirs	
Changement dans les activités religieuses	
Changement dans les activités sociales	
Petit emprunt < 10000 euros	
Changement dans les habitudes de sommeil	
Changement du nombre de réunions de famille	
Changement dans les habitudes alimentaires	
Vacances	
Noël	
Infraction mineure à la loi (contravention...)	

PSS-14

Diverses questions vont vous être posées ci-après. Elles concernent vos sensations et pensées **pendant le mois qui vient de s'écouler**. A chaque fois, nous vous demandons d'indiquer comment vous vous êtes senti(e) le mois dernier. Bien que certaines questions soient proches, il y a des différences entre elles, et chacune doit être considérée comme une question indépendante des autres. La meilleure façon de procéder est de **répondre assez rapidement**.

N'essayez pas de compter le nombre de fois où vous vous êtes senti(e) de telle ou telle façon, mais indiquez plutôt la réponse qui vous paraît la plus proche de la réalité parmi les 5 choix proposés.

Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse (**une seule réponse possible par question**).

Au cours du dernier mois, combien de fois...	Jamais	Presque jamais	Parfois	Assez souvent	Très souvent
1 ... avez-vous été dérangé(e) par un événement inattendu ?					
2 ... vous a-t-il semblé difficile de contrôler les choses importantes de votre vie ?					
3 ... vous êtes-vous senti(e) nerveux(se) et stressé(e) ?					
4 ... avez-vous affronté avec succès les petits problèmes et ennuis quotidiens ?					
5 ... avez-vous senti que vous faisiez face efficacement aux changements importants qui survenaient dans votre vie ?					
6 ... vous êtes-vous senti(e) confiant(e) dans vos capacités à prendre en main vos problèmes personnels ?					
7 ... avez-vous senti que les choses allaient comme vous le vouliez ?					
8 ... avez-vous pensé que vous ne pouviez pas assumer toutes les choses que vous deviez faire ?					
9 ... avez-vous été capable de maîtriser votre énervement ?					
10 ... avez-vous senti que vous dominiez la situation ?					
11 ... vous êtes-vous senti(e) irrité(e) parce que les événements échappaient à votre contrôle ?					
12 ... vous êtes-vous surpris(e) à penser à des choses que vous deviez mener à bien ?					
13 ... avez-vous été capable de contrôler la façon dont vous passiez votre temps ?					
14 ... avez-vous trouvé que les difficultés s'accumulaient à un tel point que vous ne pouviez les surmonter ?					

MHLCS

Pour chacune des propositions présentées ci-dessous, indiquez votre degré d'accord, en choisissant parmi les 4 possibilités. Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse (**une seule réponse possible par question**).

	Pas du tout d'accord	Pas d'accord	D'accord	Tout à fait d'accord
1. Si je tombe malade, c'est mon propre comportement qui détermine avec quelle rapidité je me rétablis.				
2. Quoique je fasse, si je dois tomber malade, je tomberai malade.				
3. Avoir des contacts réguliers avec mon médecin est la meilleure manière pour moi d'éviter la maladie.				
4. La plupart des choses qui affectent ma santé m'arrivent par accident.				
5. Chaque fois que je ne me sens pas bien, je devrais consulter un professionnel de la santé.				
6. Je maîtrise ma santé.				
7. Ma famille a beaucoup à voir avec le fait que je tombe malade ou que je reste en bonne santé.				
8. Quand je tombe malade c'est de ma faute.				
9. La chance joue un grand rôle dans la rapidité avec laquelle je me rétablis.				
10. Les médecins maîtrisent ma santé.				
11. Mon état de bonne santé est principalement dû à la chance.				
12. Ce qui est le plus important pour ma santé, c'est ce que je fais moi-même.				
13. Si je prends soin de moi, je peux éviter la maladie.				
14. Quand je me remets d'une maladie, c'est en général parce que d'autres personnes (par exemple, docteurs, infirmières, famille, amis) ont bien pris soin de moi.				
15. Quoique je fasse, je tomberai probablement malade.				
16. S'il doit en être ainsi, je tomberai malade.				
17. Si j'agis de façon appropriée, je peux rester en bonne santé.				
18. En ce qui concerne ma santé, je ne peux faire que ce que mon médecin me recommande de faire.				

SSQ-6

Les six items suivants concernent les personnes de votre environnement qui vous procurent une aide ou un soutien. Chaque question est en deux parties :

- **Dans un premier temps, énumérez toutes les personnes** (à l'exception de vous-même) **en qui vous pouvez compter pour une aide ou un soutien dans la situation décrite.** Donnez les initiales de la personne et le lien que vous avez avec elle. A chaque numéro doit correspondre une seule personne.

- **Dans un second temps, entourez la réponse correspondant à votre degré de satisfaction** par rapport au soutien obtenu.

Si pour une question, vous ne recevez pas de soutien, utilisez le terme "aucune personne" mais évaluez tout de même votre degré de satisfaction. Ne citez pas plus de neuf personnes par question.

1 - Quelles sont les personnes disponibles en qui vous pouvez réellement compter quand vous avez besoin d'aide ?

Aucune personne	1)	4)	7)
	2)	5)	8)
	3)	6)	9)

- Quel est votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu ?

1. Très insatisfait	2. Insatisfait	3. Plutôt insatisfait	4. Plutôt satisfait	5. Satisfait	6. Très satisfait
---------------------	----------------	-----------------------	---------------------	--------------	-------------------

2 - En qui pouvez-vous réellement compter pour vous aider à vous sentir plus détendu lorsque vous êtes sous pression ou crispé ?

Aucune personne	1)	4)	7)
	2)	5)	8)
	3)	6)	9)

- Quel est votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu ?

1. Très insatisfait	2. Insatisfait	3. Plutôt insatisfait	4. Plutôt satisfait	5. Satisfait	6. Très satisfait
---------------------	----------------	-----------------------	---------------------	--------------	-------------------

3 - Qui vous accepte tel que vous êtes, c'est-à-dire avec vos bons et mauvais côtés?

STAI-Y-A

Imaginons la situation suivante (à vous de choisir la vôtre) :

- Exemple 1 : Dans quelques instants, vous allez passer **un entretien d'embauche**. Le résultat est particulièrement important pour la suite de votre vie.

- Exemple 2 : Dans quelques instants, vous êtes convoqué(e) à **une compétition importante**. Le résultat est particulièrement important pour la suite de votre carrière sportive.

Ci-après figurent un certain nombre de déclarations que les gens utilisent souvent pour se décrire. Lisez chacun des énoncés et **cochez la case appropriée** qui convient le mieux à la façon dont vous vous sentez maintenant, juste avant cette situation choisie préalablement. Il n'existe ni bonnes ni mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur chacun des points, mais donnez la réponse qui semble décrire le mieux ce que vous ressentez dans cette situation. Répondez à toutes les questions et choisissez **une seule case pour chacune d'entre elles**.

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
Je me sens calme				
Je me sens sûr de moi				
Je suis tendu				
Je me sens contraint				
Je me sens à mon aise				
Je me sens bouleversé				
Je m'inquiète à l'idée de malheurs possibles				
Je me sens satisfait				
J'ai peur				
Je me sens bien				
J'ai confiance en moi				
Je me sens nerveux				
Je suis agité				
Je me sens indécis				
Je suis détendu				
Je suis content				
Je suis inquiet				
Je me sens troublé				
Je me sens stable				
Je me sens dans de bonnes dispositions				

WCC

Indiquez pour chacune des stratégies suivantes, si oui ou non vous l'avez utilisée pour faire face à votre problème. Pour cela, il vous suffit de **cocher la case** adéquate dans le tableau parmi les 4 possibles (**une seule case à cocher par item**).

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1. J'ai établi un plan d'action et je l'ai suivi				
2. J'ai souhaité que la situation disparaisse ou finisse				
3. J'ai parlé à quelqu'un de ce que je ressentais				
4. Je me suis battu(e) pour ce que je voulais				
5. J'ai souhaité pouvoir changer ce qui est arrivé				
6. J'ai sollicité l'aide d'un professionnel et j'ai fait ce qu'il m'a conseillé				
7. J'ai changé positivement				
8. Je me suis senti(e) mal de ne pouvoir éviter le problème				
9. J'ai demandé des conseils à une personne digne de respect et je les ai suivis				
10. J'ai pris les choses une par une				

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
11. J'ai espéré qu'un miracle se produirait				
12. J'ai discuté avec quelqu'un pour en savoir plus au sujet de la situation				
13. Je me suis concentré(e) sur un aspect positif qui pourrait apparaître après				
14. Je me suis culpabilisé(e)				
15. J'ai contenu (gardé pour moi) mes émotions				
16. Je suis sorti plus fort(e) de la situation				
17. J'ai pensé à des choses irréelles ou fantastiques pour me sentir mieux				
18. J'ai parlé avec quelqu'un qui pouvait agir concrètement au sujet de ce problème				
19. J'ai changé des choses pour que tout puisse bien finir				
20. J'ai essayé de tout oublier				
21. J'ai essayé de ne pas m'isoler				
22. J'ai essayé de ne pas agir de manière précipitée ou de suivre la première idée				
23. J'ai souhaité pouvoir changer d'attitude				
24. J'ai accepté la sympathie et la compréhension de quelqu'un				
25. J'ai trouvé une ou deux solutions au problème				
26. Je me suis critiqué(e) ou sermonné(e)				
27. Je savais ce qu'il fallait faire, aussi j'ai redoublé d'efforts et j'ai fait tout mon possible pour y arriver				

V. SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.