
RAPPORT D'ANALYSE DE L'ÉTUDE CAS-TÉMOINS PORTANT SUR L'EFFET DE LA CURE THERMALE À BALARUC-LES-BAINS DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE VEINEUSE CHRONIQUE, RÉSULTATS À UN AN

Pr Isabelle QUÉRÉ*

1 Analyse statistique

Le critère principal de jugement est l'évolution de la chromamétrie relevée en trois points : au niveau de la malléole, du tibia et à 6 cm de la malléole externe. Les autres critères étudiés (critères de jugements secondaires) sont l'évolution des signes cliniques de l'insuffisance veineuse, en particulier les signes fonctionnels (douleur) et les troubles trophiques tels l'ulcère de jambe ou la cicatrisation d'un ulcère de jambe. Enfin, l'impact de l'insuffisance veineuse sur la qualité de vie est étudié au moyen d'un auto-questionnaire de qualité de vie (le questionnaire CIVIQ) et de la mesure quantitative des douleurs qu'elle induit (échelle de type Échelle visuelle analogique – EVA) par chaque sujet.

À cette fin, les fréquences et pourcentages permettent de décrire la population et les principales variables qualitatives, les moyennes et écart-types, les variables quantitatives. Lorsque la distribution des variables quantitatives n'est pas normale, la médiane et les premiers et troisièmes quartiles sont préférés.

Afin d'observer les variations entre les deux groupes de patients, c'est-à-dire entre le groupe 1 (groupe cas) qui correspond aux patients réalisant une cure rhumatologique associée à une cure thermale phlébologique et le groupe 0 (groupe témoin) qui correspond aux patients n'ayant suivi qu'une cure rhumatologique, différentes comparaisons sont réalisées. Une première analyse permet de comparer les groupes à différents temps, en réalisant un test de Chi-2 (ou un test de Fisher) pour les variables qualitatives et une analyse de variance ou un test de Mann-Whitney et Wilcoxon pour les variables quantitatives.

Ensuite, une comparaison entre les résultats obtenus lors de l'inclusion et ceux obtenus lors de la dernière semaine de l'étude permet d'observer l'évolution globale des principaux critères dans les deux groupes. Pour cela des tests de kappa et de MacNemar ou des tests de Wilcoxon appariés sont effectués selon le type de variable.

Enfin, une analyse de variance en mesures répétées permet d'observer l'impact du temps en tenant compte du groupe sur les différents critères étudiés.

* Médecine interne et maladies vasculaires Hôpital Saint-Éloi, Montpellier, Courriel : i-quere@chu-montpellier.fr

L'analyse est réalisée en intention de traiter. Cela signifie que toute personne qui sort prématurément de l'étude (perdue de vue) est quand même étudiée et n'est pas exclue de l'étude. Les données manquantes correspondent à celles obtenues lors de la dernière visite effectuée par le sujet, quelque soit sa durée de participation. Le seuil de significativité est 0,05 (alpha = 5 %). Le logiciel utilisé pour l'analyse est SAS version 8.1 (SAS Institute Inc-USA).

2 Description de la population à l'inclusion

Un total de 80 patients a été inclus. Un patient a été ensuite exclu de l'étude car il n'a effectué que la visite d'inclusion (semaine S0). Le motif pour lequel le patient n'a pas poursuivi l'étude est économique. L'analyse ne porte donc que sur 79 patients.

De plus, 2 patients sont sortis précocement de l'étude, l'un à cause d'une intolérance cutanée à la cure et l'autre à cause d'une mycose. L'étude étant effectuée en intention de traiter, ces patients sont conservés lors de l'analyse.

Quatre écarts au protocole sont rapportés. Deux curistes ne se sont pas rendus à la visite J90 car ils étaient en déplacement en dehors de Montpellier et ne pouvaient donc pas se rendre à la visite de contrôle. Deux autres curistes ont modifié leur programme et ont bénéficié d'une cure de phlébologie initiale après randomisation. Tous ces patients ont été conservés pour l'analyse en intention de traiter.

2-1 Caractéristiques démographiques, groupes

Parmi les 79 sujets inclus, 49 sont de sexe féminin et 30 de sexe masculin. L'âge médian est de 69.0 (61.0 – 73.0) ans. Quarante et une personnes constituent le groupe des témoins (cure rhumatologique seule) et 38 celui des cas (cure rhumatologique associée à une cure thermale phlébologique).

Il n'existe pas de différence entre les groupes en ce qui concerne le sexe et l'âge (tableau 1).

	Témoin (n=41)	Cas (n=38)	p
Âge	69,50 (61 – 73)	68,50 (62 – 74)	0.88
Sexe			
féminin	25 (61 %)	24 (63 %)	
masculin	16 (39 %)	14 (37 %)	

Tableau 1. Description des cas et des témoins

2-2 Caractéristiques trophiques

Les caractéristiques cutanées et étiologiques initiales des patients sont présentées dans le tableau 2. Elles sont identiques entre les deux groupes à l'inclusion.

Selon la classification CEAP (Clinique, Étiologique, Anatomique, Physiopathologique), plus de la moitié des patients sont classés dans le groupe C4 (altération cutanée et/ou du tissu cellulaire sous-cutané liés à une maladie veineuse chronique). Ainsi, 54 % des témoins et 53 % des cas présentent une dermite ocre (classée C4a), et seulement deux cas (5 % des cas) une hypodermite scléreuse (C4b). Un seul patient présente une atrophie blanche (C4b).

Enfin, cinq patients ont une cicatrice d'ulcère de jambe (classification C5).

L'insuffisance veineuse chronique est consécutive à une maladie variqueuse primaire dans 81 % des cas et à un syndrome post-thrombotique dans 19 % des cas. Ces proportions sont similaires dans le groupe des cas et celui des témoins, soit respectivement 82 et 80 % de maladie variqueuse ($p=0.91$).

	Témoin (n=41)	Cas (n=38)	p
Dermite ocre (C4)			0.93
• Non	19 (46 %)	18 (47 %)	
• Oui	22 (54 %)	22 (53 %)	
Hypodermite scléreuse (C4)			0.23
• Non	41 (100 %)	36 (95 %)	
• Oui	0	2 (5%)	
Atrophie blanche (C4)			0.48
• Non	41 (100 %)	37 (97 %)	
• Oui	0	1 (3%)	
Cicatrice d'ulcère (C5)			0.19
• Non	40 (98 %)	34 (89 %)	
• Oui	1 (2 %)	4 (11 %)	

Tableau 2. Caractéristiques trophiques à l'inclusion (S0)

2-3 Caractéristiques fonctionnelles

À l'inclusion, le retentissement fonctionnel est similaire dans les deux groupes (tableau 3). Les patients présentent le plus souvent un syndrome des jambes lourdes de modéré à sévère (respectivement 89 et 95 % des patients).

La gêne à la marche est présente dans 26 % des cas et 37 % des témoins. Enfin, une authentique claudication veineuse est observée dans environ un quart des cas (respectivement 18 et 27 % des cas).

	Témoin (n=41)	Cas (n=38)	p
Syndrome des jambes lourdes			0.15
• Absente	6 (15 %)	1 (2 %)	
• Modérée	17 (41 %)	20 (53 %)	
• Sévère	18 (44 %)	17 (45 %)	
Gêne à la marche			0.33
• Non	26 (63 %)	28 (74 %)	
• Oui	15 (37 %)	10 (26 %)	
Claudication veineuse			0.37
• Non	30 (73 %)	31 (82 %)	
• Oui	11 (27 %)	7 (18 %)	
Évaluation de la douleur	5 (2 - 6)	5 (2,5 - 6)	0.73

Tableau 3. Retentissement fonctionnel à l'inclusion

L'impact socioprofessionnel est similaire dans les deux groupes, la majorité des patients ne portant pas de contention des membres inférieurs. La gêne douloureuse est importante (valeur médiane de 5 sur une échelle allant de 0 à 10) et similaire dans les deux groupes (tableau 4).

	Témoïn (n=41)	Cas (n=38)	p
Retentissement socioprofessionnel			0.12
• Aucun	5 (12 %)	1 (3 %)	
• Vie sans contention	33 (81 %)	29 (76 %)	
• Travail avec contention	3 (7 %)	7 (18 %)	
• Pas de travail possible	0	1 (3 %)	
Évaluation quantitative de la gêne douloureuse	5.0 (2.0 – 6.0)	5.0 (2.5 – 6.0)	0.73

Tableau 4. Retentissement socioprofessionnel et gêne douloureuse

2-4 Caractéristiques chromamétriques de la pigmentation cutanée

Les caractéristiques chromamétriques des patients à S0 (lors de l'inclusion) sont rapportées dans le tableau 5. Elles sont similaires dans les deux groupes.

	Témoïn (n=41)	Cas (n=38)	p
Malléole L	60,9 (58 – 63,6)	58,8 (45,2 – 55,4)	0.12
Malléole a	6,5 (4,8 – 7,9)	7,2 (2,7 – 5,6)	0.23
Malléole b	12,6 (11,9 – 13,3)	12,4 (9,0 – 11,3)	0.54
Tibiale antérieure L	58,5 (54,1 – 60,9)	59,4 (40,8 – 54,8)	0.34
Tibiale antérieure a	8,4 (6,9 – 10,5)	7,7 (4,1 – 6,5)	0.17
Tibiale antérieure b	13,4 (12,2 – 14,3)	12,9 (8,3 – 11,5)	0.85
6 cm au-dessus de la malléole L	56,2 (54,4 – 59,5)	56,2 (48,1 – 52,2)	0.36
6 cm au-dessus de la malléole a	7,5 (6,2 – 8,6)	7,4 (3,4 – 6,5)	0.67
6 cm au-dessus de la malléole b	12,2 (10,8 – 12,5)	11,7 (7,5 – 10,3)	0.72

Tableau 5. Caractéristiques chromamétriques de la pigmentation cutanée à l'inclusion

2-5 Qualité de vie des patients

La qualité de vie des patients, évaluée par le questionnaire CIVIQ, est similaire dans les deux groupes lors de l'inclusion. Les différents modules et le score total sont rapportés dans le tableau 6.

Les modules sont des index exprimés en pourcentage. Plus le pourcentage est élevé, plus le retentissement sur la qualité de vie est important. Le score total est coté de 0 (absence de retentissement) à 100 (retentissement majeur).

La difficulté de mise en place du protocole a introduit un biais car les premiers patients n'ont pas rempli de questionnaire de qualité de vie. Les analyses comparant la qualité de vie à l'état basal (lors de l'inclusion) à celle observée à différents temps se limitent aux patients ayant répondu lors de l'inclusion.

	Témoin (n=41)	Cas (n=38)	p
Douleur	50 (37.5 – 62.5)	46.9 (37.5 – 62.5)	0.67
Social	41.7 (25 – 58.3)	41.7 (33.3 – 58.3)	0.56
Physique	56.3 (25 – 75)	37.5 (25 – 62.5)	0.41
Psychique	40.6 (12.5 – 65.6)	37.5 (15.6 – 53.1)	0.72
Score total	55.5 (37 – 66)	49.5 (42 – 62)	0.68

Tableau 6. Qualité de vie des patients à l'inclusion

3 Analyse des résultats : effets des cures et du temps

L'analyse est réalisée en intention de traiter. Les durées de participations sont similaires dans les deux groupes (cas et témoins). Par exemple, pour l'évaluation de la douleur, elle est de 52 (49 – 52) semaines, soit une durée moyenne de 46.8 ± 11.2 semaines pour les cas et 48.9 ± 7.4 pour les témoins.

3-1 Évolution de la trophicité

Il n'existe pas de différence entre le groupe des cas et celui des témoins lors de l'évaluation finale (52^{ème} semaine) (tableau 7). De plus, il n'y a pas d'évolution des symptômes entre la visite d'inclusion et la visite de fin d'étude.

	Témoin (n=41)	Cas (n=38)	p	Évolution (Kappa)
Dermite ocre (C4)			0.93	1
• Non	19 (46 %)	18 (47 %)		
• Oui	22 (54 %)	22 (53 %)		
Hypodermite scléreuse (C4)			0.23	1
• Non	41 (100 %)	36 (95 %)		
• Oui	0	2 (5%)		
Atrophie blanche (C4)			0.48	1
• Non	41 (100 %)	37 (97 %)		
• Oui	0	1 (3%)		
Cicatrice d'ulcère (C5)			0.19	1
• Non	40 (98 %)	34 (89 %)		
• Oui	1 (2 %)	4 (11 %)		

Tableau 7. Caractéristiques trophiques à la fin de l'étude – Évolution de la trophicité

3-2 Évolution des caractéristiques fonctionnelles

Les principales caractéristiques fonctionnelles sont rapportées dans le tableau 8. Les cas ont une réduction des symptômes à la fin de l'étude, ce qui n'est pas observé pour les témoins. La gêne à la marche n'est présente que chez 11 % des cas, contre 26 % lors de l'inclusion (figure 1). La proportion de personnes sans syndrome des jambes lourdes passe de 2 % à 34 % (figure 2) ; et celle des personnes présentant une claudication veineuse de 18 % à 8 % (figure 3).

	Témoin (n=41)	Cas (n=38)	p
Syndrome des jambes lourdes			0.04
• Absente	5 (15 %)	13 (34 %)	
• Modérée	17 (41 %)	15 (39 %)	
• Sévère	19 (44 %)	10 (27 %)	
Gêne à la marche			< 0.01
• Non	26 (63 %)	34 (89 %)	
• Oui	15 (37 %)	4 (11 %)	
Claudication veineuse			0.03
• Non	30 (73 %)	35 (92 %)	
• Oui	11 (27 %)	3 (8 %)	

Tableau 8. Caractéristiques fonctionnelles à la fin de l'étude

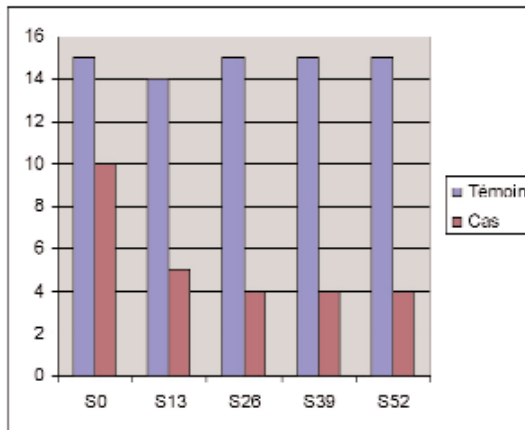


Figure 1. Évolution de la gêne à la marche (nombre de sujets en fonction du temps)

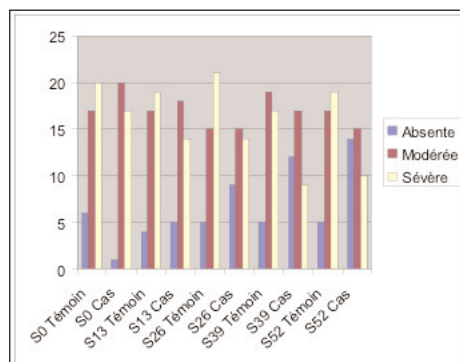


Figure 2. Évolution du syndrome des jambes lourdes (nombre de sujets en fonction du temps)

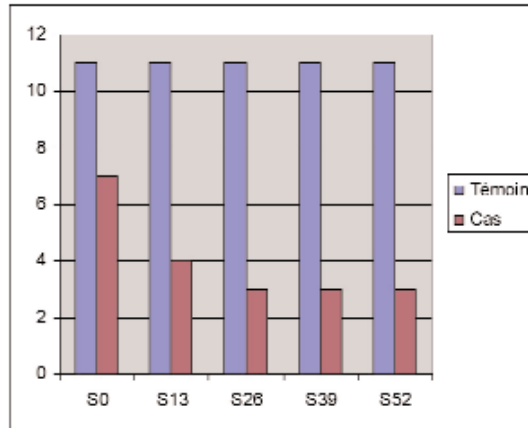


Figure 3. Évolution des claudications veineuses (nombre de sujets en fonction du temps)

L'analyse temporelle retrouve ces informations. Toutefois, les patients présentent les mêmes symptômes dans plus de 70 % des cas (tableau 9).

	Pas de changement	Kappa	Test Symétrie
Syndrome des jambes lourdes	72.1 %	0.55 (0.40 – 0.70)	0.03
Gêne à la marche	82.3 %	0.62 (0.44 – 0.81)	0.49
Claudication veineuse	87.3 %	0.61 (0.39 – 0.83)	0.21

Tableau 9. Évolution des caractéristiques fonctionnelles

3-3 Évaluation de la douleur

L'intensité douloureuse induite par l'insuffisance veineuse chronique est moins importante à la fin de l'étude dans le groupe des cas (1.5 [0.5 – 5.2]) que dans celui des témoins (5.5 [2.0 – 8.0] ; $p=0.008$). Cette différence n'existait pas lors de l'inclusion (0.73).

L'analyse de variance en mesures répétées permet d'observer une évolution de la douleur en fonction du temps (test Wilks'Lambda, $p=0.009$) associée à un effet groupe (test Wilks'Lambda, $p=0.04$). Alors que dans le groupe témoin, l'intensité douloureuse n'évolue pas, elle diminue en moyenne de 50 % dans le groupe cas (figure 4). Cette diminution s'observe dès les premières semaines de traitement et est maintenue entre la 26^{ème} et la 52^{ème} semaine de suivi.

3-4 Évolution des caractéristiques chromamétriques

Aucune différence ne peut être observée en fin d'étude entre les deux groupes en ce qui concerne les caractéristiques chromamétriques malléolaires, tibiales antérieures et à 6 cm au-dessus de la malléole externe (tableau 10).

Dans les premières semaines, la chromamétrie malléolaire diminue de façon similaire dans les deux groupes (effet temps : $p<0.001$; effet groupe : $p=0.64$) (figure 5).

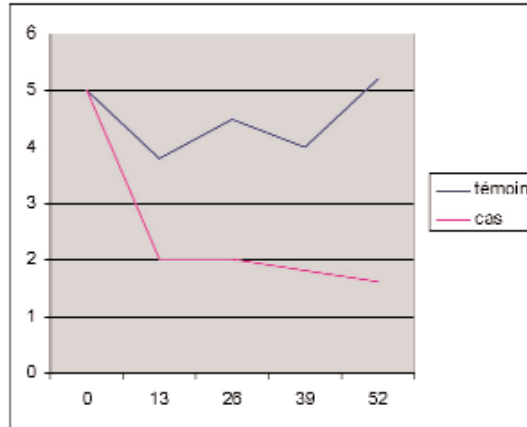


Figure 4. Évolution de l'intensité douloureuse mesurée par l'EVA (valeurs médianes) en fonction du temps en semaines

	Témoin (n=41)	Cas (n=38)	p
Malléole L	59,9 (55,4 – 62,4)	57,4 (53,1 – 61,3)	0.22
Malléole a	6,9 (6,2 – 8,3)	7,4 (6,1 – 8,7)	0.44
Malléole b	12,1 (10,8 – 13,2)	12,1 (10,3 – 13,1)	0.56
Tibiale antérieure L	58,1 (54,2 – 60,6)	59,9 (52,8 – 63,2)	0.22
Tibiale antérieure a	7,8 (6,4 – 8,9)	7,3 (5,5 – 8,5)	0.20
Tibiale antérieure b	13,2 (11,9 – 14,1)	12,8 (11,4 – 14,3)	0.56
6 cm au-dessus de la malléole L	57 (55,3 – 60,4)	56,4 (53,3 – 60,1)	0.34
6 cm au-dessus de la malléole a	6,6 (5,6 – 7,9)	7,3 (6,4 – 8)	0.20
6 cm au-dessus de la malléole b	11,9 (11,2 – 13,1)	12,8 (11,1 – 13,4)	0.24

Tableau 10. Caractéristiques chromamétriques à la fin de l'étude

Cependant au bout de 52 semaines, les valeurs se rapprochent de celles initiales (comparaison entre S0 et S52, analyse de variance en mesures répétées, $p=0.32$).

L'évolution de la chromamétrie tibiale est similaire à celle de la chromamétrie malléolaire (effet temps : $p<0.001$; effet groupe $p=0.32$) (figure 6).

Enfin, les résultats sont similaires aux précédents pour la chromamétrie 6 cm au-dessus de la malléole externe (figure 7). La chromamétrie tend même à augmenter dans le groupe des témoins (effet temps entre le début de l'étude et la dernière semaine : $p=0.02$).

3-5 Évolution de la qualité de vie des patients

La qualité de vie est similaire dans les deux groupes à la fin de l'étude (tableau 11). Toutefois, la qualité de vie rapportée par le module "douleur" tend à être meilleure dans le groupe des cas ($p=0.07$).

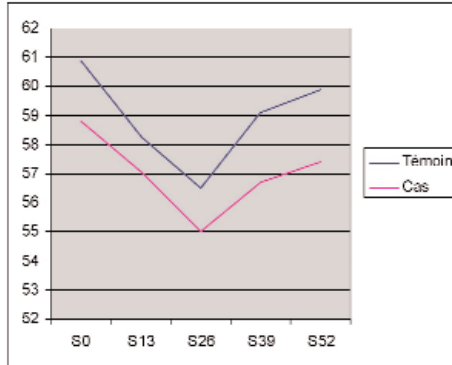


Figure 5. Évolution de la chromamétrie malléolaire (valeurs médianes)

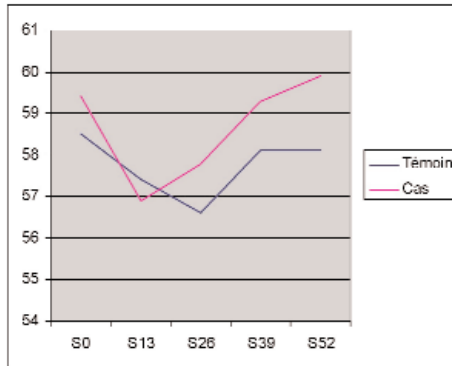


Figure 6. Évolution de la chromamétrie tibiale (valeurs médianes)

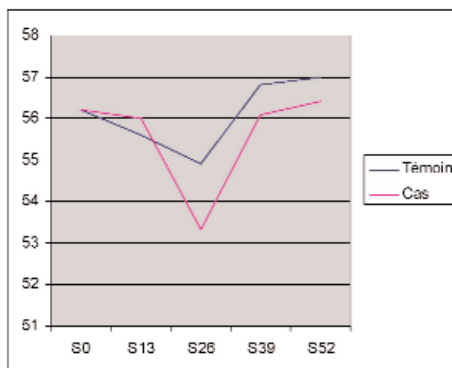


Figure 7. Évolution de la chromamétrie 6 cm au-dessus de la malléole externe (valeurs médianes)

	Témoïn (n=40)	Cas (n=38)	p
Douleur	50 (37.5 – 68.8)	37.5 (18.8 – 56.3)	0.07
Social	37.5 (16.7 – 50)	25 (16.7 – 41.7)	0.22
Physique	56.3 (40.6 - 75)	43.8 (12.5 – 68.8)	0.13
Psychique	34.4 (14.1 – 57.8)	28.1 (3.1 – 43.8)	0.17
Score total	52.5 (41 – 66)	43 (31 – 57)	0.11

Tableau 11. Qualité de vie des patients à la fin de l'étude

L'analyse de variance en mesures répétées ne met pas en évidence d'évolution de la qualité de vie en fonction du temps (tableau 12 et figures 8 à 12). Une forte tendance est cependant observée pour le domaine social.

	Témoïn (n=40)	Cas (n=38)	p
Douleur	50 (37.5 – 68.8)	37.5 (18.8 – 56.3)	0.07
Social	37.5 (16.7 – 50)	25 (16.7 – 41.7)	0.22
Physique	56.3 (40.6 - 75)	43.8 (12.5 – 68.8)	0.13
Psychique	34.4 (14.1 – 57.8)	28.1 (3.1 – 43.8)	0.17
Score total	52.5 (41 – 66)	43 (31 – 57)	0.11

Tableau 12. Effet du temps et du groupe sur la qualité de vie

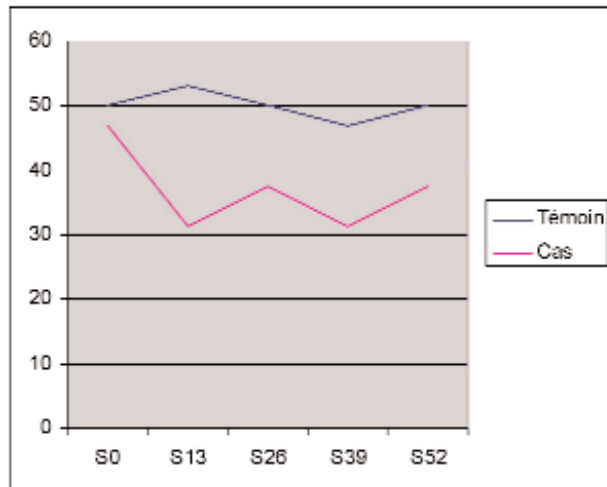


Figure 8. Évolution du domaine douleur (valeurs médianes)

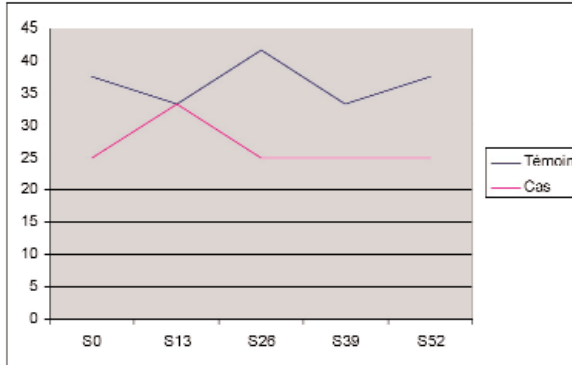


Figure 9. Évolution du domaine *social* (valeurs médianes)

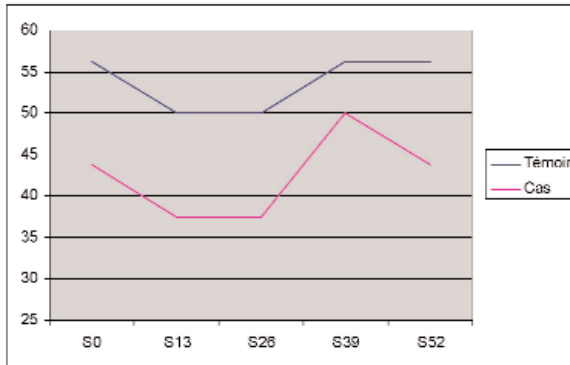


Figure 10. Évolution du domaine *physique* (valeurs médianes)

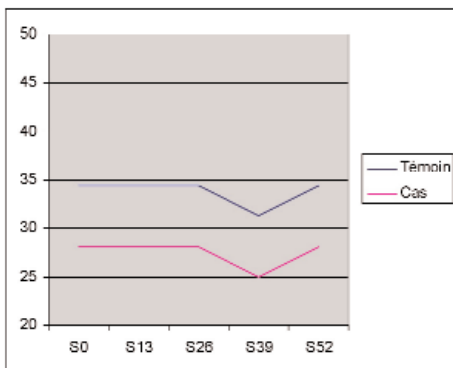


Figure 11. Évolution du domaine *psychique* (valeurs médianes)

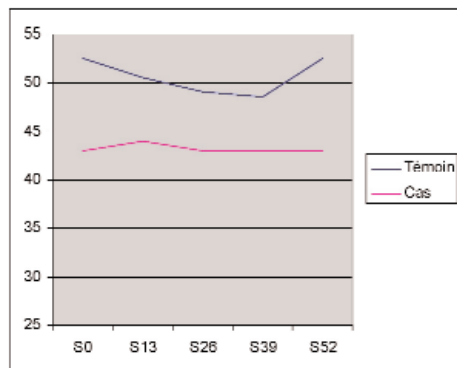


Figure 12. Évolution du score total (valeurs médianes)

4 Conclusion

4.1 Critère de jugement principal : mesure chromamétrique de la pigmentation cutanée

À l'inclusion, les mesures de la pigmentation cutanée par l'intermédiaire des mesures chromamétriques malléolaires, tibiales et à 6 cm au-dessus de la malléole externe, effectuées à différents temps, sont similaires dans les deux groupes. Ensuite, l'évolution au cours du temps est identique. Après une amélioration de la pigmentation cutanée, un retour aux niveaux initiaux est observé.

L'hypothèse de départ qui considérait une aggravation de 15 % de la pigmentation cutanée dans le groupe témoins, c'est-à-dire des patients ne suivant qu'une cure rhumatologique, et aggravation de seulement 5 % dans le groupe cas, c'est-à-dire des patients suivant une cure rhumatologique associée à une cure thermale phlébologique, ne peut être confirmée. On constate une diminution de la pigmentation cutanée parallèle dans les deux groupes pendant les six premiers mois (- 9.3 %) puis une augmentation sans atteindre tout à fait le niveau initial (figure 5). Cet effet est indépendant du type de cure. Les qualités de l'eau ou l'effet "éducation du patient" pourraient rendre compte de cet effet.

4.2 Caractéristiques trophiques

Les proportions de dermites ocres, d'hypodermes scléreuses, d'atrophies blanches et de cicatrices d'ulcères sont identiques entre le début et la fin de l'étude. Il n'y a pas d'évolution des caractéristiques trophiques des jambes des cas et des témoins (absence de modification d'état).

4.3 Retentissement fonctionnel de l'insuffisance veineuse chronique

Le retentissement fonctionnel est significativement amélioré dans le groupe des cas (cure rhumatologique associée à une cure thermale phlébologique). La proportion de personnes souffrant d'un syndrome des jambes lourdes est réduite (diminution de 15 %), comme celles de personnes présentant une gêne à la marche (moins 32 %) ou une claudication veineuse (moins 10 %). De plus, dans ce même groupe, l'intensité douloureuse est réduite de 50 %. Dans le groupe des témoins, aucune évolution n'est notée.

4.4 Retentissement sur l'échelle de qualité de vie

La qualité de vie rapportée par le module "douleur" tend à être meilleure ($p=0.07$) dans le groupe des cas. Il s'y associe une forte tendance pour le domaine social surtout à partir de la 26^{ème} semaine. Ces données sont concordantes avec les résultats sur l'évaluation de la douleur et de la gêne fonctionnelle de l'insuffisance veineuse.

Toutefois, l'impact de cette évolution sur la qualité de vie est faible, le score total de qualité de vie n'ayant pas évolué. On observe de meilleurs scores de qualité de vie chez les cas que chez les témoins sans que ces valeurs n'atteignent le seuil de significativité statistique retenu. Le défaut de renseignement initial qui concerne les premiers patients peut rendre compte de ce manque de puissance statistique.

Discussion lors de la présentation de ce travail aux Journées 2008

Patrice Queneau : J'ai eu à défendre votre dossier à l'Académie de médecine, le problème étant que votre critère principal ne sort pas. Est-il habituel de prendre comme critère principal la chromamétrie ?

Hugues Desfour : On a été déçu, bien sûr. On a pensé utiliser les critères de jugement fonctionnels mais on a préféré le protocole de Patrick Carpentier qui utilise ce critère objectif.

X : J'aurais aimé savoir quels sont les quatre soins que vous avez mis en œuvre en phlébologie. Était-il judicieux de prendre comme groupe témoin des patients en rhumatologie car la balnéologie améliore en elle-même la circulation sanguine ?

HD : Pour des facilités de recrutement, nous avons utilisé notre fichier de curistes. Cette étude a été faite il y a quatre ans comparant une cure rhumatologie + phlébologie à une cure rhumatologie seule. Aucun n'était naïf. Nous n'avions pas la notion, à cette époque, que les petites annonces marchaient aussi bien en matière de recrutement.

Les quatre soins sont le parcours de marche, pulvérisations sur les membres, hydrobains et aérobains.

X : Aucun de ces soins n'étaient dans la partie rhumatologique ?

HD : Les patients en rhumatologie n'avaient aucun de ces soins ; les autres avaient 8 soins, 4 en phlébologie et 4 en rhumatologie.

X : On a l'impression que les patients sont améliorés.

Romain Forestier : Il y a une différence entre cette étude et celle de Patrick Carpentier où le groupe témoin ne recevait pas de soins. Ici les rhumatisants sont aussi améliorés sur le plan vasculaire et donc la chromamétrie ne montre pas de différence entre vos deux groupes. Votre étude démontre l'efficacité de la crénothérapie mais c'est le groupe témoin qui a été mal choisi...

