



HAL
open science

Stress, immunité et physiologie de la polyarthrite rhumatoïde : étude d'une cohorte de 71 patients

Pauline Henrot

► **To cite this version:**

Pauline Henrot. Stress, immunité et physiologie de la polyarthrite rhumatoïde : étude d'une cohorte de 71 patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02492076

HAL Id: dumas-02492076

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02492076>

Submitted on 26 Feb 2020

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.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

Thèse n°3129

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2019

Par Pauline HENROT

Née le 10 avril 1988 à Nancy (54)

**STRESS, IMMUNITE ET PHYSIOLOGIE DE LA
POLYARTHRITE RHUMATOIDE : ETUDE D'UNE COHORTE
DE 71 PATIENTS**

Sous la direction de : Professeur Thierry SCHAEVERBEKE

Rapporteur : Professeur Pascale VERGNE-SALLE

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ	Président
Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE	Directeur
Monsieur le Professeur Patrick BERGER	Juge
Monsieur le Professeur Marc LANDRY	Juge
Monsieur le Professeur Maël LEMOINE	Juge
Madame le Docteur Marie-Elise TRUCHETET	Juge

Titre : Stress, immunité et physiologie de la Polyarthrite Rhumatoïde : étude d'une cohorte de 71 patients

Résumé : Un nombre croissant d'études suggère que l'interaction entre le système nerveux et immunitaire, déclenchée par un stress psychologique, joue un rôle clé dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Le but de notre travail était d'évaluer le rôle du stress dans l'évolution de la maladie.

Méthodes : La présence d'un événement stressant et attribué par les patients comme déclencheur de leur maladie a été enregistrée à l'initiation d'une cohorte multicentrique de 71 patients atteints de PR. Des paramètres cliniques liés à l'activité de la maladie ainsi que les niveaux de stress et d'anxiété appréciés par des auto-questionnaires ont été recueillis de façon prospective. Des paramètres biologiques tels que des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-1 β) et des neurotrophines (Brain-Derived Neurotrophic Factor ou BDNF, Transforming Growth Factor beta ou TGF- β , basic Fibroblast Growth Factor ou bFGF/FGF-2) ont également été mesurés.

Résultats : 71 patients ont été inclus (âge moyen: 57,3 \pm 14,2 ans, 66% de femmes). 38 patients (54%) ont attribué le développement de leur maladie à un événement de vie survenu dans l'année précédant le début des symptômes. Après un an de suivi, ces patients présentaient une maladie significativement plus sévère (score DAS28-VS de 3,45 \pm 1,45 contre 2,28 \pm 0,92; $p = 0,0008$). L'échelle de stress perçu (Perceived Stress Scale PSS-14) était significativement corrélée à l'activité de la maladie (pour le DAS28-VS: Spearman $r = 0,4627$, $p = 0,0009$; pour l'échelle visuelle analogique (EVA) activité de la maladie patient: $r = 0,3406$, $p = 0,0083$), de même que le niveau d'anxiété (Inventaire d'Anxiété-Etat STAI-Y-A (pour l'EVA patient : Spearman $r = 0.2630$, $p = 0.0481$). Aucune corrélation ou différence en fonction du niveau de stress n'a été retrouvée avec les paramètres biologiques analysés.

Conclusion : L'exposition au stress est susceptible de jouer un rôle dans la progression de la PR, de par des liens physiopathologiques complexes. Ces résultats pourraient permettre d'adapter la stratégie thérapeutique des patients atteints de PR, dans le cadre de la médecine personnalisée. Des travaux futurs pourront également porter sur l'évaluation de la douleur neuropathique chez ces patients.

Mots clés : stress psychologique, inflammation, système nerveux, système immunitaire

Title: Stress, immunity and Rheumatoid Arthritis physiology: study of a cohort of 71 patients

Abstract: A growing body of research indicates that interactions between the nervous and immune system as triggered by stress play a pivotal role in the pathophysiology of rheumatoid arthritis (RA). The aim of our study was to assess the role of stress in the evolution of the disease.

Methods: The presence of a stressful life event assigned by patients as trigger of their disease was recorded at the initiation of a multicentric cohort of 71 RA patients. In a prospective design, parameters related to RA clinical and self-reported disease activity as well as levels of stress and anxiety were collected. Biological parameters such as pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-1 β) and neurotrophins (Brain-Derived Neurotrophic Factor, Transforming Growth Factor beta, basic Fibroblast Growth Factor) were also assessed.

Results: 71 patients were included (mean age 57.3 \pm 14.2 years, 66% of females). 38 patients (54%) had attributed the onset of their disease to a stressful life event. After one year of follow-up, those patients had a significantly more severe disease (DAS28-VS score 3.45 \pm 1.45 versus 2.28 \pm 0.92; $p=0.0008$). Perceived Stress Scale (PSS-14) was significantly correlated to disease activity (for DAS28-VS: Spearman $r=0.4627$, $p=0.0009$; for patient global health assessment: $r=0.3406$, $p=0.0083$), as well as the State-Trait Anxiety Inventory Score (STAI-Y-A) (for patient global: Spearman $r=0.2630$, $p=0.0481$). No correlations or differences according to the stress level were found with biological parameters.

Conclusion: Exposure to stress is likely to play a role in the progression of RA, through complex pathophysiological links. This should be used for tailored management of RA patients. Future directions also lie in assessing neuropathic pain in these patients.

Keywords: psychological stress, inflammation, nervous system, immune system

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Thierry Schaefferbeke : vous m'avez fait l'honneur d'encadrer ce travail. Merci de l'ensemble de vos enseignements durant tout mon internat (couvrant des thématiques diverses et variées et allant bien au-delà de la rhumatologie !) et de votre écoute bienveillante. Je suis très admirative de votre capacité à mener de front une vie de médecin empathique et humain, clinicien hors pair, de chef de service et de chercheur à la curiosité sans cesse renouvelée. J'ai beaucoup appris à vos côtés et j'espère pouvoir le faire encore par la suite !

A Madame le Professeur Pascale Vergne-Salle : je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail malgré un emploi du temps que je sais très chargé, et d'y apporter votre expertise sur la douleur et l'inflammation.

A Monsieur le Professeur Patrick Berger : je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury malgré un travail à la thématique quelque peu éloignée de la vôtre ! Merci également de votre accueil au sein de votre service et du laboratoire. Je me réjouis de pouvoir apporter un peu de « muscle » au sein du poumon !

A Monsieur le Professeur Marc Landry : je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail qui, je l'espère, pourra t'intéresser de par les liens avec la neuroinflammation. Je te remercie également de ton encadrement en tant que tuteur de monitorat, j'ai beaucoup appris à tes côtés et tes qualités pédagogiques sont un exemple pour moi ! J'espère que nous pourrons continuer à interagir dans ce cadre ou dans le cadre de la recherche.

A Monsieur le Professeur Maël Lemoine : je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail, suite de la thèse d'un de tes anciens étudiants Tourangeaux. J'espère que cela pourra t'intéresser de par les nombreuses possibilités de travaux entourant le concept du stress dans les pathologies inflammatoires. Je suis toujours ravie de pouvoir bénéficier de tes enseignements dans le domaine passionnant de la philosophie des sciences.

A Monsieur le Professeur Christophe Richez : je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail, mais surtout pour ton encadrement bienveillant tout au long de mon internat. Tu as toujours à cœur de tirer tes étudiants vers le haut et de veiller à ce que toutes les opportunités leur soient ouvertes. Merci de tes nombreux conseils que ce soit sur le plan clinique (si tu nous mettais des patients plus simples en HDJ aussi... ;-)), de la recherche, et de la carrière universitaire en général. Tu es un exemple pour moi de médecin-chercheur accompli et avec le goût de l'enseignement, j'espère que nous pourrons continuer à interagir.

A Madame le Docteur Marie-Elise Truchetet : je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail, point « final » d'un internat un peu rallongé, que tu as suivi attentivement ! Merci de ton encadrement pointu que ce soit sur le plan clinique ou de la recherche. Mais au-delà du travail, merci pour toutes les agréables discussions que nous avons pu avoir sur la recherche, l'équilibre familial, et tout le reste. Merci de tes conseils à l'occasion de l'arrivée de Lise, grand chamboulement s'il en est ;-). Je suis admirative

de ta capacité à tout mener de front et de tes qualités pédagogiques, j'espère continuer à apprendre à tes côtés par la suite !

Je souhaite également vivement remercier l'ensemble des médecins qui ont pu participer à ce travail en recueillant des données médicales (par ordre alphabétique) : Dr François Bertrand, Dr Fanny Busquet, Dr Claire-Sophie Coste, Dr Rémy Dupuy, Dr Samar El-Hout, Dr Charles Ghiringhelli, Dr Monica Ghita, Dr Bernard Gillette, Dr Nathalie Komosa, Dr Marie Kostine, Dr Léa Lopez, Dr Nadia Mehzen, Dr Pierre-Marie Papapietro, Dr Nicolas Poursac, Dr Emmanuel Ribeiro, Dr Marie-Elise Truchetet, Dr François Vercruyssen. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude. Merci également au Dr Thomas Barnetche d'avoir piloté les prélèvements sanguins, particulièrement pendant mon absence. Enfin, un grand merci à Emy Larrat et Mathilde Majeau qui ont prélevé tous les patients.

Je souhaite également remercier les patients ayant pris part à ce travail, pour leur patience et leur intérêt pour cette thématique. Sans eux, rien ne serait possible.

A Monsieur le Professeur Bernard Bannwarth : je vous remercie de vos nombreux enseignements dépassant largement le cadre de la rhumatologie, notamment gastronomiques ! Vous êtes d'une disponibilité sans égale et toujours prêt à venir en aide si besoin. Je garde un très bon souvenir des visites du mardi matin (et pas seulement à cause des bonbons !). Je vous souhaite le meilleur pour votre retraite à venir.

A Monsieur le Professeur Roger Marthan : je vous remercie de m'avoir accueillie avec beaucoup de bienveillance au sein de votre service et de votre laboratoire, et d'avoir pris le temps de me transmettre les secrets et mystères des EFR.

A Monsieur le Docteur Thomas Barnetche : je te remercie d'avoir apporté ton expertise statistique à ce travail, mais je te remercie surtout pour tous les bons moments durant cet internat, de ton aide précieuse (et d'une rapidité sans égale) pour les divers travaux de recherche à ta bonne humeur pour les cafés matinaux (pas tous les jours le café, si les chefs me lisent ;-)). Je suis admirative de ta capacité de travail et de ta rigueur, j'espère que nous pourrions continuer à interagir (je suis prête à apprendre le basque pour ça !).

A Madame le Docteur Nadia Mehzen : je te remercie de ton encadrement bienveillant durant tout mon internat, particulièrement les semestres à l'hôpital de jour. Ta porte nous est toujours ouverte et tu es toujours au bout du fil pour nous rassurer. Merci de tous tes enseignements pendant cet internat !

A Monsieur le Docteur Nicolas Poursac : je te remercie de l'ensemble de tes enseignements durant tout cet internat, que ce soit sur le plan clinique ou des gestes échographiques. Je suis très admirative de ton sens clinique, et ce dans bien d'autres spécialités que la rhumatologie. Merci également de ta bienveillance lors de mon retour dans le service.

A l'ensemble du personnel du service de rhumatologie : vous contribuez tous à faire de ce service un endroit où il fait bon vivre. Mention spéciale bien sûr à Patricia, notre maman à tous, dont j'ai pu voir le départ à la retraite (snif, j'aurais préféré partir

avant !). Merci à toutes de votre aide et de votre bonne humeur : Mathilde, Emy, Amélie, Marie-Aimée, Pascale, Audrey, Alice, Julie, Marie-Françoise, Annick & Françoise, et j'en passe. Merci évidemment à nos ARCs préférés (Steeve et Anthony !) pour leur gentillesse et leur patience, ça aide pas mal pour remplir des protocoles rébarbatifs ;-) et merci à Marie K. pour ton enthousiasme et ta bonne humeur communicatifs, tu es un exemple pour moi, je te souhaite le meilleur !

A l'équipe paloise : Laurence, Alexandre, Xavier, merci pour votre accueil et la bonne ambiance, ce stage reste un excellent souvenir. Merci à l'équipe Bayonnaise (Agnès et Mr Marcé) qui m'a accueillie quand j'étais tout bébé interne ! A la médecine interne de Saint-André (Pierre, Emmanuel, Charlie, les Guillaumes, Raja, Aurélien et l'équipe IDE), merci pour ces six mois où j'aurai bien appris et bien rigolé. A la dermato (Antoine, Lien, Emilie, Alexia, Axel, Camille et Audrey) : merci pour les bons moments et la BD de fin de stage qui est encore sur mon ordi quelque part... A l'équipe des EFR (Elodie, Muriel, Véro, Nathalie, Patricia), merci pour votre accueil chaleureux, je me réjouis de travailler avec vous.

A mes co-internes successifs en rhumato (devenus chefs ou installés pour la plupart !) : les deux Marion(s), Jennifer, Clémence, Alexia, Stéphanie, Anne, Léa, Clotilde, Alice, Fanny, François, Vincent, Marc, Pauline et Camille, Illitch, Anna et Maeva, Claire-So et Léa, merci de tous les bons moments partagés.

Une pensée toute particulière pour les filles de ma promo : Margaux qui a permis de faire en sorte que cette arrivée à Bordeaux soit mémorable (hôtel galeux et belle toute nue !!), Lolo avec qui on a partagé pas mal de choses lors de ce 4e semestre (dont une BOM mémorable) et par la suite, et bien sûr Laeti, une amie sur laquelle je pourrai toujours compter. Chacune à votre manière, vous avez fait de cet internat un chouette moment ! Je rajoute Popo dans le lot, dont la bonne humeur a égayé ma première année de thèse !

A mes amis de la première heure à la fac de Nancy : Nico et PO, malgré la distance, le trio marche encore !, les suédoises Ju et Anita avec qui on a tant partagé (du karaoké sur un bateau finnois aux révisions de dernière minute), toute la bande des épilés qui s'agrandit d'année en année, merci pour tout. A mes amis parisiens (souvenir de l'externat), en particulier Diane et Djo, Marine & Céline, Clémentine, Milena et Laura, merci d'avoir partagé cette période si particulière ! Aux cocos de l'internat de Bayonne (Olivier, Elise, Clarissa, Etienne, Romain, Camille...) merci pour ce premier semestre haut en couleurs !! Merci aussi à Marie S. pour toutes les discussions autour d'une bière ou non, qui je l'espère continueront encore longtemps.

Aux anciens collègues du labo, devenus des amis : Cath, Mumu, Prisci, Vaness, Coco, Dodo, François, Walid, Elodie, Emma, Jérôme, Denis, Claire, Clément, Christina, Alice, Mag et j'en passe, je n'oublie pas les excellents moments passés avec vous durant ces trois ans ! A mes nouveaux collègues (Isabelle, Elise, Renaud et les autres), je me réjouis de travailler avec vous à l'avenir. Je pense aussi aux amis de l'EDILB, bordelais ou non, et notamment Thomas, toujours à l'écoute quand il le faut (c'est ton côté psychiatre) !

A mes amis hors médecine, merci de votre soutien qui m'a été précieux pendant tout cet internat, particulièrement les moments de creux. Je pense tout particulièrement à Sab et Vince, au soutien sans faille ; Les Lemarchuçon, aux cadeaux très pointus et à la gentillesse sans égale ; A Adrien et Héliatrice et nos rendez-vous annuels à Anduze ; à Fabiola et Arnaud, toujours prêts à nous accueillir chez eux (merci aussi à Fabiola pour les baby sitting d'entre midi !!) ; à Pierre et Lucie, qu'on ne voit pas assez ; à Julie et Flo qui ont un cœur grand comme ça et sur qui on pourra toujours compter (nos Velux en témoignent !), je vous souhaite le meilleur dans votre nouvelle vie. Aux copains palois (Nono et Damien, France et Jeff, et les autres), c'est toujours un plaisir que de vous voir, vous êtes les bienvenus à la maison à toute heure.

A ma belle-famille, qui a toujours répondu présent lorsqu'il fallait, merci de m'avoir fait une place et merci de votre soutien pour les petites comme les grandes occasions !

Aux copines de Bayonne : toutes différentes et chacune une amitié précieuse. On se voit trop peu, mais vous savez l'importance que vous avez pour moi ! Merci à Léa et Coco de leur soutien sans faille pour les moments de fatigue. Merci Aurélie pour ta bonne humeur et ta présence. Merci Marie pour ta gentillesse et ta sensibilité. Merci Marine (souvent imitée, jamais égalée) d'être toi ! Je n'oublie pas les garçons qui font partie de la bande maintenant : Sacha, Maxou, Mathieu, Romain et Lucas. Et bien sûr mon chouchou Augustin !

A ma famille : mes cousines en particulier Clo et Lulu, mes oncles et tantes, mes grand-parents bien-aimés. A mes frères et sœurs, à qui je dois tant, vous savez ce que je veux dire. A mes parents, qui ont été et seront toujours là. A Pierre, auprès de qui chaque jour est une chance. A Lise, ma plus belle réussite.

A Lise

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	13
ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	19
Stress : définition, effets biologiques et traduction physiologique.....	19
Polyarthrite rhumatoïde : éléments de physiopathologie	21
Pourquoi s'intéresser au stress dans la polyarthrite rhumatoïde ?.....	23
ARTICLE	25
DISCUSSION ET PERSPECTIVES	53
Discussion.....	53
Perspectives concernant la perception de la douleur	54
Modèle physiopathologique	57
Conclusion	62
BIBLIOGRAPHIE	63
Annexe 1 : Note d'information remise aux patients ayant complété la première partie de l'étude	67
Annexe 2 : Formules DAS28-CRP et DAS28-VS.....	68
Annexe 3 : Questionnaires remis aux patients	69
Annexe 4 : Serment d'Hippocrate	77

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Médiateurs biologiques des réponses physiologiques au stress aigu.	20
Figure 2 : Modifications structurales et fonctionnelles dans des régions interconnectées du cerveau suite à un stress chronique	21
Figure 3 : Interactions cellulaires impliquées dans le développement de l'inflammation articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde.	22
Figure 4 : Nombre de publications indexées dans MedLine au fil du temps, correspondant aux mots clés « rheumatoid arthritis AND stress ».	23
Table 1 : RA patients demographics and disease characteristics, according to the presence of an initial stressful life event.....	43
Table 2 : Evolution of disease activity and severity regarding the presence of an initial stressful event.....	44
Figure 1 (article) : Correlation between disease activity and perceived stress and anxiety..	45
Supplementary Figure 1 : Correlation between biological parameters and perceived stress and anxiety.....	48
Supplementary Figure 2 : Biological parameters according to the presence of an initial stressful event.....	50
Supplementary Figure 3 : Correlation between biological parameters and disease activity.	51
Figure 5 : Mécanismes de la douleur au cours de l'histoire naturelle de la PR (traduit de Walsh et McWilliams, <i>Nature Rev Rheumatol</i> 2014).	55
Figure 6 : Corrélacion entre le score DN4 et l'EVA activité de la maladie patient.	56
Figure 7 : Interactions entre le système nerveux et le système immunitaire dans un contexte de stress psychologique aigu.	61

ABBREVIATIONS

ACPA : anti-citrullinated protein antibodies

ACTH : Adreno CorticoTrophic Hormone

AVP : arginine vasopressine

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

bFGF : basic Fibroblast Growth Factor (ou FGF-2 : Fibroblast Growth Factor 2)

CGRP : calcitonine gene-related peptide

CPA : cellule présentatrice d'antigènes

CRH : corticotrophin releasing hormone

CRP : C-reactive protein

DN4 : Douleur Neuropathique

ESR : erythrocyte sedimentation rate

EVA : échelle visuelle analogique

GR : récepteur des glucocorticoïdes

HAQ-DI : Health Assessment Questionnaire Disability Index

IL-1 β : InterLeukine 1 β

IL-6 : InterLeukine 6

MHLCS : Multidimensional Health Locus of Control Scale

NAD : nombre d'articulations douloureuses

NAG : nombre d'articulations gonflées

NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory

NLRP3 : nucleotide-binding, leucine-rich repeat, pyrin domain containing 3

PR : polyarthrite rhumatoïde

PRO : patient-reported outcome

PSS-14 : Perceived Stress Scale

RA : rheumatoid arthritis

RF : rheumatoid factor

ROS : reactive oxygen species

SRRS : Social Readjustment Rating Scale

SSQ-6 : Social Support Questionnaire

STAI-Y-A : State-Trait Anxiety Inventory

TGF- β : Transforming Growth Factor beta

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha

VIP : vasoactive intestinal peptide

VS : vitesse de sédimentation

WCC : Ways of Coping Checklist

AVANT-PROPOS

Ce travail s'inscrit dans le cadre de la suite de la thèse du Dr Vincent Germain, portant sur le projet nommé « STRESS-PR ». Il s'agissait d'une étude cas - témoins multicentrique menée entre juin 2016 et juin 2018, et incluant des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) ainsi que des témoins ayant subi une intervention chirurgicale non planifiée et non liée au stress. Les objectifs étaient de comparer les événements de vie dans l'année précédant le début des symptômes, ainsi que la manière d'évaluer le stress et les stratégies d'ajustement déployées pour y faire face. Afin de limiter le biais de mémorisation, n'étaient inclus que des patients atteints de PR de début récent, soit un début des symptômes de maximum 2 ans avant l'inclusion. Les résultats de cette première partie ont été particulièrement prometteurs :

- 40 patients sur 76 (soit 53%) ont attribué le déclenchement de leur maladie à un événement de vie stressant, contre 22% chez les témoins ($p < 0,001$) ;
- Le stress cumulé (mesuré par le score de réajustement social SRRS) était deux fois plus élevé dans la population PR que la population témoin (score SRRS : 167 versus 83, $p < 0,001$) ;
- Enfin, les patients atteints de polyarthrite avaient un stress perçu plus important que les témoins (score de stress perçu PSS-14 22,8 versus 19,9, $p = 0,04$), et s'appuyaient davantage sur leurs émotions pour faire face aux situations stressantes (score WCC du coping centré sur les émotions : 21,8 versus 19, $p = 0,001$).

Il était désormais important de se poser la question de l'évolution de la sévérité de la maladie en fonction du niveau de stress initial : c'est l'objet de ce travail. Les objectifs en découlant sont multiples. La partie principale (sous forme d'article en anglais) consiste à évaluer le contrôle de la maladie en fonction du niveau de stress initial, ainsi qu'en fonction du stress perçu et de l'anxiété. Un objectif secondaire du travail est d'évaluer le degré de douleur neuropathique des patients, et de le corrélérer au niveau de stress initial et actuel. Ces résultats préliminaires feront l'objet de perspectives dans la discussion. Par la suite, d'autres travaux pourront voir le jour, notamment dans le domaine de la perception de la douleur par ces patients.

INTRODUCTION

Stress : définition, effets biologiques et traduction physiologique

Le stress est un processus lors duquel « l'individu évalue une situation comme débordant ses ressources et pouvant mettre en danger son bien-être », selon sa définition moderne par Lazarus et Folkman (1). Il s'agit d'un terme d'usage courant d'une grande richesse sémantique, utilisé pour désigner des événements mais également les émotions engendrées par ceux-ci. On pourrait ainsi distinguer le « stresseur » (événement à l'origine) du « stress » lui-même qui en serait la conséquence biologique. Les phénomènes biologiques qui en découlent suivent la théorie générale de l'adaptation de Hans Selye (2) et visent à rétablir l'homéostasie. Ce processus se déroule en trois phases : phase d'alarme, phase de résistance et d'épuisement. Il est depuis admis que cette réaction physiologique non spécifique est associée à des manifestations psychoneurobiologiques fortement dépendantes de l'individu, ce qui fait de la réponse au stress un processus multifactoriel complexe.

La réponse physiologique au stress aigu correspond à la situation « fight-or-flight » (phase d'alarme) et met en jeu la sécrétion de catécholamines et glucocorticoïdes afin de subvenir aux besoins des réponses comportementales nécessaires (Figure 1).

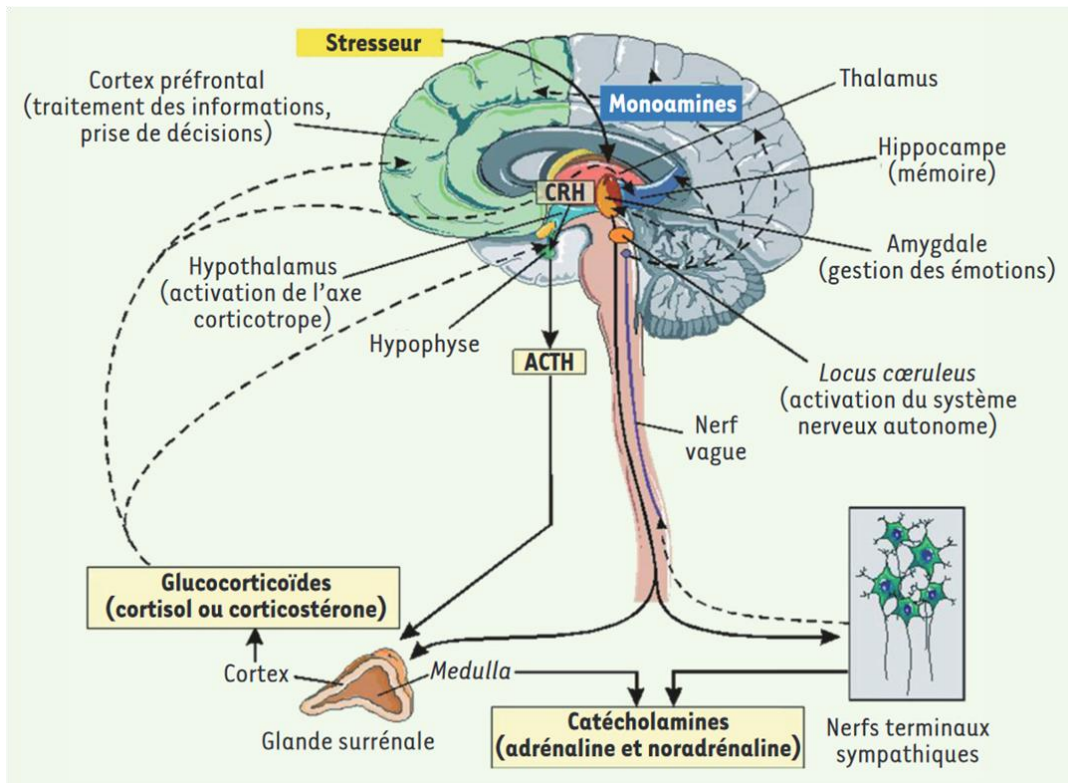


Figure 1 : Médiateurs biologiques des réponses physiologiques au stress aigu.

Le cerveau y occupe une place centrale et permet l'action concertée de l'ensemble des médiateurs biologiques impliqués à travers des réseaux neuronaux interconnectés. Extrait de (3). ACTH : Adreno CorticoTrophic Hormone.

Si l'exposition au(x) stresser(s) se prolonge (phase de résistance), la réponse biologique devient délétère (phase d'épuisement). La sécrétion prolongée ou répétée de glucocorticoïdes est associée à des dommages cérébraux tels que l'altération de l'attention, de la mémoire de travail et de la flexibilité comportementale (Figure 2). Elle est également responsable d'un état inflammatoire prolongé dont les conséquences sont bien connues (développement de maladies cardio-vasculaires, cancers, ostéoporose, immunosuppression...).

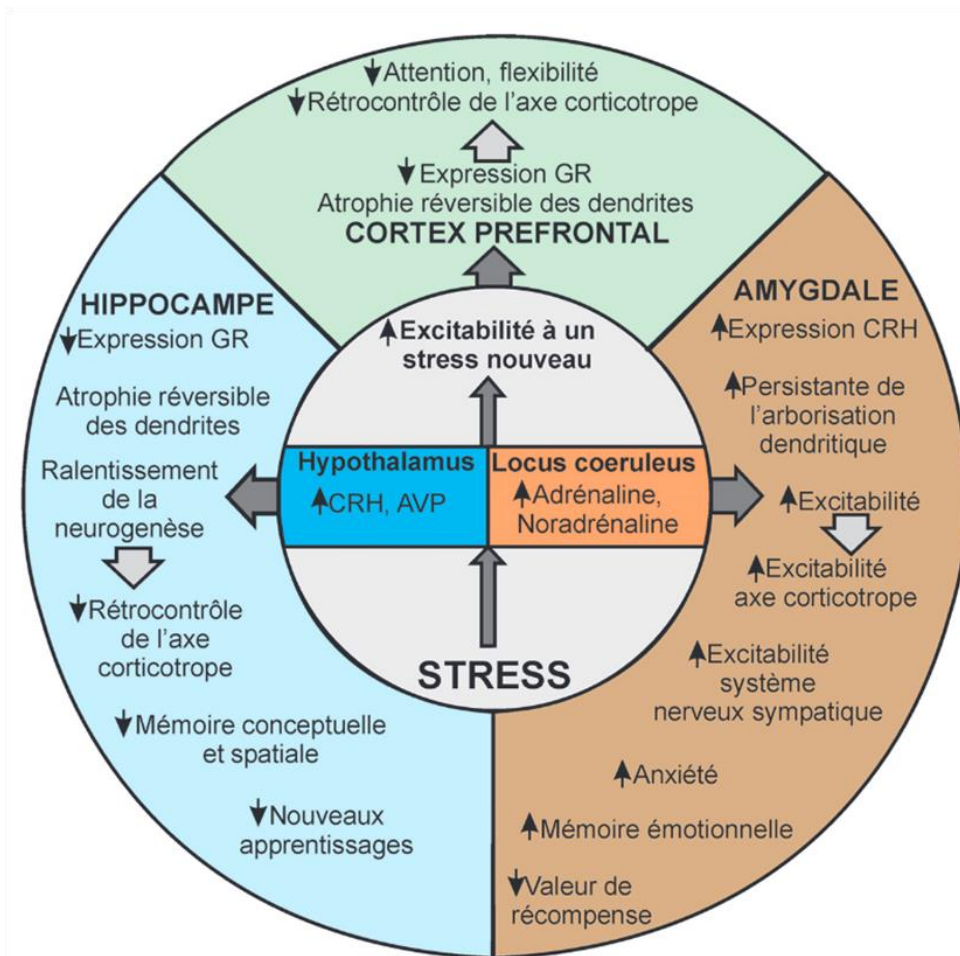


Figure 2 : Modifications structurales et fonctionnelles dans des régions interconnectées du cerveau suite à un stress chronique (extrait de (3)).

GR : récepteur des glucocorticoïdes ; CRH : corticotrophin releasing hormone ou corticolibérine ; AVP : arginine vasopressine

Paradoxalement, un stress chronique prolongé peut également être associé à une déficience de l'activité des glucocorticoïdes dont les conséquences sont également délétères (diabète, dépression, maladies auto-immunes...). Cette dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire est d'ailleurs un phénomène bien connu dans les maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (4).

Polyarthrite rhumatoïde : éléments de physiopathologie

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection multifactorielle relevant de facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et

immunologiques. Elle survient sur dans un organisme possédant un terrain génétique prédisposé (le plus connu des allèles favorisants étant l'épitope partagé HLA DRB1*04) et sensibilisé par divers facteurs environnementaux, notamment le tabac (responsable de modifications post-traductionnelles comme la citrullination). Le développement de la maladie en elle-même repose sur une interaction entre les cellules de l'immunité innée et acquise, à l'origine de cascades de signalisation menant à l'inflammation de la membrane synoviale articulaire (Figure 3). Les premiers symptômes interviennent après une phase pré-clinique pouvant durer plusieurs années et les facteurs favorisant le passage à la phase symptomatique ne sont pas totalement élucidés. Dans ce cadre, l'hypothèse du stress psychologique comme facteur précipitant paraît séduisante, de par la cascade de réponses neuro-immunologiques qui en découle.

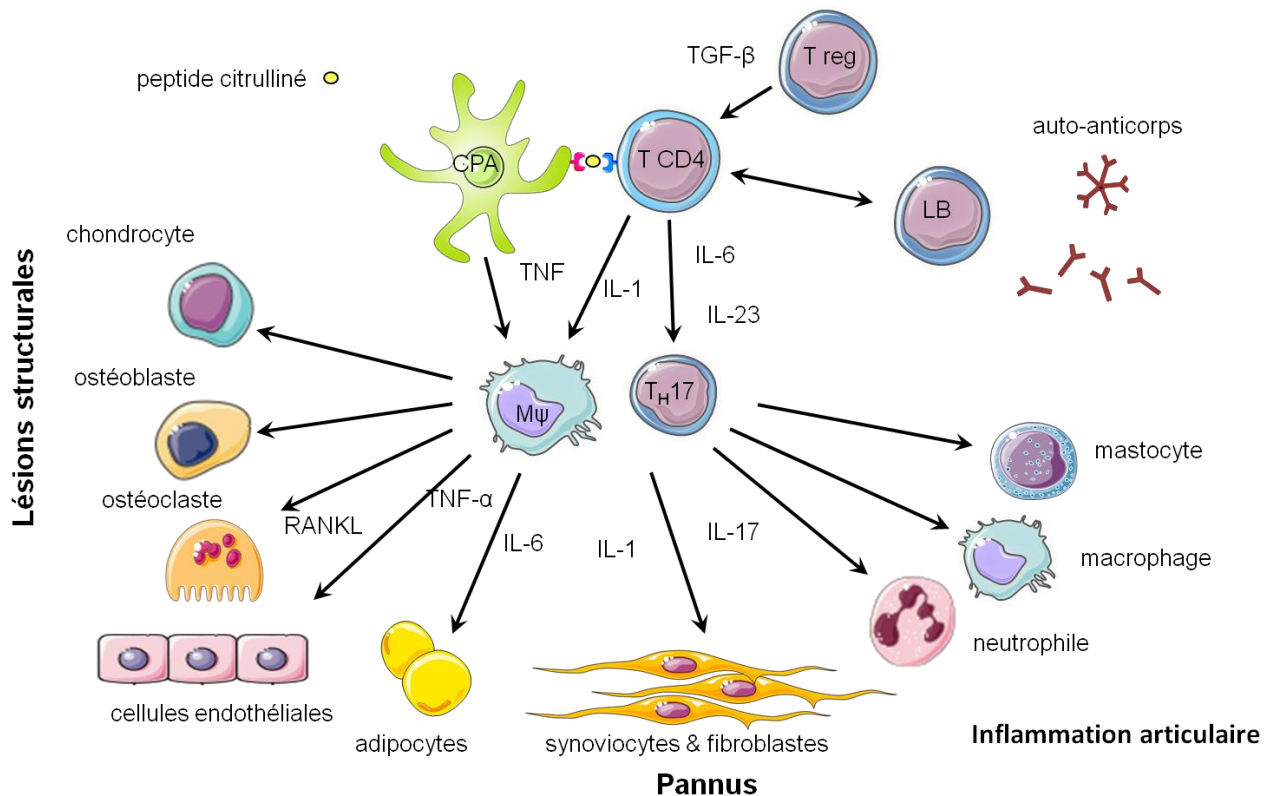


Figure 3 : Interactions cellulaires impliquées dans le développement de l'inflammation articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde.

CPA : cellule présentatrice d'antigènes, Mψ : macrophage

Pourquoi s'intéresser au stress dans la polyarthrite rhumatoïde ?

La thématique du stress dans la PR représente un intérêt grandissant pour la communauté scientifique, comme en témoigne l'augmentation exponentielle du nombre de publications sur le sujet (Figure 4).

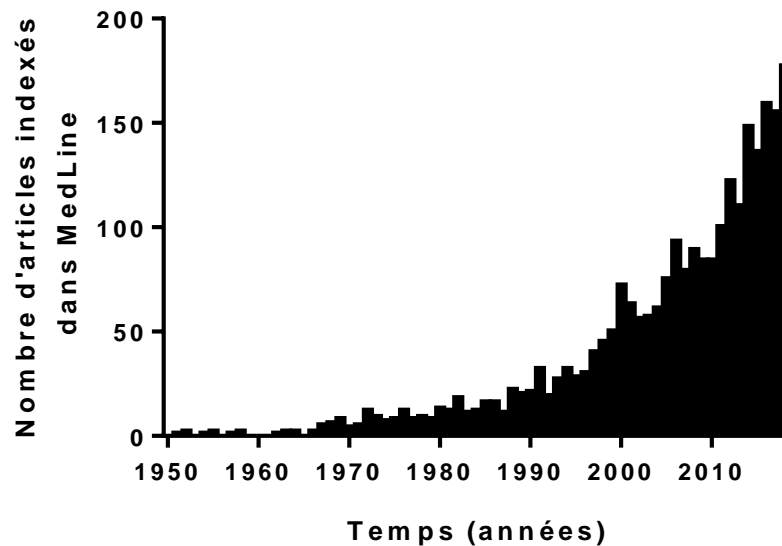


Figure 4 : Nombre de publications indexées dans MedLine au fil du temps, correspondant aux mots clés « rheumatoid arthritis AND stress ».

Cette thématique peut être abordée dans le cadre de l'étude des comorbidités psychiatriques de la PR, qui sont nombreuses (dépression, anxiété, état de stress post-traumatique...) (5). Mais on peut également envisager le stress comme un facteur déclenchant de la maladie, ce qui a fait l'objet du travail initial mené sur cette cohorte. Enfin, on peut étudier le stress comme un co-facteur aggravant de la maladie, du fait des circuits moléculaires mis en jeu.

Ainsi, les objectifs de ce travail portant sur la cohorte de patients PR sont multiples :

- Evaluer le contrôle de la PR en fonction de la présence ou non d'un évènement de vie stressant attribué comme déclencheur
- Corréler des données biologiques (dosage de cytokines pro-inflammatoires et de neurotrophines) aux niveaux de stress et d'anxiété perçus

- Evaluer le niveau de douleur neuropathique (questionnaires DN4 et NPSI) et le corrélérer au niveau de stress ainsi qu'au contrôle de la PR.

Les deux premiers objectifs font l'objet du manuscrit présenté ci-après, pour soumission à *Annals of the Rheumatic Diseases*. Le troisième objectif sera abordé dans la partie perspectives.

ARTICLE

Title: Stress-induced Rheumatoid Arthritis is associated with poorer outcome: a multicentric cohort study

Pauline Henrot, MD, PhD 1,2; Vincent Germain, MD 3; Thomas Barnetche, PhD 1; ... Clémence Pichon, MD 3; Laurence Lequen, MD 3; Emilie Shipley, MD 4; Jennifer Foret, MD 4; Stéphanie Dublanc, MD 5; and Thierry Schaefferbeke, MD, PhD 1,2, on behalf of FHU ACRONIM

Affiliations:

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

2 Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France

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

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

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

Corresponding author: Thierry Schaefferbeke - Service de rhumatologie, Hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux, France - thierry.schaefferbeke@chu-bordeaux.fr - Phone: +033 5 56 79 54 56 - Fax: +033 5 56 79 60 84

Keywords: inflammation, psychiatric comorbidity, disease activity, MHLCS

Financial support: there is no financial support to report for this work.

Conflicts of interests:

- PH, VG, TB and ... have no conflict of interest to declare.

- TS has received consultant honoraria from: Amgen, AbbVie, Biogen, BMS, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche Chugai, UCB. TS has received a research grant from Pfizer. He has no disclosure to declare related to this work.

Acknowledgments: The authors wish to thank every clinician who helped with assessment or collecting of clinical data (in alphabetical order): Dr François Bertrand, Dr Fanny Busquet, Dr Claire-Sophie Coste, Dr Rémy Dupuy, Dr Samar El-Hout, Dr Charles Ghiringhelli, Dr Monica Ghita, Dr Bernard Gillette, Dr Nathalie Komosa, Dr Marie Kostine, Dr Léa Lopez, Dr Nadia Mehsen, Dr Pierre-Marie Papapietro, Dr Nicolas Poursac, Dr Emmanuel Ribeiro, Dr Marie-Elise Truchetet, Dr François Vercruysse. We wish to thank as well the nurses who collected biological samples: Emy Larrat, Mathilde Majean.

ABSTRACT

Objectives: To assess the role of psychological stress in the evolution of rheumatoid arthritis (RA).

Methods: The presence of a stressful life event assigned by patients as trigger of their disease was recorded at the initiation of a multicentric cohort of RA patients. Parameters related to RA clinical and self-reported disease activity as well as levels of stress and anxiety were prospectively collected. Biological parameters such as pro-inflammatory cytokines and neurotrophins (Brain-Derived Neurotrophic Factor, Transforming Growth Factor- β , basic Fibroblast Growth Factor) were also assessed.

Results: 71 patients were included (mean age 57.3 ± 14.2 years, 66% of females). 38 patients (54%) attributed the onset of their disease to a stressful life event. After one year of follow-up, those patients had a significantly more severe disease (DAS28-ESR score: 3.45 ± 1.45 versus 2.28 ± 0.92 ; $p=0.0008$). Perceived Stress Scale (PSS-14) was significantly correlated to disease activity (for DAS28-ESR: Spearman $r=0.4627$, $p=0.0009$; patient global disease activity assessment: $r=0.3406$, $p=0.0083$), as well as the State-Trait Anxiety Inventory Score (STAI-Y-A) (for patient global: Spearman $r=0.2630$, $p=0.0481$). No correlations were found with biological parameters.

Conclusions: Exposure to stress is likely to play a role in the progression of RA. Stress levels should be assessed for tailored management of RA patients.

INTRODUCTION

Psychiatric comorbidities such as depression or anxiety are an important burden in rheumatoid arthritis (RA), correlating with impaired health-related quality of life as well as adverse disease outcome such as poorer responses to medical treatment [1]. Among them, stress is suspected to be a possible contributor for RA initiation and exacerbation [2]. This can be explained by the close connection between stress and the immune system, as the adaptive response to stress involves the activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the autonomic nervous system, both mutually communicating with the immune system [3]. On a molecular point of view, mechanisms connecting RA and stress are likely to mutually influence each other. Indeed, on the one hand, pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6 and TNF- α , key components of RA inflammation, are known to be elevated in several psychiatric disorders, including stress, where they play a central role in the inflammatory reflex [4]. On the other hand, neurotrophins such as Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) [5] and other major contributors to neuronal plasticity, such as Transforming Growth Factor- β (TGF- β) [6] or basic Fibroblast Growth Factor (bFGF, also known as FGF-2) [7], can influence the immune system [8]. Overall, the complete set of mechanisms driving this mutual connection is still unclear.

Several clinical studies have addressed the question of stress as a potential trigger for RA initiation, but were mainly retrospective (enhancing the risk of memorisation bias) or lacked appropriate controls [2,9,10]. In this context, our team recently led a multicentric case-control study (Germain *et al*, submitted), aiming amongst others to determine the occurrence of a major stressful life event before the onset of RA symptoms. Cases were recently diagnosed RA patients and controls were gender-matched subjects recently hospitalized for an unplanned surgical procedure not known to be influenced by stress chosen. Overall, 53% of RA patients reported such an event, which was significantly higher than controls (22%, $p < 0.001$). However, little data is available concerning the role of stress in the evolution of RA [1]. Hence, there is a need for longitudinal studies in order to

determine whether patients subjected to external stress (whereas prior to the disease or current) are likely to develop a more severe disease than the others.

Our primary goal was to determine the evolution of disease severity in light of the presence of an initial stressful life event in our cohort of RA patients. Secondary goals were to correlate the perceived stress and anxiety levels to disease activity, as well as biological inflammation.

PATIENTS AND METHODS

Study design

This study is the follow-up of a multicentric cohort study conducted in one tertiary and three secondary hospitals in the South-West of France, approved by a national independent ethic institutional committee (Ile de France III), initiated in July 2016. Clinical and biological data were recorded between January and July 2019.

Selection of RA patients

Patients recently diagnosed with RA according to the 2010 ACR/EULAR criteria [11], whose symptoms began less than two years before the beginning of the study (between July 2016 and July 2018), were initially included after appropriate information. 76 patients completed the first phase of the study (Germain *et al*, submitted), aiming at assessing the stressful life events preceding the onset of symptoms.

Recorded variables

Classical demographic data, traditional risks factors for RA, rheumatoid factor (RF) / anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) status were gathered at the initiation of the cohort. For the current study, after oral information, questionnaires with scales were given to the RA patients with an information note. Subjects were asked to complete 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 level of stress as well as the existence of a stressful event preceding the beginning of the clinical symptoms were assessed at the initiation of the project thanks to:

- the proportion of subjects attributing the onset of RA symptoms to a life event responsible for a psychological stress, without limitation concerning the type of life event.

- the *Social Readjustment Rating Scale (SRRS)* by Holmes and Rahe [12].

For the current study, the level of perceived stress, anxiety and perceived control were assessed thanks to:

- the *Perceived Stress Scale (PSS-14)* by Cohen [13]

- the *Multidimensional Health Locus of Control Scale (MHLCS)- form A* by Wallston [14]

- the *Social Support Questionnaire (SSQ-6)* by Sarason [15]

- the state version (*STAI-Y-A*) of the *State-Trait Anxiety Inventory* by Spielberger [16].

For detailed description of questionnaires interpretation, see Supplemental Material&Methods.

Each patient of the cohort was contacted by the investigator. When patients could not be contacted by phone (5 patients), appropriate information and questionnaires were sent by mail.

Disease activity assessment

Clinical and biological data regarding disease activity were collected by experienced rheumatologists: tender and swollen joints count, global disease activity assessment on a scale of 0 to 100 (patient and doctor), Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C-reactive protein (CRP), current treatment.

Disease activity was assessed thanks to the following variables:

- patient global (i.e. global disease activity assessment)

- DAS28-ESR and DAS28-CRP score

- therapeutic modifications between july 2018 and july 2019.

Therapeutic modification was defined as follows: diminution (dose decrease and/or increase of delay between treatment administration), stable (no modification of treatment or dose), intensification (dose increase and/or treatment switch).

Biological samples

Biological samples were taken after informed consent of participants, on the pool of patients that were routinely followed in the University Hospital of Bordeaux during the period of the study (26 patients, 36%). Analysis were performed on patient's serum after a 4-minute centrifugation (16 000g) at room temperature. IL-1 β , IL-6, TNF- α , BDNF, TGF- β and bFGF were assessed with a Bio-PlexR 200 suspension array system (BioRad) with assay kits from R&D systems. CRP was routinely measured in outpatient medical laboratories.

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as means with standard deviations or as medians with interquartile ranges, and were compared using a non-parametric Mann-Whitney test because of small sample size. Kruskal-Wallis test was also used to perform comparisons between more than 2 groups. Qualitative variables were expressed as percentages, and were compared using a Chi2 test, or Fisher's exact test in case of small sample size. Correlations estimations were made using spearman correlation coefficient. Calculations were performed with the STATA 13.1 SE software. A p-value less than 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

Population and disease characteristics

Among the 76 patients that constituted the initial cohort, 3 were excluded *a posteriori* (1 death and 2 misdiagnosis) and 2 did not respond to the proposition of study follow-up. Overall, 71 RA patients were included for this study, corresponding to a rate of 97% adhesion to the study follow-up. Mean age was 57.3 years (standard deviation 14.2) and the cohort included 47 females (66%). Importantly, 38 patients (54%) attributed the onset of their disease to a stressful life event. Patient demographics and disease characteristics according to the presence of an initial stressful event are shown in Table 1.

There were significantly more women in the group “initial stressful event” compared to the group “no stressful event” (84% versus 45%; $p=0.0009$). No other demographic parameter (including RF/ACPA status or systemic therapies) was found different between both groups.

Evolution of the disease regarding the initial stressful event and stress level

Disease activity was significantly more severe in the group “initial stressful event”, as assessed by the DAS28-ESR score (3.45 ± 1.45 versus 2.28 ± 0.92 ; $p=0.0008$, Table 2). There was no statistical difference in patient global (36.4 ± 27.0 versus 27.1 ± 20.8 , $p=0.1744$) nor the distribution of therapeutic modifications among the two groups ($p=0.868$). We found no statistical difference concerning disease activity regarding the initial Social Readjustment Rating Scale (SRRS) score (for DAS28-ESR, $p=0.2932$; data not shown).

In conclusion, patients attributing the onset of their disease to a stressful life event tend to present a more severe disease than patients reporting no stressful event prior to the disease.

Correlation between disease severity and perceived stress, control and anxiety

Then, we analysed the correlation between disease activity and perceived stress (as assessed by the PSS-14 score), anxiety (STAI-Y-A), perceived control (MHLCS) and social support (SSQ-6). Main results are presented in Figure 1.

We found a significant positive correlation between PSS-14 values and patient global as well as DAS28-ESR (Spearman $r=0.3406$, $p=0.0083$ and Spearman $r=0.4627$, $p=0.0009$, respectively). We also found a significant positive correlation between STAI-Y-A values and patient global (Spearman $r=0.2630$, $p=0.0481$), but not with DAS28-ESR values (Spearman $r=0.0912$, $p=0.5466$).

The Multidimensional Health Locus of Control Scale (MHLCS) score represents the degree to which individuals believe that their health is controlled by internal or external factors. We determined which type of control was predominant for each patient (internal control; external control by chance; external control by powerful others). Patients with predominant internal control presented a disease activity significantly decreased as assessed by the DAS28-CRP ($p=0.0411$, Mann-Whitney) compared to the two other groups. Of note, the DAS28-ESR was not statistically different ($p=0.1168$, Mann-Whitney). With regards to therapeutic modifications, those patients also had a number of stable patients significantly more important compared to the others ($p=0.029$, χ^2).

No correlations were found with the SSQ-6 score (data not shown).

In conclusion, RA activity is positively correlated to perceived stress and anxiety in our cohort. Moreover, RA patients with predominant internal control for the MHLCS tend to have a decreased disease activity compared to others.

Correlation between biological parameters and perceived stress and anxiety as well as disease activity

C-reactive protein (CRP), pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-1 β) as well as Transforming Growth Factor beta (TGF- β), basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) and Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels were measured in patient's serum. Unfortunately, we were unable to detect the

levels of pro-inflammatory cytokines in most patients. However, BDNF, TGF- β and bFGF were detected in most samples.

There was no significant correlation between perceived stress and anxiety and the levels of CRP, BDNF, TGF- β and bFGF (Supplementary Figure 1). In addition, we did not find any difference in mean values of CRP, BDNF, TGF- β and bFGF according to the presence of an initial stressful event (Supplementary Figure 2).

There was a significant positive correlation between CRP levels and the presence of therapeutic modifications (Spearman $r=0.5292$, $p=0.0045$; Supplementary Figure 3). There was no significant correlation between CRP levels and the DAS28-ESR score or patient global, nor between BDNF, TGF- β and bFGF and any disease activity parameters (Supplementary Figure 3).

DISCUSSION

Often, it is the impression of patients and physicians that stressful life events can initiate and change the course of RA. Our study partly confirms this finding by showing that patients attributing the onset of their disease to a stressful life event tend to present a more severe disease than patients reporting no stressful event, as assessed by the higher DAS28-ESR score. To our knowledge, only two other studies investigated disease activity in RA in relation to stress. The first study was carried out in a population of military veterans with RA and found worse disease activity among those who presented a posttraumatic stress disorder (PTSD) [17]. Of note, unlike our study, significant results were obtained with patient global but not with disease activity scores. Another study investigated the evolution of the disease according to the initial SRRS value and found a worse disease prognosis [10]. However, in this study, the evaluation criterion was a functional classification based on the patient's ability to perform daily tasks and not a disease activity score.

There was a significant higher proportion of women in the group "initial stressful event" compared to the group "no stressful event". This finding raises several points. First, sex differences in the perception of life events has already been reported [18] and the possibility of an increased mindful of life events by women remains. Second, this is in line with the well-known role of sex hormones in RA development [19] and could be a work basis to understand the particular pathophysiology of stress-triggered RA; indeed, similar work has already been carried out in the field of depression [20]. Finally, gender difference was the only demographic parameter separating the two groups; no other parameter known to influence the course of RA (such as ACPA status [21]) was found different. This underlines the fact that stress seems to be an independent risk factor for a more severe disease. Of course, this should be confirmed by a longer follow-up duration, as well as replicated in larger cohorts.

We did not find a significant difference concerning patient-reported assessment of global disease activity. This might be due to the variability of this patient-reported outcome (PRO), influenced by other external factors than disease activity alone (notably, mood disorders) [22]. Besides, a recent

study in a large cohort of RA patients only showed moderate correlation between patient global and the DAS28-ESR score [23]. Likewise, therapeutic modifications were not significantly different between the two groups. This could be partly due to improper adherence to the proposed therapeutics for some patients. Altogether, a longer follow-up duration will allow to assess radiographic progression and thus to study the implication of stress with another objective criterion.

Finally, patients with predominant internal control at the MHLCS score presented a lower level of disease activity. The MHLCS can be used as a predictor of health behaviour [24]; in this case, we could hypothesize that patient with predominant internal control should be more likely to carry out health behaviour leading to recovery. It is interesting to note that we found a significant difference in disease activity with an objective criterion (DAS28-CRP score) and not a subjective one such as patient global. This illustrates the complexity of the relationship between patient's beliefs and disease evolution, particularly addressing the question of causality.

The impact of stress on RA relies on a complex pathophysiological relationship, based on mutual connections between the immune, endocrine and nervous systems [25]. Several paradoxes arise when studying this interplay [26]. Firstly, body responses to stress, in particular inflammatory responses, differ in the context of acute or chronic stress: acute minor stress is accompanied by an enhancement of immune function, whereas sustained major stress is linked to immunosuppression. Secondly, stress can trigger different responses depending on the pre-existing inflammatory status (healthy or chronic inflammatory disease). Finally, the inflammatory response to stress can also be impaired if the subject has been exposed to major stress at a pre-natal or infant level [27]. Studying stress in translational research is further complicated by the differences observed between animal models and humans [28]. In our cohort, we did not manage to detect serum levels of the pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF α . This is probably the result of a lack of sensitivity of the technique as well as a lack of standardization of the sampling period (regarding circadian rhythm and biological treatment) [29]. It could also be due to the low level of systemic inflammation at the time of sampling, as showed by the low mean CRP. Yet, correlation between serum levels of pro-inflammatory cytokines and stress in RA has only incidentally been reported in field studies concerning IL-6 until now [30,31]. We did not find

also any correlation between mediators implicated in neuronal plasticity (BDNF, TGF- β , and bFGF) values and perceived stress, anxiety or disease activity. This could rely on the fine regulation of these molecules as well as the complexity of cellular networks that secrete them [32,33]. Furthermore, blood levels might not necessarily reflect tissular levels [34], nor reflect the time course of molecule up- or down-regulation. Overall, there is a need for studies assessing the levels of these molecules in RA patients in larger cohorts, in search for new biomarkers as well as tailored therapeutic approaches.

In conclusion, assessing the stress level in RA, both during early phases and along the course of the disease, is essential for a tailored management – it also represents a significant matter for patients, as reflected in the very high level of adherence to the study. It could lead to specific therapeutic approaches in the current personalized medicine landscape, such as combined therapeutic approaches on a neuroendocrine immune basis, but also non pharmacologic anti-stress therapies. Importantly, it might also help detecting future flares, based on a recent study showing a relationship between worrying and specific indicators of short-term fluctuations of disease activity [35]. Studies with a longer follow-up duration as well as larger cohorts are warranted to confirm the implication of stress in the progression of RA.

Key messages:

- RA patients who report a stressful life event preceding the onset of symptoms have a DAS28-ESR score significantly increased compared to RA patients who do not report such event.
- In our cohort, perceived stress and anxiety are significantly correlated to disease activity.
- Patients with predominant internal control at the MHLCS score present a disease activity significantly decreased compared to other patients.
- Pathophysiological relationship between stress and RA is complex and is probably the result of mutual influences as well as individual characteristics.

REFERENCES

- 1 Sturgeon JA, Finan PH, Zautra AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol* 2016;**12**:532–42. doi:10.1038/nrrheum.2016.112
- 2 Herrmann M, Schölmerich J, Straub RH. STRESS AND RHEUMATIC DISEASES. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2000;**26**:737–63. doi:10.1016/S0889-857X(05)70167-8
- 3 Straub RH, Cutolo M. Involvement of the hypothalamic--pituitary--adrenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: viewpoint based on a systemic pathogenetic role. *Arthritis Rheum* 2001;**44**:493–507. doi:10.1002/1529-0131(200103)44:3<493::AID-ANR95>3.0.CO;2-U
- 4 Oke SL, Tracey KJ. The inflammatory reflex and the role of complementary and alternative medical therapies. *Ann N Y Acad Sci* 2009;**1172**:172–80. doi:10.1196/annals.1393.013
- 5 Smith PA. BDNF: no gain without pain? *Neuroscience* 2014;**283**:107–23. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.05.044
- 6 Meyers EA, Kessler JA. TGF- β Family Signaling in Neural and Neuronal Differentiation, Development, and Function. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;**9**. doi:10.1101/cshperspect.a022244
- 7 Abbott NJ. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J Anat* 2002;**200**:629–38. doi:10.1046/j.1469-7580.2002.00064.x
- 8 Vega JA, García-Suárez O, Hannestad J, *et al.* Neurotrophins and the immune system. *J Anat* 2003;**203**:1–19. doi:10.1046/j.1469-7580.2003.00203.x
- 9 Stewart MW, Knight RG, Palmer DG, *et al.* Differential relationships between stress and disease activity for immunologically distinct subgroups of people with rheumatoid arthritis. *J Abnorm Psychol* 1994;**103**:251–8.
- 10 Latman NS, Walls R. Personality and stress: an exploratory comparison of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;**77**:796–800.
- 11 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;**69**:1580–8. doi:10.1136/ard.2010.138461
- 12 Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res* 1967;**11**:213–8.
- 13 Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983;**24**:385–96.
- 14 Wallston KA, Wallston BS, DeVellis R. Development of the Multidimensional Health Locus of Control (MHLC) Scales. *Health Educ Monogr* 1978;**6**:160–70.
- 15 Sarason IG, Sarason BR, Shearin EN, *et al.* A Brief Measure of Social Support: Practical and Theoretical Implications. *Journal of Social and Personal Relationships* 1987;**4**:497–510. doi:10.1177/0265407587044007

- 16 Spielberger CD. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory STAI (Form Y) (“Self-Evaluation Questionnaire”). Published Online First: 1983.<http://ubir.buffalo.edu/xmlui/handle/10477/1873> (accessed 25 Jul 2019).
- 17 Mikuls TR, Padala PR, Sayles HR, *et al.* Prospective study of posttraumatic stress disorder and disease activity outcomes in US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;**65**:227–34. doi:10.1002/acr.21778
- 18 Wilhelm K, Parker G, Dewhurst J. Examining sex differences in the impact of anticipated and actual life events. *J Affect Disord* 1998;**48**:37–45.
- 19 Cutolo M, Accardo S. Sex hormones, HLA and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991;**9**:641–6.
- 20 Slavich GM, Sacher J. Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: Extending Social Signal Transduction Theory of Depression to account for sex differences in mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)* Published Online First: 29 July 2019. doi:10.1007/s00213-019-05326-9
- 21 Woude D van der, Syversen SW, Voort EIH van der, *et al.* The ACPA isotype profile reflects long-term radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;**69**:1110–6. doi:10.1136/ard.2009.116384
- 22 van Tuyl LHD, Michaud K. Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;**42**:219–37. doi:10.1016/j.rdc.2016.01.010
- 23 Che H, Combe B, Morel J, *et al.* Performance of patient-reported outcomes in the assessment of rheumatoid arthritis disease activity: the experience of the ESPOIR cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2016;**34**:646–54.
- 24 Wallston KA. The validity of the multidimensional health locus of control scales. *J Health Psychol* 2005;**10**:623–31. doi:10.1177/1359105305055304
- 25 de Brouwer SJM, Kraaimaat FW, Sweep FCGJ, *et al.* Experimental stress in inflammatory rheumatic diseases: a review of psychophysiological stress responses. *Arthritis Res Ther* 2010;**12**:R89. doi:10.1186/ar3016
- 26 Straub RH. Rheumatoid arthritis: Stress in RA: a trigger of proinflammatory pathways? *Nat Rev Rheumatol* 2014;**10**:516–8. doi:10.1038/nrrheum.2014.110
- 27 De Bellis MD, A.B. AZ. “The Biological Effects of Childhood Trauma.” *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2014;**23**:185–222. doi:10.1016/j.chc.2014.01.002
- 28 Harbuz MS, Richards LJ, Chover-Gonzalez AJ, *et al.* Stress in autoimmune disease models. *Ann N Y Acad Sci* 2006;**1069**:51–61. doi:10.1196/annals.1351.005
- 29 Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Mediators of Inflammation*. 2014. doi:10.1155/2014/545493
- 30 Zautra AJ, Yocum DC, Villanueva I, *et al.* Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;**31**:457–63.
- 31 Davis MC, Zautra AJ, Younger J, *et al.* Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: implications for fatigue. *Brain Behav Immun* 2008;**22**:24–32. doi:10.1016/j.bbi.2007.06.013

- 32 Fumagalli F, Bedogni F, Perez J, *et al.* Corticostriatal brain-derived neurotrophic factor dysregulation in adult rats following prenatal stress. *Eur J Neurosci* 2004;**20**:1348–54. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03592.x
- 33 Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci* 2002;**5**:405–14. doi:10.1038/nn835
- 34 Pedard M, Demougeot C, Prati C, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor in adjuvant-induced arthritis in rats. Relationship with inflammation and endothelial dysfunction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;**82**:249–54. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.11.006
- 35 Evers AWM, Verhoeven EWM, van Middendorp H, *et al.* Does stress affect the joints? Daily stressors, stress vulnerability, immune and HPA axis activity, and short-term disease and symptom fluctuations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:1683–8. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203143

TABLES

Table 1: RA patients demographics and disease characteristics, according to the presence of an initial stressful life event

	No initial stressful event (n=33)	Initial stressful event (n=38)	p-value
Age (years, mean \pm SD)	60.1 \pm 12.9	55.1 \pm 14.9	0.13
Sex (female, number (%))	15 (45)	32 (84)	0.0009 ***
Disease duration (months, mean \pm SD)	32 \pm 9.3	32 \pm 9.3	0.75
Seropositivity for rheumatoid factor or anti-CCP (number (%))	26 (79)	29 (76)	1.00
Smoking (number (%))	19 (58)	17 (47)	0.49
csDMARD (number (%))	28 (85)	35 (92)	0.18
bDMARD (number (%))	13 (39)	12 (32)	0.63

Initial stressful event: as defined according to the SRRS scale, in the year preceding the onset of symptoms; SD: standard deviation; anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide; csDMARD: conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug; bDMARD: biological disease modifying anti-rheumatic drug

Smoking: current or past; cs/bDMARD: patient currently treated by a cs/bDMARD

Table 2: Evolution of disease activity and severity regarding the presence of an initial stressful event

	No initial stressful event (n=33)	Initial stressful event (n=38)	p-value
Patient global (0-100, mean \pm SD)	27.1 \pm 20.8	36.4 \pm 27.0	0.1744
DAS28-ESR (mean \pm SD)	2.28 \pm 0.92	3.45 \pm 1.45	0.0008**
Therapeutic modification: diminution / stable / intensification (nb of patients) [‡]	8 / 14 / 8	9 / 14 / 11	0.868

Patient global: patient global disease activity assessment, SD: standard deviation, nb: number

[‡] Missing data for 3 patients in the “no stressful event” group and for 4 patients in the “stressful event” group.

FIGURES LEGENDS

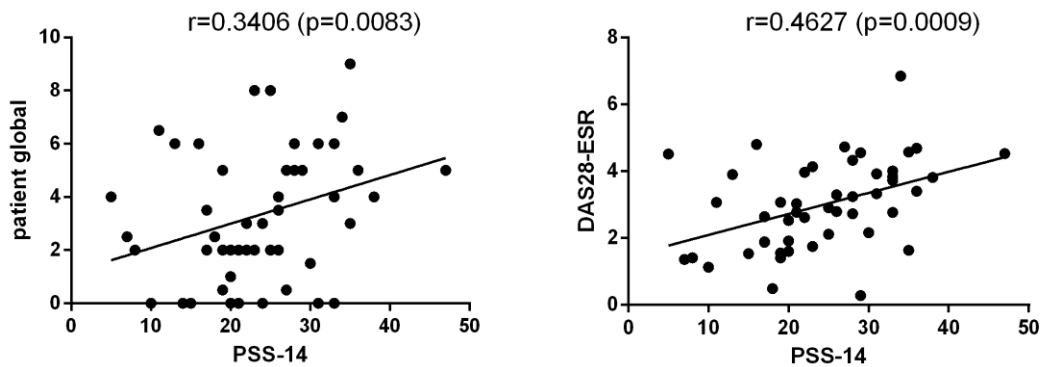
Figure 1: Correlation between disease activity and perceived stress and anxiety.

Patient global: patient global disease activity assessment.

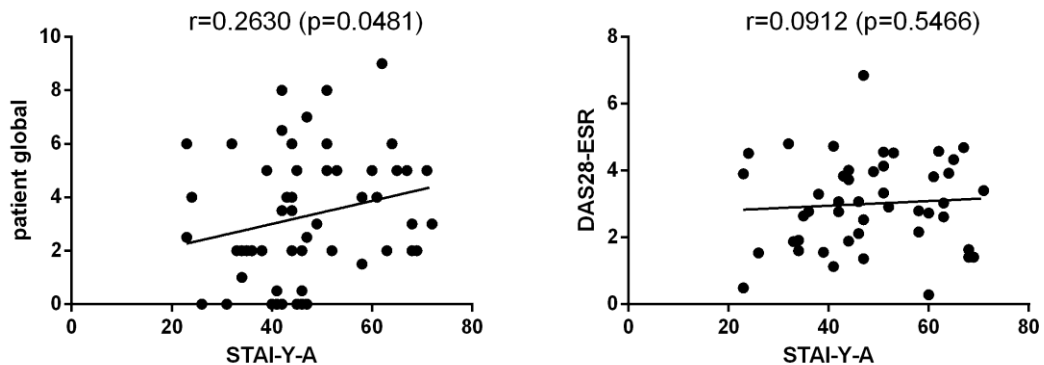
A: Significant positive correlation between PSS-14 score and disease activity as assessed by patient global and DAS28-ESR. For patient global: Spearman $r=0.3406$, $p=0.0083$. For DAS28-ESR: Spearman $r=0.4627$, $p=0.0009$.

B: Significant positive correlation between STAI-Y-A score and disease activity as assessed by patient global (results are not statistically significant for DAS28-ESR). For patient global: Spearman $r=0.2630$, $p=0.0481$. For DAS28-ESR: Spearman $r=0.0912$, $p=0.5466$.

A



B



SUPPLEMENTARY MATERIAL

SUPPLEMENTAL MATERIAL & METHODS

Questionnaires

- *Social Readjustment Rating Scale (SRRS)* by Holmes and Rahe is 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. If an event recurred, it was counted several times. The score ranges from 0 to no upper limit.

- *Perceived Stress Scale (PSS-14)* by Cohen: is 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.

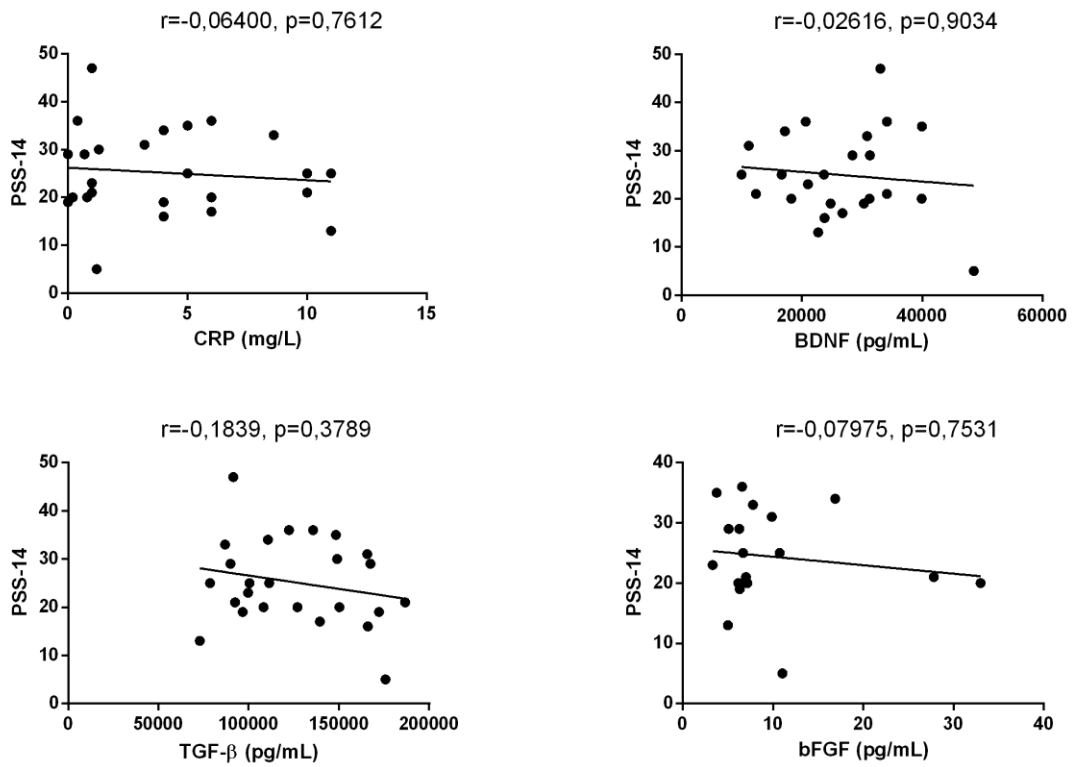
- *Multidimensional Health Locus of Control Scale (MHLCS)* by Wallston is an 18-item scale assessing the subject's perception of control on his own health. This scale defines the feeling of the patient between two opposite behaviors: on one hand individuals with an internal locus of control who establish 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).

- *Social Support Questionnaire (SSQ-6)* by Sarason is 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.

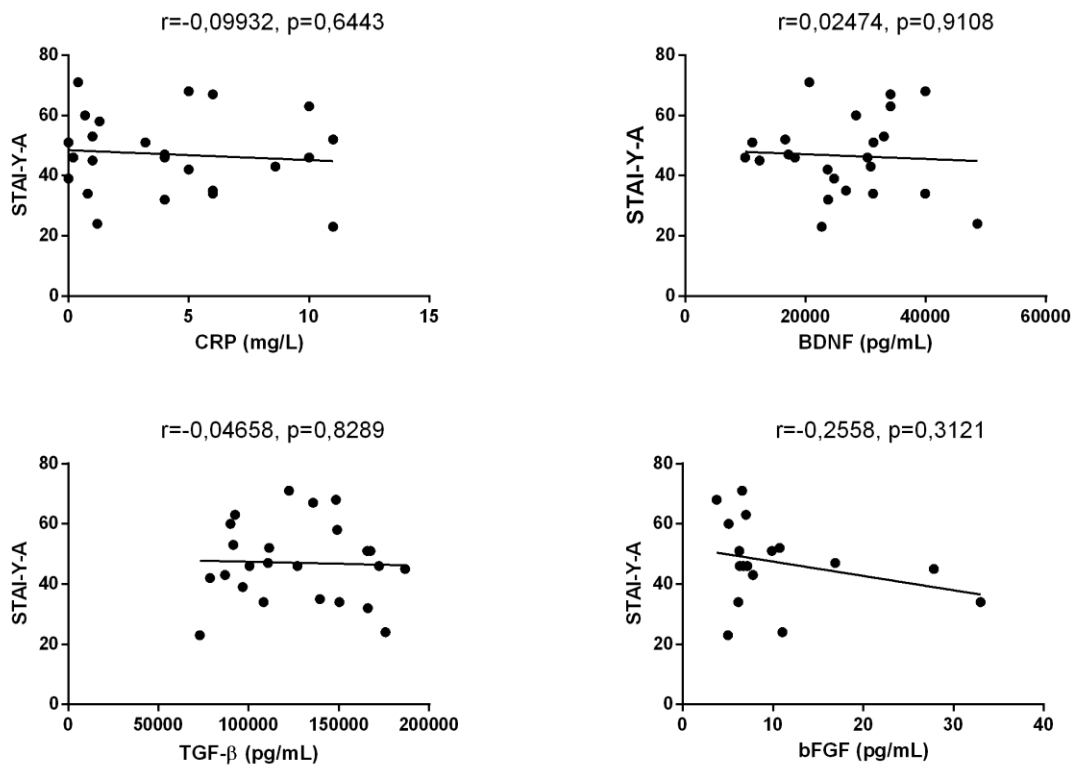
- state version (*STAI-Y-A*) of the *State-Trait Anxiety Inventory* by Spielberger is a 20-item scale measuring the anxiety related to a particular situation at a specific time, ranging from 20 to 80. Higher values correspond to an increased level of state anxiety.

SUPPLEMENTARY FIGURES

A



B

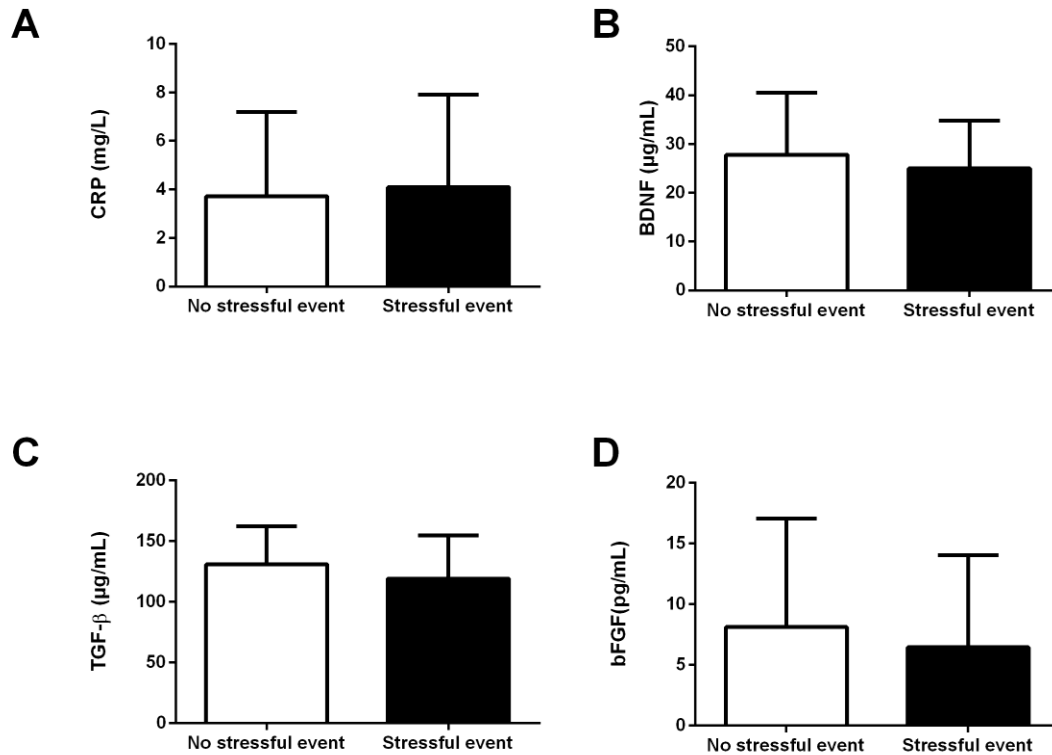


Supplementary Figure 1: Correlation between biological parameters and perceived stress and anxiety.

CRP = C-reactive protein; BDNF = Brain-derived Neurotrophic Factor; TGF- β = Transforming Growth Factor beta; bFGF = basic Fibroblast Growth Factor. Regression analysis were performed using Spearman test. Spearman r and p-values are indicated above each graph.

A: Correlation between perceived stress as assessed by PSS-14 score and CRP, BDNF, TGF- β and bFGF. No significant correlation was found between each parameter.

B: Correlation between anxiety as assessed by STAI-Y-A score and CRP, BDNF, TGF- β and bFGF. No significant correlation was found between each parameter.



Supplementary Figure 2: Biological parameters according to the presence of an initial stressful event.

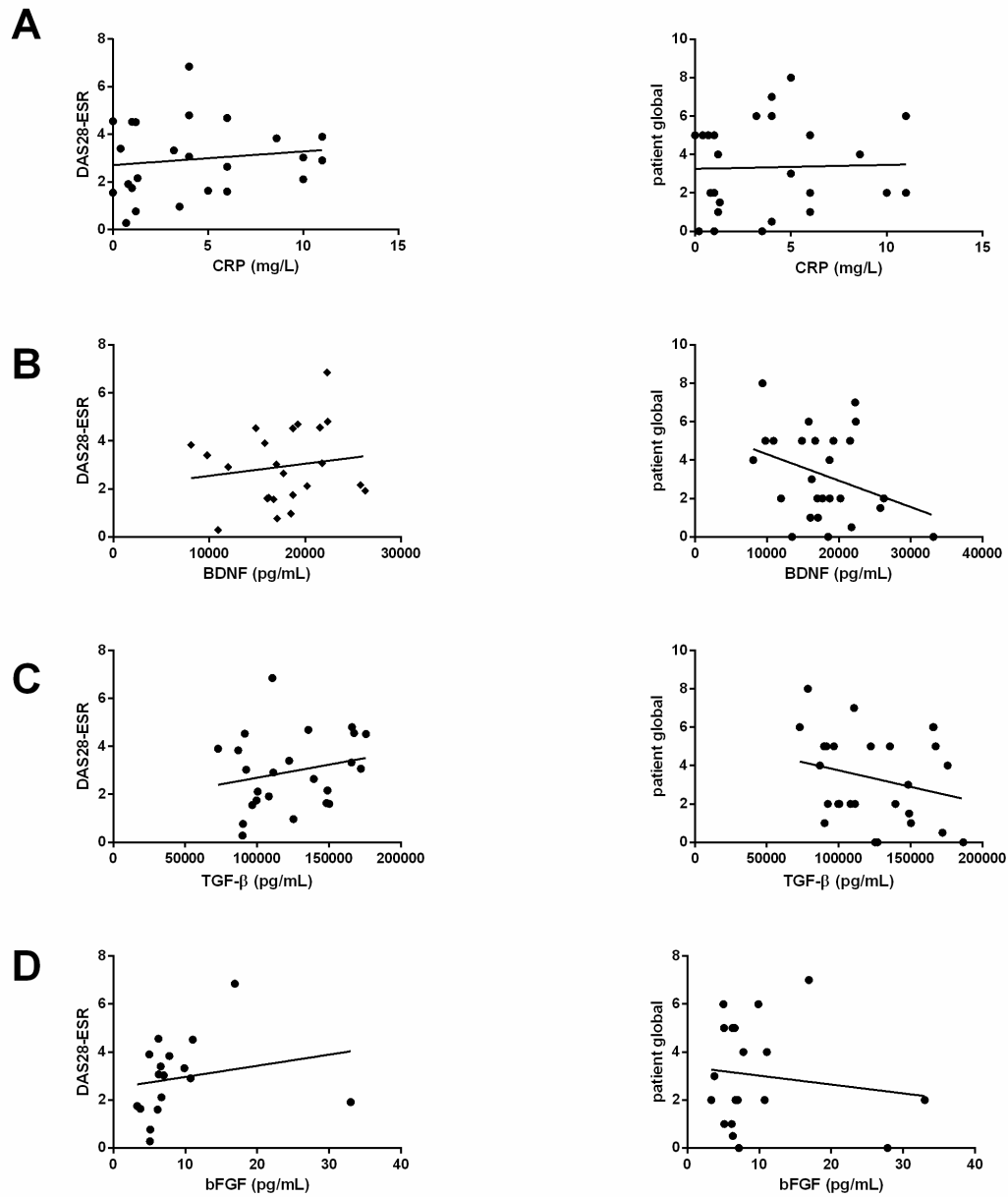
CRP = C-reactive protein; BDNF = Brain-derived Neurotrophic Factor; TGF-β = Transforming Growth Factor beta; bFGF = basic Fibroblast Growth Factor. Comparisons were performed with Student's unpaired t-test.

A: No significant difference in mean serum CRP between the two groups (3.7 mg/L ± 1.002 versus 4.1 mg/L ± 0.9831, p=0.7892).

B: No significant difference in mean serum BDNF between the two groups (27.77 µg/L ± 3.684 versus 24.98 µg/L ± 2.524, p=0.5256).

C: No significant difference in mean serum TGF-β between the two groups (130.9 µg/L ± 9.105 versus 119.2 µg/L ± 9.169, p=0.3795).

D: No significant difference in mean serum bFGF between the two groups (8.101 pg/L ± 2.697 versus 6.447 pg/L ± 1.965, p=0.6156).



E

Biological parameter	Therapeutic modification			p-value
	Diminution	Stable	Intensification	
CRP (mg/L, mean ± SD)	0.5 (0.4)	4.7 (3.5)	5.4 (3.9)	0.0045**
BDNF (µg/mL, mean ± SD)	25.5 (7.9)	29.4 (11.8)	23.9 (6.3)	0.8261
TGF-β (µg/mL, mean ± SD)	107.2 (14.8)	133.0 (35.9)	120.1 (38.3)	0.5953
bFGF (pg/mL, mean ± SD)	9.2 (11.6)	6.4 (7.2)	7.0 (6.5)	0.3347

Supplementary Figure 3: Correlation between biological parameters and disease activity.

CRP = C-reactive protein; BDNF = Brain-derived Neurotrophic Factor; TGF- β = Transforming Growth Factor beta; bFGF = basic Fibroblast Growth Factor. Regression analysis were performed using Spearman test.

A: No correlation between CRP levels and the DAS28-ESR score or patient GHA (Spearman $r=0.1626$, $p=0.4477$, and Spearman $r=0.04013$, $p=0.8425$, respectively).

B: No correlation between BDNF levels and the DAS28-ESR score or patient GHA (Spearman $r=-0.1364$, $p=0.5350$, and Spearman $r=-0.1581$, $p=0.4406$, respectively).

C: No correlation between TGF- β levels and the DAS28-ESR score or patient GHA (Spearman $r=0.2609$, $p=0.2182$, and Spearman $r=-0.2905$, $p=0.1416$, respectively).

D: No correlation between bFGF levels and the DAS28-ESR score or patient GHA (Spearman $r=0.4632$, $p=0.0630$, and Spearman $r=-0.05063$, $p=0.8369$, respectively).

E: Significant positive correlation between CRP levels and the presence of therapeutic modifications (Spearman $r=0.5292$, $p=0.0045$). No correlation between BDNF, TGF- β or bFGF levels and the presence of therapeutic modifications (Spearman $r=-0.04529$, $p=0.8261$; Spearman $r=0.1070$, $p=0.5953$, and Spearman $r=0.2341$, $p=0.3347$, respectively).

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Discussion

La question des rapports entre le stress et l'immunité est déjà ancienne en psychiatrie, mais du fait de la complexité de l'étude des effets du stress psychologique sur le corps humain, peu de données existent sur ses conséquences en pathologie. Un an après la constitution de la cohorte initiale, notre étude apporte des données en faveur de l'hypothèse d'un rôle du stress dans l'évolution de la gravité de la PR. Il s'agit de résultats originaux, sur une thématique d'intérêt grandissant mais dont l'ensemble des mécanismes est loin d'être connu. Cependant, une durée de suivi plus longue est indispensable afin de confirmer ces résultats préliminaires.

Ce travail comporte plusieurs limites, inhérentes à l'étude ou liées à la complexité du sujet.

Concernant l'étude, nous aurions pu compléter l'évaluation des Patients-Reported-Outcomes (PROs) en incluant l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) douleur et fonction, ainsi que des éléments de qualité de vie comme le Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), l'EVA fatigue, la qualité du sommeil... Ces éléments permettraient d'affiner les analyses d'associations entre le stress et la sévérité de la maladie.

Par ailleurs, la durée de suivi relativement courte (un an après la constitution de la cohorte initiale) ne permet probablement pas de pouvoir affirmer l'évolution défavorable des patients du groupe stress par rapport aux autres. Un suivi plus long pourra permettre de distinguer les patients réellement en rémission de ceux toujours actifs, ainsi que de mieux évaluer la sévérité de la maladie grâce à l'appréciation d'une éventuelle progression radiographique.

Une des difficultés du sujet repose sur la distinction entre stress aigu et chronique, et ses conséquences biologiques pouvant être opposées (cf introduction). Dans ce travail, il faut distinguer deux choses :

- L'effet d'un stress aigu initial sur la sévérité ultérieure de la maladie (appréciée à 1 an par les indices d'activité de la maladie) ;

- La corrélation entre le niveau de stress perçu et l'activité de la maladie, se rapprochant de l'étude de l'effet du stress chronique.

Concernant ce deuxième point, il est à noter que le questionnaire de stress perçu PSS-14 porte sur le mois précédent et pourrait donc être assimilé à une évaluation du stress aigu. Cependant, le score PSS-14 à 1 an ne différait pas significativement du score initial ($23,97 \pm 1,048$ versus $22,78 \pm 0,9507$, $p=0,4044$). Il est également intéressant de noter que le score PSS-14 ne différait pas significativement dans les deux groupes de notre travail (score PSS-14 groupe « initial stressful event » : $25,23 \pm 1,383$; groupe « no stressful event » : $22,27 \pm 1,575$, $p=0,1644$). Ainsi, le fait que la PR soit plus sévère dans le groupe « initial stressful event » ne peut probablement pas être attribué à une exposition au stress accrue par la suite dans ce groupe.

Perspectives concernant la perception de la douleur

Un élément important dans l'étude de la relation entre stress et évolution de la PR est l'intrication avec le phénomène douloureux, qui peut être conséquence ou générateur de stress. La douleur dans la PR, processus multifactoriel résultat de facteurs liés à l'inflammation mais également de facteurs exogènes, fait en effet partie intégrante de l'initiation et de la progression de la maladie (Figure 5).

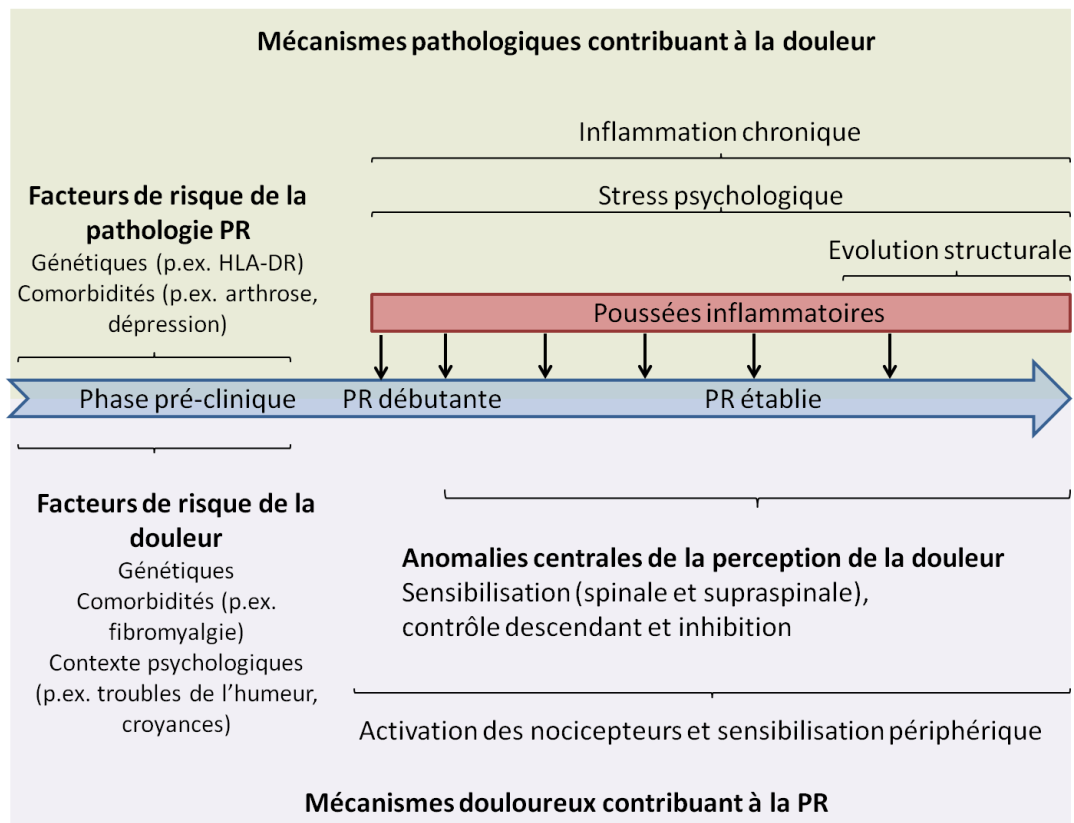


Figure 5 : Mécanismes de la douleur au cours de l'histoire naturelle de la PR (traduit de Walsh et McWilliams, *Nature Rev Rheumatol* 2014).

Les éléments sur fond vert représentent les changements liés à la pathologie elle-même, liés à la fois aux modifications intra-articulaires et au retentissement psychopathologique (p.ex. dépression). Les éléments sur fond violet représentent la perception de la douleur.

Nous avons voulu, dans un travail préliminaire, évaluer la composante neuropathique de la douleur chez les patients de notre cohorte.

Nous avons ainsi dépisté l'existence d'une composante neuropathique à la douleur par le questionnaire DN4 (annexe 3). 30 patients (42%) avaient un score DN4 positif, soit au-delà de 4 sur 10. L'EVA activité de la maladie patient était significativement plus élevée dans le groupe DN4 positif ($4,13 \pm 2,42$ versus $2,55 \pm 2,18$, $p=0,0191$). De même, le score DN4 était positivement et significativement corrélé à l'EVA patient (Spearman $r=0,4438$, $p=0,0004$, Figure 6).

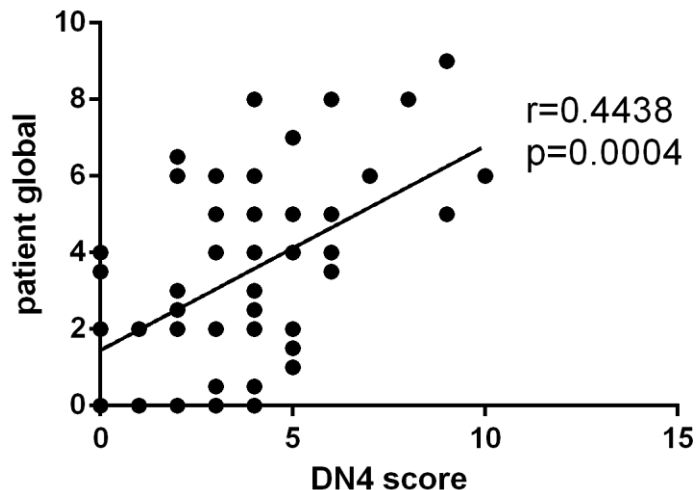


Figure 6 : Corrélation entre le score DN4 et l'EVA activité de la maladie patient.
 Patient global : correspond à l'EVA (Echelle Visuelle Analogique) activité de la maladie patient.

En revanche, nous n'avons pas retrouvé de résultat significatif avec les scores d'activité DAS28-VS et DAS28-CRP, ainsi qu'avec la présence de modifications thérapeutiques. Par ailleurs, le score DN4 ne différait entre les deux groupes « initial stressful event » et « no stressful event » ($p=0,1456$).

Le type de douleur neuropathique a également été caractérisé au moyen du questionnaire NPSI (annexe 3), permettant de la définir selon cinq dimensions : brûlure, douleur profonde, douleur paroxystique, douleur provoquée, paresthésies/dysesthésies (6). Nous n'avons pas retrouvé de résultat significatif concernant le score NPSI et les paramètres d'activité de la maladie, ni de différence entre les deux groupes « initial stressful event » et « no stressful event » ($p=0,9050$).

D'autres équipes se sont déjà penchées sur cette thématique, notamment l'équipe du CHU de Limoges, qui avait dépisté la présence de douleurs de caractère neuropathique chez 56% des 36 patients de leur cohorte de PR, et établi une corrélation avec l'atteinte structurale, mais pas avec l'activité de la maladie (7). Par ailleurs, plusieurs travaux récents mettent en avant une prévalence élevée de la douleur neuropathique chez les patients PR malgré une inflammation contrôlée (8–10).

Enfin, les neurotrophines et autres paramètres biologiques dosés dans l'étude (BDNF, TGF- β et bFGF) sont tous des acteurs importants dans la sensibilisation à la

douleur (11–13). Nous n'avons cependant pas retrouvé de corrélations entre les taux sériques de ces molécules et les scores DN4 et NPSI. Ceci est probablement dû, comme discuté, à l'absence de corrélation entre les taux sériques et l'imprégnation tissulaire, ainsi qu'à la régulation fine et dynamique de ces molécules.

Néanmoins, il sera particulièrement intéressant pour la suite du travail de pouvoir caractériser la douleur neuropathique dans l'ensemble de la cohorte, au moyen d'un examen clinique standardisé comprenant la recherche de la douleur sur tous les modes (hypoesthésie, allodynie) en zone articulaire et hors articulaire.

Modèle physiopathologique

Nous avons vu que l'impact du stress sur le développement de la polyarthrite rhumatoïde repose sur une relation physiopathologique complexe entre les systèmes immunitaires, endocriniens et nerveux (14,15). Sur le plan moléculaire, plusieurs acteurs semblent jouer un rôle-clé dans cette interaction.

D'une part, des effecteurs « classiques » du système immunitaire tels que les cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6, et TNF- α sont très probablement impliqués dans la réponse au stress psychologique, bien que cela n'ait que peu été étudié chez l'humain (notamment en comparaison à la vaste littérature disponible sur cytokines pro-inflammatoires et dépression (16)). Il a cependant été montré que le taux d'IL-6 ou de TNF- α s'élève après un stress psychologique aigu (17–19). De manière intéressante, dans une de ces études, la réponse était majorée chez les sujets ayant rapporté l'existence d'un traumatisme d'enfance (20). Il a également été montré chez la souris que le taux d'IL-1 β est élevé après un stress aigu (21), mais cette élévation ne se retrouve qu'au niveau tissulaire chez l'homme (22,23). Toutes ces molécules semblent donc jouer un rôle majeur dans le dialogue entre système immunitaire et système nerveux (cf Figure 7).

D'autre part, des molécules impliquées dans la neuroplasticité telles que BDNF, TGF- β et dans une moindre mesure bFGF, sont des acteurs importants dans la réponse au stress (24–26) ainsi que la sensibilisation centrale à la douleur (11–13). Connaissant leur rôle dans l'axe neuro-immun (27–31), il est particulièrement

intéressant de les étudier dans la PR. Cependant, très peu de données sont disponibles. A ce jour, une seule étude a mesuré les taux sériques de BDNF chez des patients PR, avant et après la mise en place d'un traitement anti-TNF- α , montrant une diminution du taux de BDNF (32). Une autre étude a montré une augmentation du taux de bFGF dans le sang (33) ainsi que dans le tissu synovial (34) des patients PR par rapport aux contrôles. Aucune donnée n'est disponible à ce jour concernant le TGF- β .

Dans ce cadre, notre travail constitue une première base pour une étude plus exhaustive du potentiel de ces molécules en tant que biomarqueurs de stress ou de sévérité de la PR. Nous pouvons également proposer ici un schéma récapitulatif des interactions mises en jeu entre les systèmes nerveux et immunitaire, telles qu'elles peuvent être déclenchées par un évènement stressant extérieur, dans le contexte d'un patient à risque de développer une PR (Figure 7).

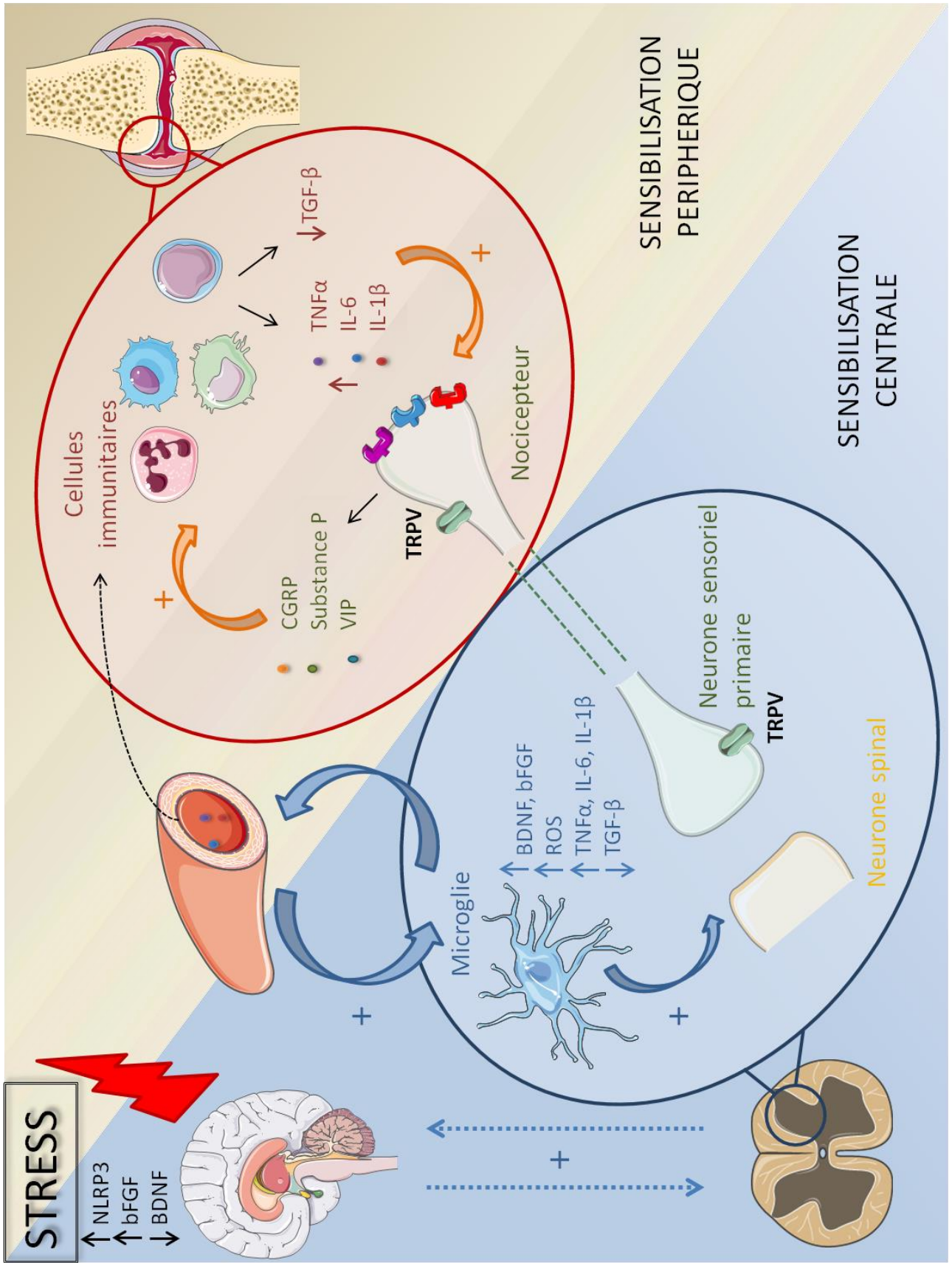


Figure 7 : Interactions entre le système nerveux et le système immunitaire dans un contexte de stress psychologique aigu.

Le stress psychologique peut entraîner une réaction physiologique inflammatoire via l'activation de l'inflammasome NLRP3 (nucleotide-binding, leucine-rich repeat, pyrin domain containing 3) présent dans l'hippocampe (35), menant à une sécrétion accrue d'IL-1 β et au recrutement de cellules inflammatoires en périphérie. Chez un individu génétiquement prédisposé et exposé à certains facteurs environnementaux comme le tabac, cette inflammation systémique pourrait avoir un tropisme articulaire.

Dans l'articulation, les cellules immunitaires (neutrophiles, macrophages, mastocytes et lymphocytes) sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-1 β) (36), ce qui a plusieurs conséquences : chémoattraction et recrutement d'autres cellules immunitaires ; diminution de la sécrétion de TGF- β par les lymphocytes T régulateurs (37) ; activation directe des nocicepteurs (principales fibres nerveuses de l'articulation (38)) au moyen de récepteurs de surface spécifiques (39). Il est à noter que l'activation chronique des nocicepteurs entraîne une restructuration de l'innervation périphérique avec perte des fibres sympathiques (39). L'activation des nocicepteurs entraîne à son tour la sécrétion directement dans l'espace intra-articulaire de médiateurs de la douleur (calcitonine gene-related peptide (CGRP), substance P, vasoactive intestinal peptide (VIP)), qui contribuent à la perméabilité vasculaire ainsi qu'au recrutement et à l'activation des cellules immunitaires (39).

L'influx douloureux est transmis aux neurones nociceptifs spinaux au niveau de la corne postérieure de la moëlle épinière (40), puis remonte vers le tronc cérébral où il est décodé par le thalamus puis projeté vers le cortex somatosensoriel (voie ascendante), qui active à son tour les voies de contrôle descendant afin d'en moduler la transmission.

Les cellules microgliales jouent un rôle central dans l'homéostasie du système nerveux central. Elles sont directement activées par la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires. A leur tour, elles sont alors capables de sécréter des médiateurs contribuant à réguler la plasticité synaptique des circuits excitateurs et inhibiteurs de la moëlle épinière (41). Parmi ces médiateurs, on retrouve les mêmes cytokines pro-inflammatoires ainsi que les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (42), l'ensemble contribuant au maintien de l'inflammation. Cependant, il a également été montré que les cellules microgliales étaient responsables d'une augmentation de la sécrétion de bFGF (également connu sous le nom de FGF2) (43) et de BDNF (44), dans le cadre de mécanismes protecteurs. Ce dernier phénomène est possiblement une réponse à la diminution du BDNF cérébral constaté dans certains états inflammatoires (45).

Conclusion

Au total, la part de facteurs exogènes tels que le stress semble primordiale dans l'évolution de la gravité de la PR, au même titre que des facteurs endogènes comme l'inflammation. Le suivi de cette cohorte de patients permettra de confirmer ces résultats préliminaires et d'affiner les paramètres de la PR associés au stress (initial et au long cours). A court terme, il faudra envisager de dépister le stress psychologique de façon systématique chez les patients atteints de PR, que ce soit au diagnostic ou au long cours, afin de mettre en place des stratégies de prise en charge adaptée, dans le cadre de la médecine personnalisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. PhD RSL, PhD SF. Stress, Appraisal, and Coping. Springer Publishing Company; 1984. 460 p.
2. L'origine de la notion de stress : le modèle de Hans Selye et le « syndrome général d'adaptation » [Internet]. Éditions Tissot. [cited 2019 Aug 8]. Available from: /actualite/sante-securite/l-origine-de-la-notion-de-stress-le-modele-de-hans-selye-et-le-syndrome-general-d-adaptation
3. Moisan M-P, Moal ML. Le stress dans tous ses états. *Med Sci (Paris)*. 2012 Jun 1;28(6–7):612–7.
4. Jessop DS, Harbuz MS. A defect in cortisol production in rheumatoid arthritis: why are we still looking? *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Sep 1;44(9):1097–100.
5. Sturgeon JA, Finan PH, Zautra AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(9):532–42.
6. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory: *Pain*. 2004 Apr;108(3):248–57.
7. Ricard E. Hypersensibilisation centrale et douleur dans la Polyarthrite Rhumatoïde = Central sensitization and pain in rheumatoid arthritis [Internet]. Limoges; 2014 [cited 2019 Aug 19]. Available from: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-46369>
8. Lee YC, Cui J, Lu B, Frits ML, Iannaccone CK, Shadick NA, et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 8;13(3):R83.
9. Ito S, Kobayashi D, Murasawa A, Narita I, Nakazono K. An Analysis of the Neuropathic Pain Components in Rheumatoid Arthritis Patients. *Intern Med*. 2018 Feb 15;57(4):479–85.
10. Koop SMW, ten Klooster PM, Vonkeman HE, Steunebrink LMM, van de Laar MAFJ. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 19];17(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4558794/>
11. Smith PA. BDNF: no gain without pain? *Neuroscience*. 2014 Dec 26;283:107–23.
12. Lantero A, Tramullas M, Díaz A, Hurlé MA. Transforming growth factor- β in normal nociceptive processing and pathological pain models. *Mol Neurobiol*. 2012 Feb;45(1):76–86.
13. Furusho M, Dupree JL, Bryant M, Bansal R. Disruption of Fibroblast Growth Factor Receptor Signaling in Nonmyelinating Schwann Cells Causes Sensory Axonal Neuropathy and Impairment of Thermal Pain Sensitivity. *J Neurosci*. 2009 Feb 11;29(6):1608–14.
14. Herrmann M, Schölmerich J, Straub RH. STRESS AND RHEUMATIC DISEASES. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2000 Nov 1;26(4):737–63.

15. Miller GE, Chen E, Zhou ES. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull.* 2007 Jan;133(1):25–45.
16. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016 Jan;16(1):22–34.
17. Rohleder N, Aringer M, Boentert M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2012;1261(1):88–96.
18. Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, Kenis G, et al. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine.* 1998 Apr;10(4):313–8.
19. Goebel M, Mills P, Irwin M, Ziegler M. Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α Production After Acute Psychological Stress, Exercise, and Infused Isoproterenol: Differential Effects and Pathways. *Psychosomatic Medicine.* 2000 Aug;62(4):591–8.
20. Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, Lee JK, Anderson GM, Price LH. Association between Plasma IL-6 Response to Acute Stress and Early-Life Adversity in Healthy Adults. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Dec;35(13):2617–23.
21. Cheng Y, Jope RS, Beurel E. A pre-conditioning stress accelerates increases in mouse plasma inflammatory cytokines induced by stress. *BMC Neuroscience.* 2015 May 7;16(1):31.
22. Speaker KJ, Fleshner M. Interleukin-1 beta: a potential link between stress and the development of visceral obesity. *BMC Physiology.* 2012 Jun 27;12(1):8.
23. Brydon L, Edwards S, Jia H, Mohamed-Ali V, Zachary I, Martin JF, et al. Psychological stress activates interleukin-1beta gene expression in human mononuclear cells. *Brain Behav Immun.* 2005 Nov;19(6):540–6.
24. Generaal E, Milaneschi Y, Jansen R, Elzinga BM, Dekker J, Penninx BW. The brain-derived neurotrophic factor pathway, life stress, and chronic multi-site musculoskeletal pain. *Mol Pain* [Internet]. 2016 May 4 [cited 2019 Aug 14];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4955993/>
25. Smith ELP, Batuman OA, Trost RC, Coplan JD, Rosenblum LA. Transforming Growth Factor- β 1 and Cortisol in Differentially Reared Primates. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2002 Apr 1;16(2):140–9.
26. Taetzsch T, Brayman VL, Valdez G. FGF binding proteins (FGFBPs): Modulators of FGF signaling in the developing, adult, and stressed nervous system. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(9 Pt B):2983–91.
27. Calabrese F, Rossetti AC, Racagni G, Gass P, Riva MA, Molteni R. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2014 Dec 22 [cited 2019 Aug 13];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4273623/>
28. Jin Y, Sun LH, Yang W, Cui RJ, Xu SB. The Role of BDNF in the Neuroimmune Axis Regulation of Mood Disorders [Internet]. *Frontiers in Neurology.* 2019 [cited 2019 Aug 13]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.00515/full>

29. Sanjabi S, Oh SA, Li MO. Regulation of the Immune Response by TGF- β : From Conception to Autoimmunity and Infection. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017 Jun 1;9(6).
30. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson A-KL, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:99–146.
31. Travis MA, Sheppard D. TGF- β Activation and Function in Immunity. *Annual Review of Immunology.* 2014;32(1):51–82.
32. Grimsholm O, Rantapää-Dahlqvist S, Dalén T, Forsgren S. BDNF in RA: downregulated in plasma following anti-TNF treatment but no correlation with inflammatory parameters. *Clin Rheumatol.* 2008 Oct;27(10):1289–97.
33. Gudbjörnsson B, Christofferson R, Larsson A. Synovial concentrations of the angiogenic peptides bFGF and VEGF do not discriminate rheumatoid arthritis from other forms of inflammatory arthritis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64(1):9–15.
34. Ibrahim SE, Salman MI, Ibrahim EA, Kamel NS, Zamzam ML, Elshamy HA. Nuclear factor- κ B and basic fibroblast growth factor augment pannus formation in rheumatoid synovitis. *Egyptian Journal of Pathology.* 2013 Jul;33(1):1.
35. Iwata M, Ota KT, Li X-Y, Sakaue F, Li N, Dutheil S, et al. Psychological Stress Activates the Inflammasome via Release of Adenosine Triphosphate and Stimulation of the Purinergic Type 2X7 Receptor. *Biol Psychiatry.* 2016 01;80(1):12–22.
36. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2008 Nov 3;118(11):3537–45.
37. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther.* 2011 May;130(2):226–38.
38. McDougall JJ. Arthritis and Pain. Neurogenic origin of joint pain. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):220.
39. Pongratz G, Straub RH. Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013 Feb;9(2):117–26.
40. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010 Nov 1;120(11):3760–72.
41. Taves S, Berta T, Chen G, Ji R-R. Microglia and Spinal Cord Synaptic Plasticity in Persistent Pain. *Neural Plasticity.* 2013;2013:1–10.
42. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience.* 2008 Jan;9(1):46–56.
43. Molteni R, Fumagalli F, Magnaghi V, Roceri M, Gennarelli M, Racagni G, et al. Modulation of fibroblast growth factor-2 by stress and corticosteroids: from developmental events to adult brain plasticity. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001 Nov;37(1–3):249–58.
44. Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci.* 2002 May;5(5):405–14.

45. Lapchak PA, Araujo DM, Hefti F. Systemic interleukin-1 beta decreases brain-derived neurotrophic factor messenger RNA expression in the rat hippocampal formation. *Neuroscience*. 1993 Mar;53(2):297–301.
46. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990 Nov;49(11):916–20.

ANNEXES

Annexe 1 : Note d'information remise aux patients ayant complété la première partie de l'étude

Chère Madame, cher Monsieur,

Nous vous remercions vivement pour votre participation dans l'étude sur le rôle du stress dans le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde. Le taux de participation a été élevé, puisque 76 patients suivis pour une polyarthrite récente (symptômes ayant débuté il y a moins de 2 ans) ont complété et renvoyé les différents questionnaires, ce qui correspond à un taux de participation de 75%.

Vos réponses ont été comparées à celles de patients « témoins » non atteints de polyarthrite, et voici les principaux résultats :

- Les patients atteints de polyarthrite avaient un stress induit par les événements de vie dans l'année précédant le début des symptômes 2 fois plus élevé que dans la population de patients témoins. Plus le stress était élevé, et plus le risque de déclencher une polyarthrite était important.
- Les patients atteints de polyarthrite attribuaient le déclenchement de leur maladie à un événement de vie stressant dans plus de 50% des cas (décès dans la famille, difficultés professionnelles, dispute avec le conjoint ou la famille...).
- L'association entre stress et déclenchement de polyarthrite était plus importante chez les femmes que chez les hommes.
- Enfin, les patients atteints de polyarthrite avaient un stress perçu plus important que les témoins, et s'appuyaient davantage sur leurs émotions pour faire face aux situations stressantes.

Ces résultats sont très intéressants et nous permettent d'avancer sur la compréhension de la maladie, puisqu'ils confirment un probable rôle des événements de vie et du stress psychologique dans le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde.

Pour compléter ce travail, nous souhaitons continuer à vous suivre, afin d'évaluer l'évolution de votre maladie en parallèle de l'évolution de votre niveau de stress. Ainsi, vous serait-il possible de remplir à nouveau certains des questionnaires auxquels vous aviez répondu au début de l'étude, ainsi que deux autres courts questionnaires portant vos douleurs de polyarthrite ?

Nous vous remercions vivement par avance de votre participation à la suite de cette étude et sommes à votre disposition pour toute question.

Cordialement,

Dr Vincent Germain et Pauline Henrot – Pr Thierry Schaeffer

Annexe 2 : Formules DAS28-CRP et DAS28-VS

$$\mathbf{DAS28-VS} = 0,56 \times \sqrt{\text{NAD}} + 0,28 \times \sqrt{\text{NAG}} + 0,7 \times \ln(\text{VS}) + 0,014 \times \text{EVAm}$$

$$\mathbf{DAS28-CRP} = 0,56 \times \sqrt{\text{NAD}} + 0,28 \times \sqrt{\text{NAG}} + 0,36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0,014 \times \text{EVAm} + 0,96$$

VS : vitesse de sédimentation

CRP : protéine C-réactive

NAD : nombre d'articulations douloureuses

NAG : nombre d'articulations gonflées

EVAm : échelle visuelle analogique de l'activité de la maladie estimée par le médecin (de 0 à 100)

Référence : (46)

Annexe 3 : Questionnaires remis aux patients

- 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

- DN4 : Douleur Neuropathique

- NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory

QUESTIONNAIRES POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE

Questionnaire 1 : 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 ?					

Questionnaire 2 : 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.				

Questionnaire 3 : 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?

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
---------------------	----------------	-----------------------	---------------------	--------------	-------------------

4 - En qui pouvez-vous réellement compter pour s'occuper de vous quoiqu'il arrive?

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
---------------------	----------------	-----------------------	---------------------	--------------	-------------------

5 - En qui pouvez-vous réellement compter pour vous aider à vous sentir mieux quand il vous arrive de broyer du noir?

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
---------------------	----------------	-----------------------	---------------------	--------------	-------------------

6 - En qui pouvez-vous réellement compter pour vous consoler quand vous êtes bouleversé?

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
---------------------	----------------	-----------------------	---------------------	--------------	-------------------

Questionnaire 4 : 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				

Questionnaire 5 : DN4

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : / 10

Questionnaire 6 : NPSI

NPSI Neuropathic Pain Symptom Inventory

Q1/ Votre douleur est-elle comme une brûlure ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q2/ Votre douleur est-elle comme un étai ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q3/ est-elle comme une compression ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q4/ Au cours des dernières 24 heures, vos douleurs spontanées ont été présentes :

En permanence/jour

Entre 8 et 12 heures/jour

Entre 4 et 7 heures/jour

Entre 1 et 3 heures/jour

Moins de 1heure/jour

Q5/ Avez-vous des crises douloureuses comme des décharges électriques ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q6/ Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q7/ Au cours des dernières 24 heures, combien de crises douloureuses avez-vous présenté ?

Plus de 20

Entre 11 et 20

Entre 6 et 10

Entre 1 et 5

Pas de crise douloureuse

Q8/ Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q9/ Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q10/ Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le contact avec un objet froid sur la zone douloureuse ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q11/ Avez-vous des picotements ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q12/ Avez-vous des fourmillements ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Annexe 4 : Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Titre : Stress, immunité et physiologie de la Polyarthrite Rhumatoïde : étude d'une cohorte de 71 patients

Résumé : Un nombre croissant d'études suggère que l'interaction entre le système nerveux et immunitaire, déclenchée par un stress psychologique, joue un rôle clé dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Le but de notre travail était d'évaluer le rôle du stress dans l'évolution de la maladie.

Méthodes : La présence d'un événement stressant et attribué par les patients comme déclencheur de leur maladie a été enregistrée à l'initiation d'une cohorte multicentrique de 71 patients atteints de PR. Des paramètres cliniques liés à l'activité de la maladie ainsi que les niveaux de stress et d'anxiété appréciés par des auto-questionnaires ont été recueillis de façon prospective. Des paramètres biologiques tels que des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-1 β) et des neurotrophines (Brain-Derived Neurotrophic Factor ou BDNF, Transforming Growth Factor beta ou TGF- β , basic Fibroblast Growth Factor ou bFGF/FGF-2) ont également été mesurés.

Résultats : 71 patients ont été inclus (âge moyen: 57,3 \pm 14,2 ans, 66% de femmes). 38 patients (54%) ont attribué le développement de leur maladie à un événement de vie survenu dans l'année précédant le début des symptômes. Après un an de suivi, ces patients présentaient une maladie significativement plus sévère (score DAS28-VS de 3,45 \pm 1,45 contre 2,28 \pm 0,92; $p = 0,0008$). L'échelle de stress perçu (Perceived Stress Scale PSS-14) était significativement corrélée à l'activité de la maladie (pour le DAS28-VS: Spearman $r = 0,4627$, $p = 0,0009$; pour l'échelle visuelle analogique (EVA) activité de la maladie patient: $r = 0,3406$, $p = 0,0083$), de même que le niveau d'anxiété (Inventaire d'Anxiété-Etat STAI-Y-A (pour l'EVA patient : Spearman $r = 0.2630$, $p = 0.0481$). Aucune corrélation ou différence en fonction du niveau de stress n'a été retrouvée avec les paramètres biologiques analysés.

Conclusion : L'exposition au stress est susceptible de jouer un rôle dans la progression de la PR, de par des liens physiopathologiques complexes. Ces résultats pourraient permettre d'adapter la stratégie thérapeutique des patients atteints de PR, dans le cadre de la médecine personnalisée. Des travaux futurs pourront également porter sur l'évaluation de la douleur neuropathique chez ces patients.

Mots clés : stress psychologique, inflammation, système nerveux, système immunitaire

Title: Stress, immunity and Rheumatoid Arthritis physiology: study of a cohort of 71 patients

Abstract: A growing body of research indicates that interactions between the nervous and immune system as triggered by stress play a pivotal role in the pathophysiology of rheumatoid arthritis (RA). The aim of our study was to assess the role of stress in the evolution of the disease.

Methods: The presence of a stressful life event assigned by patients as trigger of their disease was recorded at the initiation of a multicentric cohort of 71 RA patients. In a prospective design, parameters related to RA clinical and self-reported disease activity as well as levels of stress and anxiety were collected. Biological parameters such as pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-1 β) and neurotrophins (Brain-Derived Neurotrophic Factor, Transforming Growth Factor beta, basic Fibroblast Growth Factor) were also assessed.

Results: 71 patients were included (mean age 57.3 \pm 14.2 years, 66% of females). 38 patients (54%) had attributed the onset of their disease to a stressful life event. After one year of follow-up, those patients had a significantly more severe disease (DAS28-VS score 3.45 \pm 1.45 versus 2.28 \pm 0.92; $p=0.0008$). Perceived Stress Scale (PSS-14) was significantly correlated to disease activity (for DAS28-VS: Spearman $r=0.4627$, $p=0.0009$; for patient global health assessment: $r=0.3406$, $p=0.0083$), as well as the State-Trait Anxiety Inventory Score (STAI-Y-A) (for patient global: Spearman $r=0.2630$, $p=0.0481$). No correlations or differences according to the stress level were found with biological parameters.

Conclusion: Exposure to stress is likely to play a role in the progression of RA, through complex pathophysiological links. This should be used for tailored management of RA patients. Future directions also lie in assessing neuropathic pain in these patients.

Keywords: psychological stress, inflammation, nervous system, immune system