
ÉTUDES CLINIQUES RÉALISÉES EN MILIEU THERMAL DANS LE CADRE DES PRESCRIPTIONS LÉGALES “CRITÈRES 2016 - RÉVISION 2020”*

BRUNO FALISSARD, Christian-FRANÇOIS ROQUES-LATRILLE
Au nom d’un groupe de travail de la commission XII**

Résumé

Les personnes pétitionnant pour l’ouverture d’un établissement thermal, l’obtention d’une nouvelle orientation thérapeutique, l’utilisation d’une nouvelle source, nouvelle eau, nouveau soin doivent recueillir l’avis de l’Académie nationale de médecine. Ils devront à l’avenir produire les types d’étude ci-après mentionnés. Les études par analogie établissent l’utilisation d’eaux minérales similaires pour des objectifs et des résultats comparables. L’étude qualitative établira la manière dont les soins sont délivrés par les personnels et reçus par les patients. Quant à l’étude clinique elle devra apporter la preuve d’une efficacité thérapeutique cliniquement probante. Dans tous les cas cette dernière étude devra aboutir à une comparaison valide du traitement traité. Cette comparaison pourra se faire avec des données existantes, en particulier d’essais contrôlés randomisés considérés comme une référence robuste. La comparaison devra se faire sur les données individuelles et non sur des agrégats de données. Les techniques de “Match Adjusted Individual Comparison” (MAIC) sont appropriées. Quant les données permettant ce type de comparaison ne sont pas disponibles, l’essai contrôlé randomisé est la règle cependant les techniques bayésiennes d’essai clinique, qui apportent des données valables à partir d’un nombre limité de patients peuvent être envisagées. Par ailleurs toutes les règles scientifiques et éthiques de l’investigation clinique doivent être respectées.

Mots-clés : thermalisme, eau minérale naturelle, évaluation clinique, établissement thermal

* Cet article a fait l’objet d’une première publication dans le *Bulletin de l’Académie de Médecine* sous le copyright suivant : © 2021 l’Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved. Ne pas utiliser, pour la citation, la référence de l’article mais celle de sa première parution : *Bull Acad Natl Med* 205 (2021) 327-330, <https://doi.org/10.1016/j.banm.2021.02.005> ».

** B. Falissard, P. Queneau, D. Lecomte, Y. Toutitou, J-P. Nicolas, J-M. Bourre, J-P. Olié, R. Trèves, Y. Levi, C-F. Roques-Latrille, G. Bréart.

Abstract

Clinical studies carried out in spa medicine environment within the framework of legal regulations "2016 criteria - 2020 revision"

People petitioning for the opening of a spa care facility, obtaining a new therapeutic orientation, the use of a new spring, a new natural mineral water or a new treatment have to obtain the opinion of the National Academy of Medicine. They will have to produce the following types of study. Analogic studies will establish the use of similar mineral waters for comparable purposes and results. The qualitative study will show the way in which care is delivered by staff and received by patients. As for the clinical study, it must provide proof of clinically convincing therapeutic efficacy. In all cases, this last study should lead to a valid comparison of the implemented treatment. This comparison can be made with existing data, in particular randomized controlled trials considered to be a robust reference. The comparison should be made on individual data and not on aggregates of data. Match Adjusted Individual Comparison (MAIC) techniques are appropriate. Where data allowing this type of comparison are not available, randomized controlled trials are the rule however Bayesian clinical trial techniques, which provide valid data from a limited number of patients, can be considered. Furthermore, all scientific and ethical rules of clinical investigation must be observed.

Key words : spa therapy, natural mineral water, clinical assessment, spa care facility

Introduction – exposé des motifs

Depuis sa création en 1820, l'Académie nationale de médecine a pour charge d'établir le bénéfice pour la santé des eaux minérales naturelles utilisées dans les établissements thermaux ou mises en bouteille avec revendication d'un effet thérapeutique avéré. Les ordonnances royales des 24 décembre 1820 et du 18 juin 1823 stipulent qu'elle doit être consultée sur les eaux minérales. Des textes successifs ont précisé les domaines d'intervention de l'Académie. En particulier :

- i) Le décret 57-404 du 28 mars 1957 listait les domaines d'intervention suivants : nouvelle source, transport à distance, modifications dans le captage, périmètre de protection, l'exploitation, l'utilisation, les variations constatées dans la composition de l'eau ;
- ii) le décret 2003- 462 du 21 mai 2003 y ajoutait la déclaration d'utilité publique ;
- iii) le décret 2007-49 du 12 janvier 2007 précisait les conditions de constitution du dossier médical par le pétitionnaire et de sa transmission par le préfet. Il mentionnait également qu'en cas de révision de l'autorisation d'exploiter, l'avis de l'Académie n'est pas requis si les caractéristiques de l'eau minérale sont inchangées par rapport à l'autorisation d'exploiter en vigueur ;
- iiii) le décret 2010-344 du 31 mars 2010 identifiait le rôle du directeur de l'Agence régionale de santé.

Ainsi, les demandes d'avis sont sollicitées par la Direction générale de la santé (DGS) [Ministère des Affaires sociales et de la santé] dans le cadre d'une saisine légale, aux

termes de l'Article R1322-7 du code de la Santé publique modifié par le Décret n°2010-344 du 31 mars 2010 - art. 39. "Lorsqu'il est projeté d'utiliser l'eau à des fins thérapeutiques dans un établissement thermal ou lorsque le demandeur souhaite faire état d'effets favorables à la santé d'une eau destinée au conditionnement ou à la distribution en buvette publique... Le préfet transmet un exemplaire de la demande au ministre chargé de la santé qui saisit pour avis l'Académie nationale de médecine".

Ces études peuvent donc concerner principalement :

- l'obtention d'une nouvelle orientation thérapeutique,
- la validation de la qualité d'eau minérale naturelle utilisée en établissement thermal ou en boisson faisant alors état d'un bénéfice pour la santé (nouvelle source),
- la validation de nouvelles techniques hydrothermales (non référencées jusque-là au répertoire des actes thermaux),
- l'ouverture, ou la réouverture, d'un établissement thermal après 5 ans de fermeture,..

Les études qui doivent être transmises à l'Académie sont précisées par l'arrêté du 5 mars 2007 (*JO* du 27 mars 2007) qui précise dans son annexe IIB :

"Eau et produits dérivés à des fins thérapeutiques dans un établissement thermal :

- 1° une étude par analogie avec l'eau déjà reconnue comme eau minérale naturelle et dont l'agent thermal présente des caractéristiques voisines ou est utilisée dans l'orientation thérapeutique envisagée de la station thermale faisant l'objet de la demande d'autorisation.
- 2° des études cliniques conduites dans le respect des dispositions relatives aux recherches biomédicales mentionnées aux articles L. 1121-1 et suivantes du code de la Santé publique.

Eau destinée à être conditionnée, ou distribuée en buvette publique, lorsque le demandeur souhaite faire état de propriétés favorables à la santé : la nature des études auxquelles il doit être procédé, selon des méthodes scientifiquement reconnues, doit être adaptée aux caractéristiques propres de l'eau minérale naturelle et à ses effets sur l'organisme humain, tels que la diurèse, le fonctionnement gastrique ou intestinal, la compensation des carences en substances minérales".[1]

L'examen des demandes concernant les eaux minérales naturelles et le thermalisme a toujours constitué une activité significative de l'Académie. Sur les cinquante dernières années plus de trois cents dossiers ont ainsi été examinés dont 70 % ont bénéficié d'un avis favorable. Ces autorisations ne sont pas sans conséquences sur le plan médical comme économique. Depuis 1979 quatre établissements thermaux ont été créés *de novo* et trois autres ont été rouverts le plus souvent après des décennies de fermeture. En 2019 ils ont traité 54 349 curistes en 978 282 jours de soins, soit environ 10 % de l'activité thermale (informations communiquées par le Conseil national des établissements thermaux – année 2019). De la même manière l'obtention d'une nouvelle orientation est cruciale dans l'activité d'un établissement thermal. Ce terme n'apparaît qu'à partir de 2007 dans les archives de l'Académie alors que la Sécurité sociale l'utilise depuis le début des années 1970. On peut donc penser que des nouvelles orientations ont été accordées dans le cadre d'une modification de l'autorisation d'exploiter qui correspond,

en pratique, à plusieurs possibilités concrètes. Néanmoins si l'on considère les demandes depuis 2007, elles concernent huit établissements thermaux. Six visaient l'obtention de l'orientation de rhumatologie et deux celle de phlébologie. En 2019, dans les six établissements qui avaient pu mettre en œuvre leur nouvelle orientation, cette dernière était à l'origine de 38 094 cures supplémentaires soit 685 692 jours de soins (informations communiquées par le Conseil national des établissements thermaux – année 2019).

Les exigences méthodologiques

Ces importantes autorisations ont été accordées jusqu'en 1985 sur la base d'analogie avec des eaux exploitées ; à partir de 1985 les pétitionnaires ont produit des études cliniques de faible niveau de preuve en raison, essentiellement, de l'agrégation dans beaucoup de cas de nosologies inhomogènes, de la faiblesse des effectifs, de l'absence habituelle de comparateur. La création de l'Association française pour la recherche thermale en 2004 a généré un mouvement important d'études, principalement des essais cliniques avec comparateur et tirage au sort, obéissant aux règles scientifiques de l'évaluation des interventions complexes [2-5]. Les contraintes de ces essais sont importantes mais surmontables en milieu thermal [6]. Dès 2006 l'Académie proposa des critères destinés à assurer aux études un respect élémentaire des contraintes éthiques, scientifiques et d'indépendance à respecter [7]. En 2016 on avait pu observer que le niveau de preuves des études produites s'était accru. Les nouveaux critères édictés cernaient de manière plus approfondie les règles scientifiques sans pour autant rendre opposable l'obligation d'une comparaison [8]. Les évolutions méthodologiques [9-10] comme les exigences des académiciens soulignent les perspectives nouvelles d'ouvrir la voie à des études de méthodologie apportant un niveau de preuves de meilleure qualité tout en restant dans une faisabilité technique et une soutenabilité économique acceptable pour les pétitionnaires.

Critères proposés

Le présent document précise les critères méthodologiques révisés [8] auxquels doivent répondre les études cliniques conduites dans le respect des dispositions relatives aux recherches biomédicales. En particulier, l'étude doit respecter les critères de rigueur des essais cliniques, qu'il s'agisse d'essais randomisés ou d'études de cohortes. Le dossier doit comporter au moins une étude clinique prospective.

- 1° Le traitement thermal proposé doit être défini avec précision (caractéristiques des soignants, de toutes les composantes des soins réalisés, compositions chimique et biochimique des eaux ou boues utilisées, etc.).
- 2° Le traitement thermal proposé doit être mis en perspective avec des traitements analogues (par exemple même type d'eau) ayant déjà fait la preuve de leur efficacité (étude par analogie).
- 3° Un système de recueil systématique d'effets indésirables doit être mis en place. Intégré à l'étude clinique prospective dans un premier temps (via un enquêteur indé-

pendant de l'établissement), puis par questionnaire systématique adressé au domicile du patient une fois l'autorisation donnée. On rappelle la préconisation déjà effectuée par l'Académie de mise en place d'une procédure de vigilance thermique.

- 4° Le soin thermal étant un soin complexe et systémique, une étude qualitative doit être réalisée selon les règles scientifiques en vigueur, afin de recueillir le vécu des patients en rapport avec chacune des composantes de ce soin. Cette étude peut être réalisée sur un faible nombre de patients
- 5° Une étude clinique prospective comparative doit être réalisée.
- Sur le plan méthodologique, l'étude doit respecter les critères de rigueur des essais cliniques, qu'il s'agisse d'essais randomisés ou d'études de cohortes.
 - L'étude doit porter sur une affection spécifique : les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être précisés.
 - Les traitements proposés dans chacun des groupes de l'étude doivent être définis avec précision.
 - L'insu du patient n'est pas exigé, en revanche celui de l'évaluateur, qu'il s'agisse de l'examen clinique du patient ou d'un jugement sur dossier avec questionnaire, doit être appliqué.
 - Critères de jugement
 - Le critère de jugement principal clinique doit être clairement formulé à échéance de 6 mois. Si un autre délai devait être pris en considération, il devra être argumenté.
 - Le critère de jugement principal doit être quantifiable.
 - Des critères de jugement secondaires peuvent être prévus par le protocole.
 - Le recours à des critères médico-économiques (consommation de biens de santé, absentéisme, maintien dans des rôles sociaux...) est pertinent.
 - Design de l'étude
 - Si un traitement thermal analogue au traitement proposé a déjà été comparé dans la même indication à un comparateur pertinent à l'aide d'une étude randomisée, alors une comparaison indirecte à l'aide d'une MAIC (Matched Adjusted Indirect Comparison) [9] pourra être proposée. Cette comparaison indirecte permet de limiter le recueil de données à une simple cohorte de patients bénéficiant du traitement thermal à évaluer. Dans la mesure du possible cette MAIC devra bénéficier des données individuelles de l'essai randomisé de référence. L'Académie encourage l'utilisation des données déjà acquises à l'occasion des études préalablement réalisées, notamment en France.
 - Dans le cas contraire une étude randomisée contrôlée devra être réalisée. Dans un tel contexte, une approche inférentielle bayésienne avec distribution a priori informative (ou non) peut être envisagée en fonction du contexte de l'étude [10].
 - Les effectifs de patients doivent être déterminés en fonction de la méthodologie et des résultats attendus.

- Le protocole doit avoir été élaboré avec le concours d'un comité scientifique indépendant des établissements thermaux et comprenant au moins :
 - Un expert universitaire de la pathologie concernée,
 - Un expert méthodologiste appartenant à une structure universitaire ou autre structure publique de recherche,
 - Un médecin thermal exerçant ou ayant exercé dans le domaine de la pathologie concernée,
 - Les membres du comité scientifique et de l'équipe d'investigation devront produire une déclaration de leurs liens d'intérêts.
- La mise en œuvre de l'étude doit être effectuée conformément à la réglementation en vigueur (CPP, CNIL, enregistrement, etc.)
- L'étude doit être réalisée par des investigateurs identifiés et par des opérateurs de recherche clinique (chef de projet, assistant de recherche clinique...) indépendants des établissements thermaux.

Les critères adoptés deviennent opposables dès leur publication sur le site de l'Académie.

Références

1. Queneau P, Nicolas JP, Trèves R, Roques CF. *Rôle de l'Académie nationale de médecine*. In : Queneau P et Roques CF Ed, médecine thermale données scientifiques. Paris: John Libbey; 2018:49-56.
2. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schultz KF, Ravaud P, for the CONSORT Group. Extending the CONSORT statement to randomized trials of non-pharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008;148:295- 309.
3. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schultz KF, Ravaud P, for the CONSORT Group. Methods and processes of the CONSORT Group: example of an extension for trials assessing nonpharmacologic treatments. *Ann Intern Med* 2008;148:W60-6.
4. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med* 2010;152:726-32.
5. Boutron I, Ravaud P, Moher D ed. *Randomized Clinical Trials of Nonpharmacological Treatments*. Boca Raton (Florida) : Chapman & Hall-CRC *Biostatistics Series* 46; 2012.
6. Roques CF, Funck-Brentano C. *Évaluation clinique de la médecine thermale*. In : Queneau P et Roques CF Ed, médecine thermale données scientifiques. Paris: John Libbey; 2018:89-102.
7. Queneau P, Graber-Duvernay B, Boudène C. Bases méthodologiques de l'évaluation clinique thermale (Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour

- servir de critères à l'égard des demandes d'avis en matière de thermalisme – séance du 24 janvier 2006). *Bull Acad Natle Méd* 2006;90:233-35.
8. Queneau P, Nicolas JP, Trèves R, Roques CF. Les nouveaux critères 2016 pour toute nouvelle étude débutant à partir du 1er Janvier 2017. *Bull. Acad Natle Med* 2016;200:53-68.
 9. Signorovitch J, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, Betts KA, Wu EQ. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15:940-7.
 10. Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. *Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation*. New York: John Wiley & Sons; 2004.