



HAL
open science

La survenue brutale et inattendue d'événements stressants est suivie d'une augmentation d'activité de la spondyloarthrite : étude longitudinale en ligne sur deux ans

Guanguan Luo, Pierre Yves Boelle, Clément Turbelin, Félicie Costantino, Solen Kerneis, Roula Said-Nahal, Maxime Breban, Thomas Hanslik

► To cite this version:

Guanguan Luo, Pierre Yves Boelle, Clément Turbelin, Félicie Costantino, Solen Kerneis, et al.. La survenue brutale et inattendue d'événements stressants est suivie d'une augmentation d'activité de la spondyloarthrite : étude longitudinale en ligne sur deux ans. *Revue du Rhumatisme*, 2019, 86 (5), pp.497 - 503. 10.1016/j.rhum.2019.07.015 . hal-03488968

HAL Id: hal-03488968

<https://hal.science/hal-03488968v1>

Submitted on 20 Jul 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

La survenue brutale et inattendue d'événements stressants est suivie d'une augmentation d'activité de la spondyloarthrite : étude longitudinale en ligne sur deux ans

Guanguan Luo^{1,*}, Pierre Yves Boelle¹, Clément Turbelin¹, Félicie Costantino^{2,3}, Solen Kerneis^{5,6,7}, Roula Said Nahal³, Maxime Breban^{2,3,#}, Thomas Hanslik^{1,2,è,#}

Les deux derniers auteurs ont apporté une contribution équivalente à ce travail

- (1) Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), 75013, Paris, France
- (2) INSERM UMR 1173, UFR Simone Veil, Université de Versailles-Saint-Quentin, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France
- (3) Service de rhumatologie, hôpital Ambroise Paré, AP-HP, 92100, Boulogne Billancourt, France
- (4) AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Centre-Site Cochin, Equipe Mobile d'Infectiologie, Paris, France ; Université Paris Descartes, Sorbonne Paris cité, 75006 Paris, France
- (5) INSERM 1181 Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology, and Infectious Diseases (B2PHI), 75015 Paris, France;
- (6) Institut Pasteur, Versailles Saint-Quentin University, UMR 1181, B2PHI, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France
- (7) Service de médecine interne, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP, 92100, Boulogne Billancourt, France

* Adresse actuelle de l'auteur : Department of Emergency, Zhongnan hospital of Wuhan University, China

Auteur correspondant

Thomas HANSLIK
Service de Médecine Interne, Hôpital Ambroise Paré,
9, avenue Charles de Gaulles, 92100 Boulogne Billancourt, France
Tél. : +33 1 49 09 56 51 ; fax : +33 1 49 09 56 49
E-mail : thomas.hanslik@aphp.fr

Résumé

Objectif : l'effet des facteurs environnementaux sur le cours de la spondyloarthrite (SpA) est encore mal caractérisé. Nous avons rapporté précédemment la possibilité que des poussées de la maladie soient déclenchées par des événements stressants et par la vaccination. L'objectif de la présente étude était de spécifier les types de vaccin et d'événements de la vie pouvant avoir une influence sur l'activité de la maladie.

Méthodes : une cohorte prospective d'adultes atteints de SpA a été suivie pendant deux ans. Les patients se sont connectés chaque mois à un site Web sécurisé pour répondre à un autoquestionnaire normalisé. Ils ont indiqué s'ils avaient subi des événements stressants, été vaccinés ou avaient été exposés à d'autres facteurs environnementaux. Ils ont été invités à noter l'angoisse provoquée par ces événements sur une échelle numérique (EN : 0-10). La principale variable d'évaluation était l'indice d'activité de la maladie BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity*) enregistré lors de deux connexions consécutives. Les mois où un événement s'était produit ont été comparés aux mois sans événement. Une valeur seuil de 1 a été définie comme la variation minimale cliniquement importante pour le score BASDAI.

Résultats : les 272 patients atteints de SpA recrutés ont rempli 3 388 questionnaires. Les mois durant lesquels un événement traumatisant brutal et inattendu s'était produit ont été associés à une augmentation significative du score BASDAI de 0,57 (IC 95 % 0,29-0,85) ($p < 0,001$). Plus la note d'angoisse était élevée, plus l'impact sur le score BASDAI était important, atteignant une hausse cliniquement pertinente de 0,99 (0,17-1,82) pour une ENV ≥ 9 . L'effet des événements stressants sur le score BASDAI a persisté pendant une durée médiane de trois mois. Aucun autre facteur environnemental n'a été associé de manière significative à des variations du score BASDAI.

Conclusion : la survenue brutale et inattendue d'événements stressants a été associée à une dégradation transitoire de l'activité de la SpA, dont l'augmentation était cliniquement pertinente lorsque l'angoisse générée était notée comme maximale. L'association entre vaccins et poussées n'a pas été confirmée.

Mots clés :

spondyloarthrite, épidémiologie, activité de la maladie, événements de la vie

1. Introduction

La spondyloarthrite (SpA) est l'une des maladies rhumatismales inflammatoires les plus courantes et touche 0,40 à 1 % de la population adulte de type caucasien [1]. Ses symptômes les plus caractéristiques sont des douleurs chroniques et une raideur affectant essentiellement le squelette axial, c'est-à-dire les articulations rachidiennes, pelviennes et thoraciques. La persistance de l'inflammation peut entraîner des dommages structuraux tels que des érosions, évoluant vers une ankylose des os des articulations sacro-iliaques et des disques intervertébraux, ainsi que des ligaments du rachis. Une arthrite périphérique, une enthésite et une inflammation extra-articulaire, y compris uvéite antérieure, psoriasis et maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), sont également des manifestations fréquentes dans la SpA qui contribuent à la dégradation de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie [2].

Bien que la cause exacte de la SpA demeure en grande partie inconnue, c'est un trouble hautement héréditaire [3]. L'allèle HLA-B27 en est le principal facteur génétique : identifié il y a près de 45 ans, il représente 30 à 50 % du risque génétique total [3]. Plusieurs autres polymorphismes génétiques associés à une prédisposition à la SpA ont été identifiés récemment par des études d'association pangénomiques à grande échelle [4]. Toutefois, l'essentiel du caractère héréditaire de la SpA reste à éclaircir, comme dans d'autres affections complexes.

Par ailleurs, la contribution relative des facteurs environnementaux au déclenchement et/ou à la progression de la maladie est encore mal caractérisée [2]. L'évolution de la maladie est généralement caractérisée par une succession de poussées et de rémissions partielles qui peuvent être surveillées en temps réel par des questionnaires auto-administrés validés tels que l'indice d'activité de la maladie BASDAI [5]. Nous avons réalisé précédemment une étude longitudinale prospective afin d'explorer l'impact supposé de facteurs environnementaux en termes de déclenchement de poussées de SpA [6]. Dans l'étude en question, les patients ont répondu tous les trois mois à un autoquestionnaire normalisé conçu pour évaluer l'activité de la maladie et déterminer si, depuis leur dernière connexion, ils avaient été exposés à une liste prédéfinie de facteurs environnementaux suspectés d'être des stimulants non spécifiques de la réponse inflammatoire. Les résultats ont montré que les événements stressants et, dans une moindre mesure, les vaccins, peuvent effectivement influencer l'évolution de la SpA [6]. Cette étude comportait toutefois des limites, notamment la longue durée de l'intervalle entre deux connexions (trois mois), favorisant un biais de rappel. En outre, aucune information détaillée n'a été enregistrée quant au type d'événement stressant ou de vaccin qu'avaient subi les patients. À noter également que l'ampleur de la variation des différents critères était plutôt faible au niveau du groupe, et souvent en dessous des variations minimales cliniquement importantes.

En vue d'explorer plus avant les relations entre l'activité de la SpA et les expositions environnementales, une nouvelle cohorte a été suivie de manière prospective. L'objectif de cette nouvelle étude était de développer et d'affiner les précédents résultats en utilisant un intervalle plus court entre les questionnaires et en recueillant une description détaillée des événements stressants et des vaccins.

2. Méthodes

Recrutement des patients

La population étudiée était une cohorte spécifique de patients adultes (18 ans et plus) atteints de SpA remplissant des critères de classification internationaux validés [7,8]. Les patients volontaires ont été recrutés *via* le service de rhumatologie de l'hôpital Ambroise Paré (Boulogne-Billancourt) ou l'Association Française des Spondylarthritiques. L'étude a été approuvée par le comité d'examen institutionnel de l'hôpital Ambroise Paré et le consentement éclairé de chaque participant a été obtenu. Le diagnostic de SpA a été confirmé par des investigateurs qualifiés (RSN ou MB) sur la base des informations suivantes, collectées avant l'inclusion : antécédents personnels de rachialgie inflammatoire, fessalgie, arthrite périphérique, enthésite, dactylite, efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens, uvéite, psoriasis, MICI, antécédents familiaux de SpA, sacro-iliite radiographique à un stade avancé (selon les critères de New York modifiés), signes de sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique et statut HLA-B27. Le consentement à participer, un diagnostic confirmé de SpA et un accès régulier à une connexion Internet étaient des critères obligatoires d'inclusion dans l'étude. Seuls les patients remplissant les critères de classification de l'ASAS et/ou d'Amor pour la SpA ont été inclus dans l'analyse [7,8]. Une partie du groupe étudié correspondait à un transfert d'une précédente cohorte, suivie de décembre 2005 à octobre 2008 [6]. Les participants à la présente étude n'ont pas été informés des résultats de la précédente afin de limiter le risque d'influencer leurs réponses.

Réalisation de l'étude

Cette étude observationnelle longitudinale a été menée sur deux ans, de mai 2010 à avril 2012. Les patients ont été invités à se connecter chaque mois à un site Web sécurisé développé par l'UMR-S 1136 comme décrit précédemment [6] et à répondre à un autoquestionnaire normalisé. Les patients ont été recrutés entre mai 2010 et juin 2011 et suivis jusqu'au terme de l'étude.

Les données suivantes ont été collectées à la première connexion : caractéristiques démographiques (âge, sexe, durée de la maladie, historique de la maladie actuelle), informations socio-économiques, historique de la SpA (évaluée de manière indépendante pour la validation du diagnostic), tabagisme actuel (avec score de Fagerström [9]), consommation et addiction à l'alcool (version française du score CAGE [10]), activité et sévérité de la

maladie auto-évaluées (version française des indices fonctionnel BASFI [*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*] et BASDAI [11,12] et échelle HAD (*Hospital Anxiety and Depression*) [13]. Les valeurs seuil de 1 pour le score BASDAI et de 0,7 pour le score BASFI ont été définies comme la variation minimale cliniquement importante pour ces variables.

Lors des connexions suivantes, les patients ont indiqué s'ils avaient été exposés, depuis leur connexion précédente, à l'un des facteurs d'une liste prédéfinie de facteurs environnementaux suspectés d'être des stimulants non spécifiques de la réponse inflammatoire et ont répondu aux questionnaires BASDAI et BASFI. Dans tous les cas, il a été spécifié que l'évaluation des paramètres de la maladie devait refléter les symptômes ressentis la semaine précédant chaque connexion.

Pour évaluer si l'activité de la maladie était différente entre les patients quittant l'étude avant son terme et ceux qui l'ont poursuivie, nous avons comparé le score BASDAI trimestriel moyen sur les trois derniers mois de participation des patients quittant l'étude au score BASDAI du même trimestre des patients restant dans l'étude. Cette comparaison a été répétée tous les trois mois.

Facteurs environnementaux étudiés

À chaque connexion de suivi, les patients ont été invités à décrire leurs expositions depuis la connexion précédente (c.-à-d. le mois précédent) aux facteurs environnementaux suivants, décrits dans la littérature comme pouvant être associés au déclenchement ou à l'activité de la SpA ou d'autres maladies inflammatoires/auto-immunes [6,14–22].

Vaccinations : toutes les vaccinations recommandées par les autorités de santé françaises pour les adultes ont été énumérées dans le questionnaire. Les patients devaient indiquer s'ils avaient reçu un ou plusieurs de ces vaccins.

Événements stressants : les patients devaient indiquer s'ils avaient subi des événements perçus comme stressants, difficiles ou traumatisants. Les événements stressants proposés étaient dérivés de la liste de Paykel [23]. Les événements stressants survenant de manière brutale et inattendue ont été clairement identifiés (catastrophes naturelles, agression ou décès soudain d'un proche, par exemple). En cas de réponse positive, les patients devaient noter l'angoisse générée par l'événement sur une échelle numérique (EN) graduée de 0 (minimale) à 10 (maximale).

Exposition à la poussière : les patients devaient indiquer s'ils avaient été exposés à un environnement particulièrement poussiéreux, par exemple dans le cadre de travaux de construction ou de dépeussierage (oui/non).

Exposition aux solvants : les patients devaient indiquer s'ils avaient utilisé des solvants, dans un cadre professionnel ou lors d'une activité de bricolage quelconque (oui/non).

Intervention chirurgicale : les patients devaient indiquer s'ils avaient subi une intervention chirurgicale (oui/non).

Données manquantes

La règle de la dernière observation rapportée (LOCF) a été appliquée pour les patients qui ne s'étaient pas connectés au site de l'étude entre 45 et 59 jours depuis leur dernière connexion. Cette procédure a été répétée si aucune connexion n'avait eu lieu entre 60 et 90 jours. Lorsqu'un patient ne s'était pas connecté au site de l'étude pendant plus de 90 jours, ses connexions ultérieures ont été supprimées de l'analyse. Selon cette procédure, 10,6 % d'observations ont été ajoutées et 12,6 % ont été supprimées.

Analyse statistique

Le but de l'analyse statistique était d'estimer les variations des scores BASDAI en fonction de la survenue de facteurs environnementaux. La variable d'évaluation principale était le changement d'un critère donné sur une période d'un mois, calculé comme suit : critère évalué à la fin de la période moins critère évalué au début de la période (Δ BASDAI). Le fait d'utiliser le changement d'un critère comme variable plutôt que sa valeur absolue a permis de maîtriser les caractéristiques des patients susceptibles d'influencer cette valeur absolue. L'effet de l'exposition à un facteur environnemental donné, la vaccination par exemple, a été testé en comparant la variation du critère d'évaluation sur le mois de la vaccination (c.-à-d. la « période avec exposition ») à sa variation sur les périodes sans vaccination (c.-à-d. les « périodes sans exposition »).

Pour chaque patient et chaque type d'événement, nous avons recherché toutes les séquences de deux mois consécutifs « sans exposition » suivis d'un mois « avec exposition » (figure 1). La différence Δ BASDAI a été calculée pour chacun de ces mois consécutifs et les moyennes obtenues ont été comparées par le test t de Student pour données appariées. Des analyses similaires ont été conduites pour le score BASFI.

Comme des comparaisons multiples ont été effectuées, la correction de Bonferroni a été appliquée pour les analyses des critères d'évaluation et la valeur p corrigée pour la significativité statistique a été fixée à 0,003.

La persistance d'une influence des nouveaux événements sur le score BASDAI a été déterminée par une analyse de Kaplan-Meier. À cette fin, nous avons défini la persistance comme la période pendant laquelle le score BASDAI est resté au-dessus de la valeur enregistrée juste avant l'événement stressant. Les patients dont le score est resté au-dessus de cette valeur ont été exclus au moment du dernier rapport.

Nous avons également comparé la différence Δ BASDAI moyenne entre les patients ayant un score HAD d'anxiété inférieur à 8 et ceux dont le score était égal ou supérieur à 8,

ainsi qu'entre les patients ayant un score HAD de dépression inférieur à 8 et ceux dont le score était égal ou supérieur à 8 (test t de Student).

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R 2.15.

Financement

Il n'y a eu aucune intervention de financeur dans la conception et la réalisation de l'étude, l'analyse et l'interprétation des données ni la préparation ou l'approbation de ce manuscrit.

3. Résultats

Trois-cent-sept patients ayant un diagnostic de SpA ont été recrutés pour cette étude. Vingt-sept d'entre eux n'ont pas pu être joints pour confirmer les critères de classification, quatre n'ont jamais accédé au site Web, quatre se sont connectés une seule fois pour l'évaluation à l'inclusion et 272 patients ont répondu à au moins un questionnaire mensuel de suivi. Enfin, les analyses ont été effectuées sur 3 388 connexions de 272 patients pendant la période de l'étude, dont 166 avaient participé à notre précédente étude [6] et 106 étaient de nouveaux patients.

La durée moyenne de participation était de 505 jours (± 159). L'intervalle moyen entre deux connexions était de 38,9 jours ($\pm 18,5$). Chaque patient a répondu à 13,0 ($\pm 6,0$) questionnaires mensuels en moyenne.

Les caractéristiques à l'inclusion des patients sont présentées dans le tableau 1. Les patients déjà inclus dans la précédente étude étaient plus âgés, étaient malades depuis plus longtemps et avaient un score BASDAI à l'inclusion plus faible que les patients nouvellement inclus [6]. En ce qui concerne le score HAD, le niveau moyen d'anxiété était plutôt élevé (9,1) tandis que le niveau de dépression était dans la plage normale, inférieur à 8 (6,5). Une majorité de participants ont indiqué consommer de l'alcool (72,8 %) mais seuls 17 présentaient une possible addiction. Les fumeurs représentaient 22,8 % des participants. Plus de la moitié des patients (57 %) avaient une activité professionnelle au moment de l'inclusion.

Le score BASDAI trimestriel moyen n'a pas varié de manière significative selon la durée de la participation ($p = 0,42$) ; [Annexe A, Tableau S1 ; voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article].

L'impact de la survenue des événements étudiés sur le score BASDAI est présenté dans le tableau 2. Les mois durant lesquels un événement stressant brutal et inattendu s'était produit ont été associés à une augmentation moyenne du score BASDAI de 0,57 (IC 95 % 0,29-0,85) par comparaison avec les mois où aucun événement de ce type ne s'était produit (p

< 0,001). Cette augmentation ne présentait pas de différence entre les patients ayant un score HAD d'anxiété inférieur à 8 et ceux ayant un score égal ou supérieur à 8 ($p = 0,82$), non plus qu'entre les patients ayant un score HAD de dépression inférieur à 8 et ceux ayant un score égal ou supérieur à 8 ($p = 0,15$). Seuls les événements associés à la note d'angoisse maximale (c.-à-d. ENV ≥ 9) ont atteint une augmentation cliniquement pertinente (Δ BASDAI moyenne : 0,99 [0,17-1,82]). L'effet d'un événement stressant brutal et inattendu sur le score BASDAI a persisté pendant une période médiane de trois mois (IC 95 % 2-4) et 25 % des patients sont restés affectés pendant plus de huit mois (IC 95 % 4-18) (figure 2).

Parmi les autres facteurs environnementaux, deux ont présenté une valeur p pour l'association statistique avec la hausse du score BASDAI nominale mais non significative après la correction de Bonferroni : une forte exposition à la poussière (Δ BASDAI moyenne : +0,33 [0,01-0,64], $p = 0,04$) et la vaccination contre la grippe saisonnière (Δ BASDAI moyenne : 0,40 [0,02-0,78], $p = 0,04$) (tableau 2).

Comme pour le score BASDAI, les mois au cours desquels un événement stressant brutal et inattendu s'était produit ont été associés à une hausse moyenne du score BASFI de 0,27 (IC 95 % 0,13-0,41) par comparaison avec les mois où aucun événement de ce type ne s'était produit ($p < 0,001$) (tableau 3). Cette augmentation ne s'approchait de la valeur seuil minimale cliniquement importante que pour les événements associés à une note ENV ≥ 9 (Δ BASFI moyenne : 0,66 [IC 95 % 0,26-1,06]). Une augmentation significative du score BASFI a également été observée après une forte exposition à la poussière (0,26 [0,10-0,42], $p = 0,001$). Aucun autre événement n'a été associé à une modification du score BASFI.

4. Discussion

Cette étude prospective confirme que les événements stressants sont suivis d'une légère augmentation de l'activité de la SpA évaluée par la variation du score BASDAI. Seuls les événements stressants survenant de manière brutale et inattendue et associés à une note d'angoisse élevée atteignent une augmentation cliniquement pertinente. Aucun autre facteur environnemental étudié ici n'a eu d'impact significatif sur l'activité de la maladie, y compris les vaccins. Il est toutefois intéressant de noter qu'une forte exposition à la poussière a été associée à une dégradation significative (mais non cliniquement pertinente) du score fonctionnel de la SpA mais pas de l'activité de la maladie.

Cette étude a montré que seuls les événements brutaux et inattendus, et non les facteurs de stress au long cours, étaient associés à une dégradation des scores BASDAI et BASFI. Il peut être difficile de dater le début d'un événement de la vie lorsqu'il s'agit d'un facteur de stress au long cours, comme des problèmes conjugaux ou professionnels par exemple. À l'inverse, les facteurs de stress indépendants de l'individu tels qu'une catastrophe

naturelle ou une agression sont plus faciles à fixer dans le temps, en particulier dans une étude prospective, et les patients peuvent les identifier aisément. Selon une croyance largement répandue, un stress psychologique aigu peut déclencher une maladie. De fait, il a été démontré que le stress contribuait à divers processus pathologiques et avait des répercussions mesurables sur l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien, le système sympathico-médullo-surrénalien et l'immunité naturelle et spécifique [24-26]. L'hypothèse selon laquelle le stress et les événements traumatisants sont associés à l'évolution ou au déclenchement de la SpA a déjà été évoquée dans des études rétrospectives transversales ou des études de cas [27-31]. Même s'il n'est pas encore possible d'établir un lien direct entre le stress psychologique et le système immunitaire humain, des éléments probants suggèrent que les facteurs de stress aigu et chronique déterminent différents types de modifications dans la réponse immunitaire [32]. De nombreuses données démontrent que le stress accroît l'inflammation et que certains facteurs de stress peuvent être plus importants que d'autres [33-37]. Cette plausibilité biologique d'un effet différentiel des facteurs de stress selon leurs caractéristiques, associée à la relation temporelle claire et au profil d'effet de dose observé dans la présente étude, sont des arguments en faveur d'une relation causale entre événements stressants et activité de la SpA. Il est nécessaire d'explorer la relation entre symptômes psychologiques et inflammation car cela pourrait faciliter l'élaboration d'interventions visant à réduire le stress et par conséquent, le risque de poussée de SpA.

Même si l'ampleur de la variation du score BASDAI après des événements stressants était relativement faible au niveau du groupe, ces variations pourraient être plus importantes au niveau du patient et cliniquement pertinentes dans certains cas. De fait, la variation moyenne de 0,99 du score BASDAI après la survenue brutale et inattendue d'événements extrêmement angoissants atteint presque la valeur seuil de 1 définie comme la variation minimale cliniquement importante pour cette variable [38].

Outre les facteurs de stress survenant de manière brutale et inattendue, une forte exposition à la poussière a été associée à une dégradation du score fonctionnel (BASFI) mais pas du score d'activité de la maladie (BASDAI). Une interprétation possible de ce résultat est qu'une forte exposition à la poussière a été associée à des activités physiquement exigeantes entraînant une détérioration de la capacité fonctionnelle mais sans effet sur l'activité de la maladie.

Des inquiétudes relatives aux effets indésirables des vaccins sont associées à de faibles taux de couverture vaccinale [39]. Les résultats présentés ici peuvent aider à rassurer les patients atteints de spondyloarthrite sur le fait que les vaccins n'augmentent pas l'activité de la maladie.

Les principaux points forts de cette étude étaient sa conception prospective, l'utilisation d'un questionnaire normalisé administré à une cohorte spécifique atteinte de SpA et l'intervalle mensuel du questionnaire limitant le biais de rappel. De plus, chaque patient

était son propre témoin, ce qui a limité le risque d'un biais d'information dû à l'absence de groupe témoin.

Cette étude présente toutefois quelques limites. En particulier, nous avons mesuré l'impact des facteurs environnementaux sur la sévérité perçue des symptômes, mais pas sur les marqueurs objectifs de l'inflammation. Nous n'avons donc pas pu démontrer que nos critères évalués correspondaient à une augmentation effective de l'activité de la maladie, même si l'indice BASDAI constitue un indicateur indirect admis pour cet objectif. Le score BASDAI pourrait en partie être expliqué par la détresse psychologique [40]. Par exemple, une étude a montré dans le contexte de la polyarthrite rhumatoïde que les symptômes dépressifs pouvaient avoir une influence sur les symptômes rapportés par les patients mais pas sur les articulations gonflées ni les réactifs de la phase aiguë [41]. Par ailleurs, nos résultats n'ayant pas été affectés par le niveau de dépression ou d'anxiété, cette interprétation ne peut pas être appliquée à notre étude.

En conclusion, cette étude confirme, avec une méthodologie optimisée, nos précédentes conclusions que les événements stressants – mais pas les vaccins – peuvent être suivis d'une dégradation de l'activité de la SpA [6]. Elle a également montré qu'un tel impact n'était significatif et cliniquement pertinent que pour les facteurs de stress accompagnés d'une note d'angoisse élevée et qu'il pouvait perdurer plusieurs mois. Ces résultats ont des implications majeures pour la prise en charge de la SpA et la compréhension des facteurs ayant une influence sur l'évolution de cette maladie chronique.

Remerciements :

Ce travail a été soutenu par le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC, AOM02020) et une subvention illimitée d'UCB Pharma.

Ce travail a été présenté au congrès scientifique annuel de l'*American College of Rheumatology*, à San Diego, en octobre 2013 (*Luo GG, Boelle PY, Turbelin C, Said Nahal R, Zeboulon N, D'Agostino MA, Kerneis S, Hanslik T, Breban M. Impact of stressful life events on disease activity in spondyloarthritis: results of the CoEnv2 prospective cohort study*).

Déclaration d'intérêt relative à ce travail :

- SK déclare avoir reçu des subventions de voyage de Pfizer Vaccines.
- TH déclare avoir reçu des subventions de voyage de Sanofi Pasteur MSD.

Annexe A. Matériel complémentaire

Du matériel complémentaire (Tableau S1) accompagnant cet article est disponible sur ...

Références

- 1- Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiocchia G, Garchon HJ, Zins M, Breban M. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015 ;74(4):689-93.
- 2- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369(9570):1379-90.
- 3- Breban M, Miceli-Richard C, Zinovieva E, Monnet D, Said-Nahal R. The genetics of spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2006;73(4):355-62.
- 4- International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet* 2013;45:730–8.
- 5- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
- 6- Zeboulon-Ktorza N, Boelle PY, Nahal RS, D'agostino MA, Vibert JF, Turbelin C, et al. Influence of environmental factors on disease activity in spondyloarthritis: a prospective cohort study. *J. Rheumatol.* 2013;40(4):469-75.
- 7- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
- 8- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Articul.* 1990;57(2):85-9.
- 9- Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict. Behav.* 1978;3(3-4):235-41.
- 10- Kitchens JM. Does this patient have an alcohol problem? *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 1994;272(22):1782-7.
- 11- Claudepierre P, Sibia J, Goupille P, Flipo RM, Wendling D, Eulry F, Clerc D, Berthelot JM, Vergne P, Roudot-Thoraval F, Larget-Piet B, Chevalier X Evaluation of a French version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 1997;24(10):1954-8.
- 12- Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2281-5.
- 13- Lepine JP, Godchau M, Brun P. Anxiety and depression in inpatients. *Lancet.* 1985;2(8469-70):1425-6.
- 14- De Brouwer SJM, Kraaimaat FW, Sweep FCGJ, Creemers MCW, Radstake TRDJ, van Laarhoven AIM, et al. Experimental stress in inflammatory rheumatic diseases: a review of psychophysiological stress responses. *Arthritis Res. Ther.* 2010;12(3):R89.
- 15- Karaiskos D, Mavragani CP, Makaroni S, Zinzaras E, Voulgarelis M, Rabavilas A, et al. Stress, coping strategies and social support in patients with primary Sjögren's syndrome prior to disease onset: a retrospective case-control study. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68(1):40-6.
- 16- Kemeny ME, Schedlowski M. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression. *Brain. Behav. Immun.* 2007;21(8):1009-18.
- 17- Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DGI. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):814-23.
- 18- Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ.* 2004;328(7442):731.

- 19- Parks CG, Walitt BT, Pettinger M, Chen J-C, de Roos AJ, Hunt J, et al. Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arthritis Care Res.* 2011;63(2):184-94.
- 20- Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CEM, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67(5):672-6.
- 21- Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.* 2004;5(10):617-25.
- 22- Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Källberg H, Rönnelid J, Lundberg I, et al. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(6):1072-6.
- 23- Paykel ES. The Interview for Recent Life Events. *Psychol. Med.* 1997;27(2):301-10.
- 24- Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol. Bull.* 2004;130(4):601-30.
- 25- Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, Francone M, Desch S, Gutberlet M, Strohm O, Schuler G, Schulz-Menger J, Thiele H, Friedrich MG. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA.* 2011 Jul 20;306(3):277-86.
- 26- Pongratz G, Straub RH. Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(2):117-26.
- 27- Claudepierre P, Sibilia J, Roudot-Thoraval F, Flipo RM, Wendling D, Goupille P, et al. Factors linked to disease activity in a French cohort of patients with spondyloarthritis. *J. Rheumatol.* 1998;25(10):1927-31.
- 28- Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand. J. Rheumatol.* 1996;25(3):138-42.
- 29- Costenbader K, Laden F. What do pesticides, farming, and dose effects have to do with the risk of developing connective tissue disease? *Arthritis Care Res.* 2011;63(2):175-7.
- 30- Olivieri I, Gherardi S, Bini C, Trippi D, Ciompi ML, Pasero G. Trauma and seronegative spondyloarthritis: rapid joint destruction in peripheral arthritis triggered by physical injury. *Ann. Rheum. Dis.* 1988;47(1):73-6.
- 31- Zochling J, Bohl-Bühler MHJ, Baraliakos X, Feldtkeller E, Braun J. Infection and work stress are potential triggers of ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.* 2006;25(5):660-6.
- 32- Pongratz G, Straub RH. The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(6):504.
- 33- Lee YC, Agnew-Blais J, Malspeis S, Keyes K, Costenbader K, Kubzansky LD, Roberts AL, Koenen KC, Karlson EW. Post-traumatic stress disorder and risk for incident rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2016;68(3):292-8.
- 34- Evers AW, Verhoeven EW, van Middendorp H, Sweep FC, Kraaimaat FW, Donders AR, Eijsbouts AE, van Laarhoven AI, de Brouwer SJ, Wirken L, Radstake TR, van Riel PL. 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(9):1683-8.
- 35- Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK, Love TJ. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):521-525.
- 36- Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2007;298(14):1685-7.
- 37- Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, Turner RB. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Apr 17;109(16):5995-9.
- 38- Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J. Rheumatol.* 2005;32(1):80-5.

- 39- Fabre S, Molto A, Kreis S, Hudry C, Fautrel B, Pertuiset E, et al. Is the widely-used score in axial spondyloarthritis, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, influenced by patients' optimism? A cross-sectional study of 206 patients. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):629-630
- 40- Brocq O, Acquacalda E, Berthier F, Albert C, Bolla G, Millasseau E, et al. Influenza and pneumococcal vaccine coverage in 584 patients taking biological therapy for chronic inflammatory joint: A retrospective study. *Joint Bone Spine*. 2016;83(2):155-9.
- 41- Rathbun AM, Harrold LR, Reed GW. Temporal effect of depressive symptoms on the longitudinal evolution of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res* 2015;67(6):765-75.

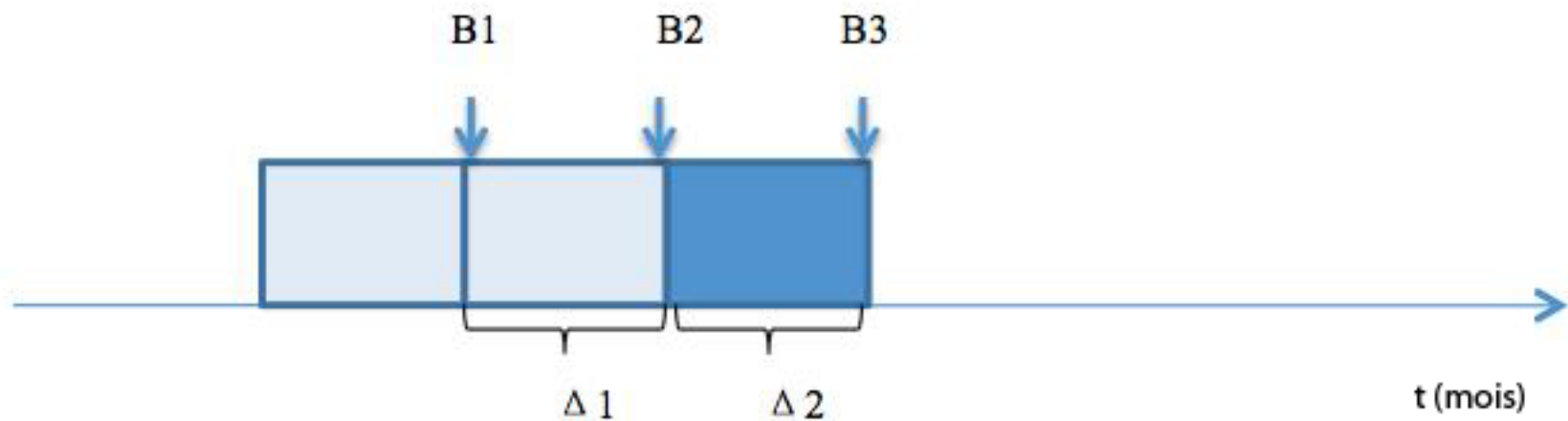
Figures


Figure 1. Conception de l'étude pour le calcul des changements du score BASDAI (Δ BASDAI) dans les mois au cours desquels une exposition à un facteur environnemental a eu lieu, par comparaison avec les mois durant lesquels aucune exposition à un facteur environnemental ne s'est produite.

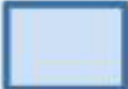
Figure 2. Persistance de l'effet d'un événement stressant aigu et inattendu sur le score BASDAI (proportion de patients).

La courbe de Kaplan-Meier montre l'évolution de la proportion de patients dont le score BASDAI a augmenté dans le temps (mois) après la survenue d'un événement stressant aigu et inattendu.

BASDAI: Bx



 Période avec événement

 Période sans événement

$$\Delta \text{ BASDAI } 1 = B2 - B1$$

$$\Delta \text{ BASDAI } 2 = B3 - B2$$

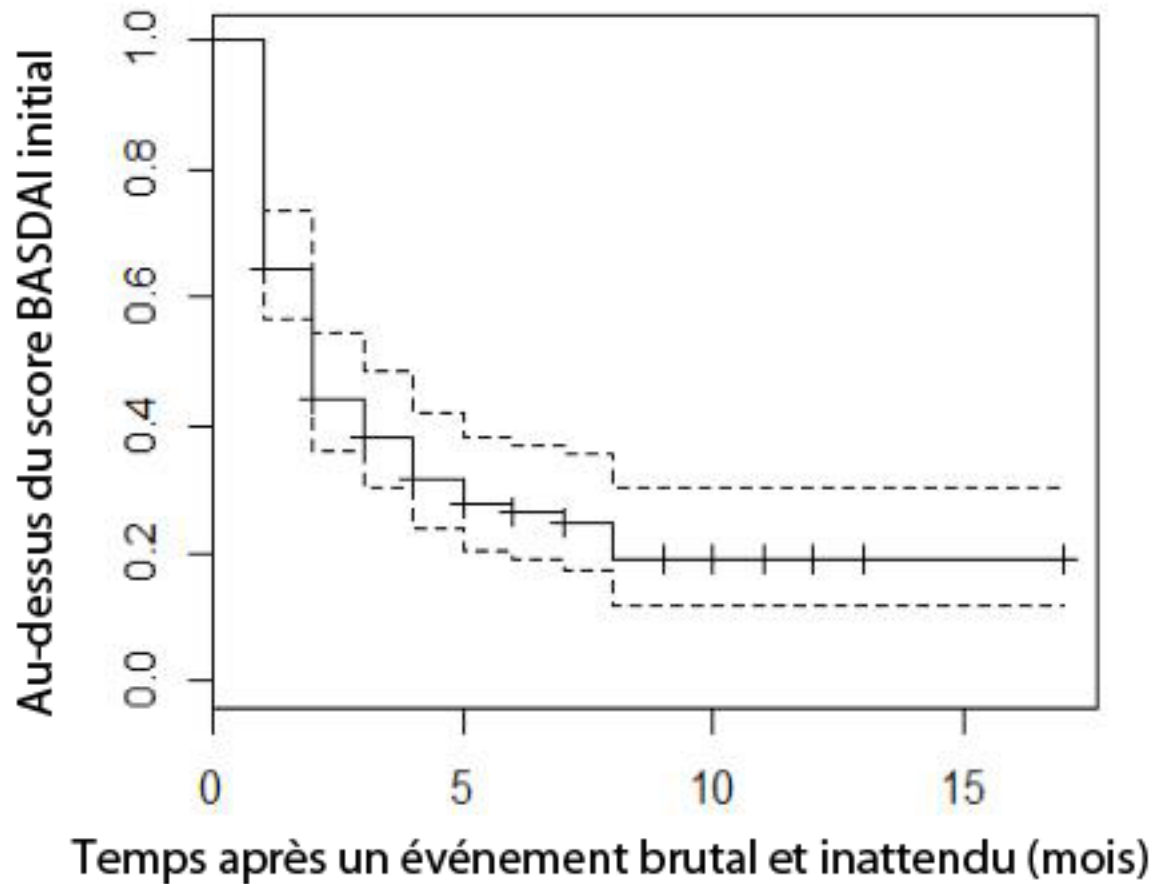


Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion selon leur participation à une précédente cohorte [6]

Caractéristiques	Tous (n = 272)	Groupe transféré (n = 166)	Nouveau groupe (n = 106)	p
Âge à l'inclusion en années, moyenne ± ET	48,0 ± 11,8	49,1 ± 11,1	46,2 ± 12,7	0,05
Pourcentage d'hommes, (%)	38,6	38,6	38,7	ns
IMC, moyenne ± ET	25,3 ± 5,1	25,5 ± 5,3	25,0 ± 4,6	ns
Âge à l'apparition en années, moyenne ± ET	25,6 ± 9,8	24,7 ± 9,9	26,9 ± 9,6	ns
Durée de la maladie en années, moyenne ± ET	22,4 ± 12,6	24,3 ± 11,7	19,4 ± 13,4	0,002
Positivité <i>HLA-B27</i> , %	78,5	81,7	73,3	ns
Manifestations axiales				
- Rachialgie inflammatoire, %	95,6	95,2	96,2	ns
- Sacro-iliite radiographique, %*	44,6	47,1	40,6	ns
Manifestations périphériques				
- Arthrite périphérique, %	34,3	35,8	32,1	ns
- Dactylite, %	18,1	20,0	15,2	ns
- Douleurs dans les talons, %	51,1	51,5	50,5	ns
Manifestations extra-articulaires				
- Uvéite, %	25,3	28,0	21,0	ns
- Psoriasis, %	28,3	29,1	26,9	ns
- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin, %	7,4	6,1	9,5	ns
Réponse aux critères de classification				
- New York, %	44,6	47,1	40,6	ns
- Amor, %	98,9	99,4	98,0	ns
- ASAS SpA axiale, %	83,6	86,1	79,8	ns
- ASAS SpA périphérique, %	10,9	10,4	11,9	ns
BASDAI (0-10), moyenne ± ET	4,23 ± 2,04	3,98 ± 1,97	4,62 ± 2,10	0,01
BASFI (0-100), moyenne ± ET	33,9 ± 24,5	32,8 ± 23,9	35,7 ± 25,4	ns
Traitement				
- AINS, %	43,8	39,8	50,0	ns
- Corticoïdes, %	5,9	7,2	3,8	ns
- DMARD, %	17,3	15,1	20,8	ns
- Traitement biologique, %	40,4	41,6	38,7	ns
HAD anxiété (0-21), moyenne ± ET	9,1 ± 4,1	8,8 ± 4,1	9,6 ± 4,2	ns
HAD dépression (0-21), moyenne ± ET	6,5 ± 3,9	6,3 ± 4,1	6,8 ± 3,5	ns
Fumeurs, %	22,8	21,1	25,5	ns
- Score de Fagerström (0-10), moyenne ± ET	2,4 ± 2,5	2,4 ± 2,6	2,4 ± 2,6	ns
Consommation d'alcool (occasionnelle ou régulière), %	72,8	72,9	72,6	ns
- Score CAGE (0-4), moyenne ± ET	0,3 ± 0,8	0,4 ± 0,8	0,3 ± 0,7	ns
Emploi, %	57,0	60,9	50,9	ns

Les manifestations enregistrées correspondent à celles présentes lors de l'examen ou consignées dans le dossier médical. ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; ASAS : *Assessment of SpondyloArthritis Society* ; BASDAI : indice *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity* ; BASFI : indice *Bath Ankylosing Spondylitis Functional* ; AINS : anti-inflammatoires non

stéroïdiens ; DMARD : traitement de fond antirhumatismal ; HAD : échelle *Hospital Anxiety and Depression* ; CAGE : questionnaire *Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener*

* Correspond à une sacro-iliite radiographique de grade \geq II bilatérale ou de grade III unilatérale

Tableau 2. Modifications du score BASDAI pendant les périodes avec et sans événement.

Types d'exposition	Nombre d'événements pendant les périodes de l'étude	Nombre de patients pour lesquels les événements se sont produits	ΔBASDAI moyenne des périodes sans événement (ET)	ΔBASDAI moyenne des périodes avec événements (ET)	Différence moyenne de la ΔBASDAI avec et sans événement (IC 95 %)	Valeur p*
Événements stressants brutaux et inattendus	169	107	-0,19 (1,13)	0,38 (1,08)	0,57 [0,29 ; 0,85]	< 0,001
<i>Note d'angoisse < 5</i>	38	31	-0,12 (1,09)	0,07 (1,11)	0,19 [-0,41 ; 0,79]	0,52
<i>Note d'angoisse ≥ 5</i>	131	87	-0,21 (1,14)	0,47 (1,06)	0,68 [0,36 ; 1,00]	< 0,001
<i>Note d'angoisse ≥ 7</i>	76	58	-0,16 (1,18)	0,53 (1,02)	0,69 [0,25 ; 1,13]	0,003
<i>Note d'angoisse ≥ 9</i>	22	21	-0,28 (1,34)	0,71 (0,94)	0,99 [0,17 ; 1,82]	0,020
Événements stressants	219	96	0,07 (1,33)	0,04 (1,29)	-0,03 [-0,32 ; 0,26]	0,86
<i>Problème financier</i>	125	78	0,12 (1,27)	0,04 (1,14)	-0,08 [-0,43 ; 0,26]	0,64
<i>Problème lié au travail</i>	56	35	-0,16 (1,60)	0,10 (1,34)	0,25 [-0,38 ; 0,89]	0,42
<i>Problème de couple</i>	153	84	-0,07 (1,23)	0,06 (1,18)	0,13 [-0,20 ; 0,46]	0,43
<i>Deuil</i>	116	82	-0,12 (1,16)	0,24 (1,30)	0,36 [-0,03 ; 0,75]	0,07
<i>Problème avec les enfants</i>	123	76	0,05 (1,40)	-0,18 (1,30)	-0,24 [-0,64 ; 0,17]	0,26
Vaccination (tous les vaccins)	116	77	-0,12 (1,14)	0,19 (1,22)	0,32 [-0,05 ; 0,68]	0,09
<i>Grippe</i>	104	66	-0,17 (1,16)	0,23 (1,13)	0,40 [0,02 ; 0,78]	0,04
<i>Autre</i>	24	23	0,08 (0,95)	-0,23 (1,38)	-0,31 [-1,11 ; 0,49]	0,43
Intervention chirurgicale	57	49	0,06 (1,25)	-0,05 (1,52)	-0,11 [-0,80 ; 0,58]	0,75
Forte exposition à la poussière	149	96	0,00 (1,14)	0,33 (1,20)	0,33 [0,01 ; 0,64]	0,04
Exposition à des poussières agricoles	68	43	-0,19 (0,88)	0,15 (1,01)	0,34 [-0,03 ; 0,72]	0,07
Exposition aux solvants	138	82	0,15 (1,13)	0,04 (1,12)	-0,11 [-0,40 ; 0,18]	0,47

* La valeur p corrigée pour la significativité statistique a été fixée à 0,003.

Tableau 3. Modifications du score BASFI pendant les périodes avec et sans événement.

Types d'exposition	Nombre d'événements pendant les périodes de l'étude	Nombre de patients pour lesquels les événements se sont produits	ΔBASFI moyenne des périodes sans événement (ET)	ΔBASFI moyenne des périodes avec événement (ET)	Différence moyenne de la ΔBASFI avec et sans événement (IC 95 %)	Valeur p*
Événements stressants brutaux et inattendus	169	107	3,85 (2,56)	4,12 (2,61)	0,27 [0,13 ; 0,41]	< 0,001
<i>Note d'angoisse < 5</i>	38	31	2,71 (1,85)	2,87 (1,81)	0,16 [-0,14 ; 0,46]	0,29
<i>Note d'angoisse ≥ 5</i>	131	87	4,19 (2,65)	4,48 (2,70)	0,30 [0,14 ; 0,46]	< 0,001
<i>Note d'angoisse ≥ 7</i>	76	58	4,59 (2,72)	5,04 (2,75)	0,44 [0,24 ; 0,65]	< 0,001
<i>Note d'angoisse ≥ 9</i>	22	21	4,90 (3,28)	5,55 (3,22)	0,66 [0,26 ; 1,06]	0,003
Événements stressants	219	96	3,97 (2,61)	3,98 (2,57)	0,02 [-0,11 ; 0,14]	0,81
<i>Problème financier</i>	125	78	3,85 (2,70)	3,79 (2,56)	-0,06 [-0,23 ; 0,11]	0,51
<i>Problème lié au travail</i>	56	35	3,39 (2,48)	3,31 (2,37)	-0,08 [-0,39 ; 0,22]	0,58
<i>Problème de couple</i>	153	84	3,13 (2,35)	3,21 (2,34)	0,08 [-0,05 ; 0,20]	0,24
<i>Deuil</i>	116	82	3,94 (2,29)	4,04 (2,34)	0,10 [-0,07 ; 0,27]	0,25
<i>Problème avec les enfants</i>	123	76	4,16 (2,64)	4,12 (2,73)	-0,04 [-0,19 ; 0,12]	0,62
Vaccination (tous les vaccins)	116	77	4,47 (2,62)	4,49 (2,59)	0,02 [-0,15 ; 0,19]	0,85
<i>Grippe</i>	104	66	4,65 (2,67)	4,70 (2,58)	0,05 [-0,14 ; 0,23]	0,62
<i>Autre</i>	24	23	3,25 (2,34)	2,93 (2,34)	-0,32 [-0,69 ; 0,04]	0,08
Intervention chirurgicale	57	49	4,24 (2,67)	4,53 (2,80)	0,29 [-0,02 ; 0,61]	0,07
Forte exposition à la poussière	149	96	3,59 (2,65)	3,85 (2,75)	0,26 [0,10 ; 0,42]	0,001
Exposition à des poussières agricoles	68	43	3,18 (2,71)	3,39 (2,81)	0,21 [0,00 ; 0,42]	0,05
Exposition aux solvants	138	82	3,70 (2,60)	3,72 (2,42)	0,02 [-0,16 ; 0,20]	0,83

* La valeur p corrigée pour la significativité statistique a été fixée à 0,003.