
THERMES & VEINES

ESSAI CLINIQUE AVEC TIRAGE AU SORT ET COMPARATEUR ÉVALUANT LA MÉDECINE THERMALE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE VEINEUSE CHRONIQUE AVANCÉE

**PATRICK H. CARPENTIER, SOPHIE BLAISE, BERNADETTE SATGER,
CÉLINE GENTY, CAROLE ROLLAND, CHRISTIAN ROQUES, JEAN-
LUC BOSSON**

Résumé

Contexte : En dehors de la thérapie par compression, la rééducation a été très peu étudiée dans le cadre du traitement de l'insuffisance veineuse chronique. En France, la cure thermale est régulièrement utilisée pour la rééducation pour l'insuffisance veineuse chronique, mais son efficacité n'a pas encore été évaluée dans le cadre d'un essai clinique de grande taille. L'objectif était donc d'évaluer l'efficacité du traitement thermal pour des patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique sévère (classes Ceap C4 et C5).

Méthodologie : Il s'agit d'un essai contrôlé, randomisé, multicentrique réalisé en simple aveugle (traitement dissimulé aux investigateurs). Les critères d'inclusion étaient l'existence d'une insuffisance veineuse chronique (IVC), d'origine primitive ou post-thrombotique, avec des signes cutanés mais pas d'ulcère (classes Ceap C4a, C4b et C5). Le groupe traité a suivi une cure thermale classique de 3 semaines peu après la randomisation ; le groupe contrôle a bénéficié de la cure après la période de comparaison d'un an. L'ensemble des patients poursuivaient leurs soins usuels, y compris le port de bas de contention. Le traitement thermal consistait en 4 soins par jour, 6 jours par semaine. Le suivi était réalisé à 6, 12 et 18 mois par des investigateurs indépendants en aveugle. Le critère de jugement principal était la survenue à un an d'une lésion ulcéreuse de jambe. Les critères de jugement secondaires étaient le score de sévérité de la maladie veineuse adapté (score de Rutherford adapté), l'échelle visuelle analogique pour les symptômes veineux au niveau des membres inférieurs et les auto-questionnaires de qualité de vie Civiq2 et EuroQol 5D.

Résultats : 425 patients ont été randomisés : 214 dans le groupe intervention et 211 dans le groupe contrôle ; les deux groupes étaient similaires au niveau de leurs caractéristiques démographiques, de la sévérité de l'insuffisance veineuse chronique et des variables de jugement. À un an, la survenue d'ulcères veineux n'était pas significativement différente (groupe thermal : 9,3% ; Intervalle de confiance [IC] 95% : 5,6 % ; 14,3 % ; groupe contrôle : 6,1 % ; 95 % IC : 3,2 % ; 10,4 %), alors que le score de Rutherford adapté s'améliorait significativement dans le groupe traité (groupe thermal : -1,2 ; 95 % IC : -1,6 ; -0,8 ; groupe contrôle : -0,6 ; 95 % IC : -1,0 ; -0,2 ; $p=.04$). Une différence manifeste en faveur du traitement thermal est ressortie en ce

qui concernait les symptômes à un an (groupe thermal : +0,03 ; 95 % IC, -0,57 ; +0,51 ; groupe contrôle : +0,87 ; 95 % IC, +0,46 ; +1,26 ; $p=0.009$). Le score à l'échelle EuroQol 5D était amélioré dans le groupe traité (groupe thermal : +0,01 ; 95 % IC, -0,02 ; +0,04) alors qu'il se détériorait dans le groupe témoin (groupe contrôle : -0,07 ; 95 % IC, -0,10 ; -0,04) ($p < .001$). Un résultat semblable a été trouvé pour l'échelle CIVIQ2 d'altération de la qualité de vie (groupe thermal : -2,0 ; 95 % IC, -4,4 ; +0,4 ; groupe contrôle : +2,4 ; 95 % IC, +0,2 ; +4,7 ; $p=0.008$). Les patients témoins montraient des améliorations similaires pour la sévérité clinique, les symptômes et la qualité de vie après leur cure thermale (J547).

Conclusion : Dans cette étude, la survenue de lésions ulcéreuses de jambe n'a pas diminué après une cure thermale de trois semaines. Néanmoins, cette étude démontre que le traitement thermal permet une amélioration significative et substantielle au niveau de l'état clinique, des symptômes et de la qualité de vie des patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique sévère, et ce durant au moins 1 an.

Abstract

A multicenter randomized controlled trial evaluating balneotherapy in patients with advanced chronic venous insufficiency

Background: Apart from compression therapy, physical therapy has scarcely been evaluated in the treatment of chronic venous disorders (CVDs). Spa treatment is a popular way to administer physical therapy for CVDs in France, but its efficacy has not yet been assessed in a large trial. The objective was to assess the efficacy of spa therapy for patients with advanced CVD (CEAP clinical classes C4-C5).

Methods: This was a single-blind (treatment concealed to the investigators) randomized, multicenter, controlled trial (French spa resorts). Inclusion criteria were primary or post-thrombotic CVD with skin changes but no active ulcer (C4a, C4b, or C5). The treated group had the usual 3-week spa treatment course soon after randomization; the control group had spa treatment after the 1-year comparison period. All patients continued their usual medical care including wearing compression stockings. Treatment consisted of four balneotherapy sessions per day for 6 days a week. Follow-up was performed at 6, 12 and 18 months by independent blinded investigators. The main outcome criterion was the incidence of leg ulcers at 12 months. Secondary criteria were a modified version of the Venous Clinical Severity Score, a visual analog scale for leg symptoms, and the Chronic Venous Insufficiency Questionnaire 2 and EuroQol 5D quality-of-life autoquestionnaires.

Results: Four hundred twenty-five subjects were enrolled: 214 in the treatment group (Spa) and 211 in the control group (Ctr); they were similar at baseline regarding their demographic characteristics, the severity of the CVD, and the outcome variables. At 1 year, the incidence of leg ulcers was not statistically different (Spa: +9.3% ; 95% confidence interval [CI], + 5.6 ; + 14.3 ; Ctr: +6.1% ; 95% CI, + 3.2 ; +10.4), whereas the Venous Clinical Severity Score improved significantly in the treatment group (Spa: - 1.2; 95% CI, -1.6 ; -0.8; Ctr: -0.6; 95% CI, - 1.0 ; -0.2; $P = .04$). A significant difference favoring spa treatment was found regarding symptoms after 1 year (Spa: - 0.03; 95% CI, -0.57 ; + 0.51; Ctr: +0.87; 95% CI, + 0.46 ; +1.26; $P = .009$). EuroQol 5D improved in the treatment group (Spa: +0.01; 95% CI, -0.02 ; +0.04) while it worsened (Ctr: -0.07; 95% CI, -0.10 ; -0.04) in the control group $p < .001$). A similar pattern was found for the Chronic Venous Insufficiency Questionnaire 2 scale (Spa: -2.0; 95% CI, -4.4 ; +0.4; Ctr: +2.4; 95% CI, +0.2 ; +4.7; $p=0.008$). The control patients showed similar improvements in clinical severity, symptoms, and quality of life after their own spa treatment (day 547).

Conclusions: In this study, the incidence of leg ulcers was not reduced after a 3-week spa therapy course. Nevertheless, our study demonstrates that spa therapy provides a significant and substantial improvement in clinical status, symptoms, and quality of life of patients with advanced venous insufficiency for at least 1 year.

Introduction

En dépit du développement de procédures efficaces pour améliorer la dysfonction veineuse des membres inférieurs [1], l'insuffisance veineuse chronique (IVC) avancée (stades 4 et 5 de la classification Ceap) [2] est un fardeau pour les systèmes de soins [3,4] et le patient [5]. Les médications veinotoniques s'avèrent d'une efficacité limitée [6] ; le port de la contention rend des services en partie obérés par une adhésion souvent faible à ses contraintes, ce qui indique bien qu'il ne s'agit pas de la réponse universelle [7]. Dans ces conditions, toute thérapie apportant capacités fonctionnelles et qualité de vie aux patients est la très bien venue. Les techniques de médecine physique & de réadaptation, qui permettent d'accroître l'efficacité du système musculaire de "pompage" [8], sont efficaces selon plusieurs essais contrôlés avec tirage au sort [9-12]. La cure thermale est une modalité intéressante de mettre en œuvre de telles techniques chez ce type de patients [13-15]. En France, 40 000 patients bénéficient chaque année d'une cure thermale de trois semaines de soins à orientation phlébologique dans l'une des douze stations possédant cette orientation ; ces cures, prises en charge par la Sécurité sociale, donnent souvent lieu à la mise en œuvre de programmes éducatifs [16] en complément des soins hydro-thermaux. Dans une étude contrôlée avec tirage au sort récente, monocentrique, réalisée à La Léchère, on avait pu observer que les patients porteurs d'une IVC aux stades 4 et 5, voyaient leur qualité de vie, leurs lésions veineuses et cutanées s'améliorer mais également une tendance à la réduction de l'incidence d'ulcères de jambe [17]. Le but de cet essai clinique prospectif, multicentrique, avec tirage au sort et comparateur, selon le paradigme cure immédiate-cure différée, est donc de valider l'impact de la cure thermale sur les symptômes veineux, la qualité de vie, l'incidence d'ulcères veineux chez des patients porteurs d'une IVC avancée.

Méthodologie

Intervention

Les patients du groupe intervention ont bénéficié d'une cure thermale à visée phlébologique, d'une durée de trois semaines. Les soins thermaux délivrés en aveugle de la participation des sujets à une étude clinique, associaient i) 15 mn de marche dans un couloir rempli d'eau minérale froide à 28°C en immersion semi-profonde (80 cm) dont le but est de stimuler la circulation de retour à partir de l'action vaso-constrictrice, de la pression hydrostatique et de l'accroissement du retour veineux actif lié aux contractions musculaires (pompage); ii) des bains à remous individuels en eau minérale d'une durée de 20 minutes à 32°C de température, avec cycles automatiques de massages d'air et de massages d'eau, destinés à favoriser la relaxation générale et la mobilisation de la peau superficielle ; iii) des bains individuels de 10 mn avec massages au jet personnalisés

destinés à améliorer la souplesse et la mobilité cutanées et des tissus mous ; iv) un massage de 10 mn, sous affusion d'eau minérale, délivré par un masseur-kinésithérapeute, ayant pour but d'améliorer la souplesse des tissus mous ; ou bien v) 15 mn d'exercices de mobilisation supervisés par un masseur-kinésithérapeute, en piscine d'eau thermale à 34°C et immersion profonde (150 cm), destinée à améliorer la souplesse des articulations des membres inférieurs aux fins de favoriser la marche et accroître le pompage musculaire de la circulation de retour. Sur cette base commune, le traitement était adapté à la situation de chaque patient par le médecin de la station dans le cadre des trois visites systématiques.

Les patients du groupe contrôle recevaient les soins de leur médecin habituel et se voyaient proposer la réalisation d'une cure thermale au terme de la période de surveillance (douze mois). Les patients du groupe intervention poursuivaient également leur prise en charge par leur médecin habituel. Dans les deux groupes, celui-ci avait liberté de prescrire tous les traitements qu'il jugeait nécessaires, y compris le port d'une contention élastique.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survenue, à un an, d'une *lésion ulcéreuse* de jambe définie comme une plaie de la jambe intéressant le derme et ne cicatrisant pas dans un délai de 6 semaines (ou 2 semaines en cas de rechute d'un ulcère antérieur). Des photographies de la lésion étaient réalisées par l'investigateur ; elles contribuaient à la validation du diagnostic par un comité de deux experts angiologues, en insu du traitement.

Les critères de jugement secondaires étaient : i) *le score de sévérité de la maladie veineuse chronique* décrit par Rutherford (Vess) [18] mais limité aux seuls paramètres du statut clinique avec un score allant de 0 à 27 ; le score était calculé pour les deux membres inférieurs et le plus élevé était retenu ; il a été établi à l'inclusion et au douzième mois ; ii) *l'intensité des symptômes veineux* au niveau des membres inférieurs évaluée mensuellement à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) de 10 cm allant de 0 - aucun inconfort - à 10 - insupportable - ; on retenait également la mesure du membre inférieur le plus inconfortable [19] ; iii) la qualité de vie était évaluée semestriellement à l'aide d'une part d'une échelle générique (EuroQoL 5D) [20] et d'autre part d'une échelle spécifique d'altération de la qualité de vie de la maladie veineuse (Civiq2) [21] dont les diverses dimensions ont fait l'objet d'une analyse séparée.

Les patients ont été suivis par le même examinateur tous les six mois jusqu'au dix-huitième mois. L'assistant de recherche clinique rappelait au patient, avant chaque visite qu'il devait ne pas indiquer à quel bras de l'étude il appartenait pour maintenir *l'aveugle de l'évaluation*. Les évaluations ont eu lieu à l'inclusion, au 6^{ème}, 12^{ème} et 18^{ème} mois.

Les évènements indésirables étaient enregistrés ; le diagnostic d'érésipèle [22] comme celui de thrombophlébite était validé par le même comité d'experts que pour les ulcères.

Patients

Les critères d'inclusion étaient l'existence d'une IVC, d'origine primitive, ou post-thrombotique, avec des signes cutanés mais pas d'ulcères (classes C4a, C4b et C5) avec des signes d'insuffisance valvulaire démontrée par un examen écho-doppler avec existence de reflux de plus d'une seconde, dans le réseau profond et/ou superficiel ; les patients devaient avoir au moins 18 ans ; accepter de faire cure thermale dans une des stations participantes à l'étude (Argelès-Gazost, Barbotan, Bagnoles-de-l'Orne, Dax, Evaux-les-Bains, Jonzac, La Léchère, Luxueil, Luz-Saint-Sauveur, Rochefort, Saint-Paul-les-Dax, Saubusse) et un suivi médical avec auto-questionnaires et examens cliniques pendant 18 mois. Les critères d'exclusion étaient la planification existante d'un traitement chirurgical ou endovasculaire dans les dix-huit mois du suivi, un traitement thermal dans les six mois précédents, les contre-indications habituelles à la cure thermale (affections engageant le pronostic vital, insuffisance cardiaque ou rénale, syndrome d'immunodéficience, troubles psychiatriques, difficultés de marche importantes) ; il en était de même des patients présentant des œdèmes d'origine non veineuse (lymphœdème, œdème cardiaque, hypo-albuminémie), des symptômes neurologiques des membres inférieurs ou une artériopathie des membres inférieurs.

Le calcul de l'effectif a été effectué sur la base d'une différence d'incidence de survenue des ulcères de jambe (10 % dans le groupe intervention contre 20 % dans le groupe témoin) avec un risque alpha de 5 % et une puissance de 80 %. 199 patients étaient nécessaires dans chaque groupe, on retenait un objectif de 440 inclusions pour compenser les abandons éventuels.

La randomisation a été réalisée de manière centralisée immédiatement après la visite d'inclusion, non connue par les investigateurs, stratifiée sur la classe de l'IVC ; les patients curistes se voyaient proposer le centre de traitement le plus proche de leur domicile.

L'essai a été approuvé par le Comité de protection des personnes Sud-Est II) le 11 avril 2008 et enregistré par l'Ansm (Eudract N° 2008-A00197-48) et sur clinicaltrials.gov NCT00838500.

Statistiques

Le data management et l'analyse des données ont été effectués par le Centre d'investigation clinique de Grenoble ; les gestionnaires des données étaient en aveugle vis-à-vis des résultats de la randomisation y compris pour l'examen final des données, l'analyse des manquements au protocole, les données manquantes ; les données avaient été recueillies sur un dossier informatisé (Clininfo), images comprises, générateur de contrôles automatiques pour éviter les erreurs et assurer un contrôle de qualité en continu. L'analyse a été réalisée, en intention de traiter, au 12^{ème} mois sur le critère principal et les critères secondaires. Les tests statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel Stata (version 12). Les variables qualitatives ont été exprimées de manière numérique et en pourcentage, les variables continues par les moyennes et les intervalles de confiance à 95 %. Pour les variables catégorielles le test du chi carré a été utilisé, voir, si nécessaire, le test de Fisher. Pour les variables continues on a comparé les valeurs M0 et M12 à l'aide du test t de Student.

Résultats

Patients et traitements reçus

780 patients ont été screenés (figure 1) ; 355 n'étaient pas éligibles à l'étude ; 214 ont été randomisés dans le bras intervention, 211 dans le bras témoin ; les deux groupes ne différaient pas de manière significative (tableau 1). Au 10^{ème} mois ils étaient respectivement 197 et 193 dont les données pouvaient être analysées en intention de traiter. Le délai médian entre la cure thermique et la randomisation a été de 24 jours (extrêmes 3 et 74 jours).

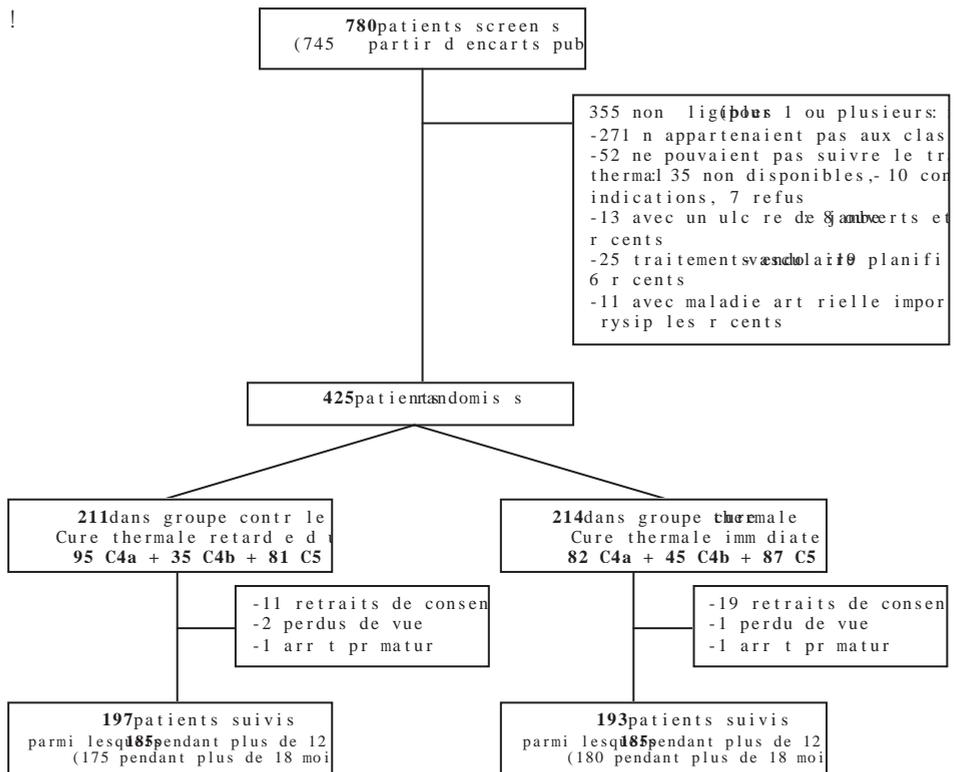


Figure 1 : Schéma de l'étude

Les soins ont été mis en œuvre avec la fréquence suivante : bains bouillonnants (88 %) ; sessions de marche dans l'eau (81 %) ; massages sous affusion d'eau minérale (79 %) ; douche à basse pression (28 %). 9 patients randomisés dans le groupe thermal n'ont pas effectué de cure. 66 % des curistes ont suivi une session d'éducation thérapeutique. 165 patients du groupe témoin ont effectué une cure à l'issue de la période de suivi de un an. 9 patients du groupe intervention ont effectué, à leur propre initiative, une deuxième cure à visée phlébologique dans la période des douze mois de suivi.

Caractéristiques	Groupe contrôle (n=211)	Groupe thermal (n=214)
Homme	94 (45)	92 (43)
Âge	65.1 (9.2)	63.5 (9.4)
IMC	29.6 (6.1)	30.1 (6.2)
Séquelle de thrombose veineuse profonde (écho-Doppler)	105 (50)	100 (47)
Cure thermique antérieure	45 (21)	37 (17)
Insuffisance veineuse (écho-Doppler)		
Superficielle	173 (82)	181 ^a (85)
Perforante	142 (67)	148 (69)
Profonde	103 (49)	97 (45)
Classification Ceap "C"		
C4a	95 (45)	82 (38)
C4b	35 (17)	45 (21)
C5	81 (38)	87 (41)
Traitement (au moment de l'inclusion)		
Anticoagulants	25 (12)	28 (13)
Médicaments veinotoniques	69 (33)	72 (34)
Compression	157 (74)	165 (77)
Niveau de compression		
Classe 1-2	136 (89)	135 (85)
Classe 3	15 (9.8)	23 (15)
Classe 4 (le plus fort)	2 (1.3)	1 (0.6)
Rééducation	8 (4)	8 (4)
Critères de jugement		
Score de Rutherford adapté	8.2 (3.0)	8.6 (3.1) ^a
EuroQol 5D	0.75 (0.22) ^b	0.72 (0.21) ^b
Civiq2	36.5 (19.9)	38.4 (20.2) ^a
EVA ^c	4.83 (2.79)	4.62 (3.05)

^a Une valeur manquante ; ^b Cinq valeurs manquantes ; ^c EVA au mois M1, n = 151 dans le groupe contrôle et 143 dans le groupe thermal.

Tableau 1 : Caractéristiques de départ des patients

Critères de jugement

Critère de jugement principal : la survenue d'ulcères veineux n'a pas été significativement différente sur le plan statistique entre les deux groupes : 18 dans le groupe intervention et 12 dans le groupe témoin (tableau 2).

Survenue de l'ulcère de jambe à 1 an	Groupe contrôle	Groupe thermal	p
	No. (%) [95 % IC]	No. (%) [95 % IC]	
Population totale	(n = 197)	(n = 193)	
Ulcères	12 (6.1) [3.2 – 10.4]	18 (9.3) [5.6 – 14.3]	.231
Sous-groupe C4	(n = 120)	(n = 115)	
Ulcères	3 (2.5) [0.5 – 7.1]	3 (2.6) [0.5 – 7.4]	1.0
Sous-groupe C5	(n = 77)	(n = 78)	
Ulcères	9 (11.7) [5.5 – 21.0]	15 (19.2) [11.2 – 29.7]	.194

Tableau 2 : Survenue de l'ulcère de jambe à un an dans les deux groupes et dans les sous-groupes C4 et C5

Index de sévérité de la maladie veineuse (score de Rutherford adapté) : il a été significativement amélioré dans le groupe intervention (figure 3) : -1.2 (IC 95 : -1.6 ; -0.8) dans le groupe cure contre -0.6 (IC 95 : -1 ; -0.2) dans le groupe témoin ($p < .04$).

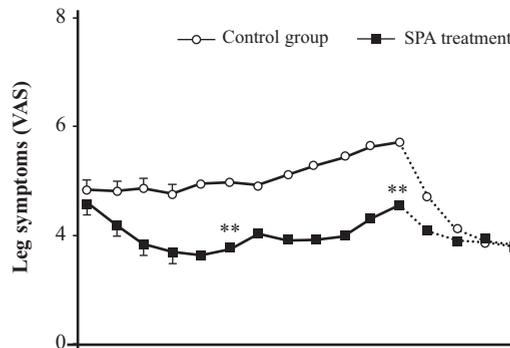


Figure 4 : Évolution des symptômes selon l'échelle EVA (moyenne ± erreur standard de moyenne) (lignes continues = période de comparaison ; lignes pointillées = suivi). A ** : $p < .01$ pour la différence avec M0.

Après la cure thermique, le groupe thermal a connu une diminution des symptômes de jambes jusqu'à 4 à 6 mois. La différence avec le groupe contrôle reste substantielle et hautement significative pour l'année complète. Après 12 mois et leur cure thermique, les patients témoins montrent également une amélioration importante de leurs symptômes.

Les symptômes veineux auto-évalués à l'aide d'une échelle visuelle analogique ont été fortement améliorés dans le groupe thermal principalement à 6 mois : -0.88 (IC 95 : -1.36 ; -0.40) contre $+0.14$ (IC 95 : -0.16 ; $+0.44$) ($p < .001$) et le demeurent significativement au 12^{ème} mois : -0.03 (IC 95 : -0.57 ; $+0.51$) contre $+0.87$ (IC 95 : $+0.46$; $+1.26$) ($p = .009$) (figure 4).

La qualité de vie liée à la maladie veineuse, évaluée à l'aide de l'échelle Civiq2, dont le score diminue avec l'amélioration de la qualité de vie, s'est significativement améliorée au 6^{ème} mois : -4.77 (IC 95 : -6.88 ; -2.66) chez les curistes contre -0.09 (IC 95 : -2.17 ; $+1.99$) ($p = .002$) chez les témoins, et le demeure de manière significative au 12^{ème} : -2 (IC 95 : -4.4 ; $+0.4$) chez les curistes contre $+2.4$ (IC 95 : $+0.2$; $+4.07$) ($p = .008$) chez les témoins (figure 5).

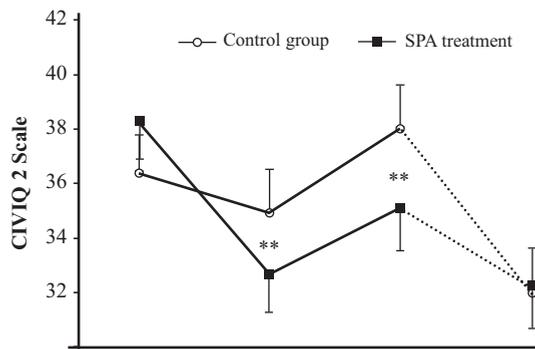


Figure 5 : Évolution de l'échelle de qualité de vie spécifique aux problèmes veineux Civiq2 (moyenne \pm erreur standard de moyenne). Les scores les plus élevés correspondent à des changements importants de qualité de vie (lignes continues = période de comparaison; lignes pointillées = suivi). A ** : $p < .01$ pour la différence avec M0. Malgré les variations saisonnières (la cure thermique est très souvent réalisée durant l'été), le groupe traité montre une amélioration significative et substantielle par rapport au groupe contrôle, avec une différence qui reste significative à 12 mois. Encore une fois, après que les patients témoins aient réalisé leur cure thermique, leur Civiq2 atteint le même niveau que l'autre groupe.

Toutes les dimensions de la qualité de vie analysées dans l'échelle ont pratiquement connu la même évolution ; les sous échelles physiques et de douleur ont seule été significativement différentes au 12^{ème} mois (figure 6).

La qualité de vie générale a été mesurée à l'aide de l'échelle EuroQol 5D ; cette évaluation montre également des différences significatives au 6^{ème} mois : $+0.01$ (IC 95 : -0.02 ; $+0.05$) chez le curiste contre -0.05 (IC 95 : -0.09 ; -0.02) chez les témoins ($p = .003$) ; elles le demeurent au 12^{ème} : $+0.01$ (IC 95 : -0.02 ; -0.04) chez les curistes contre -0.07 (IC 95 : -0.11 ; -0.04) chez les témoins ($p < .001$) (figure 7).

Le groupe témoin a réagi de manière identique aux soins thermaux lorsqu'ils ont été réalisés, à M12.

Le port d'une contention a été utilisé par 76 % des patients des deux groupes.

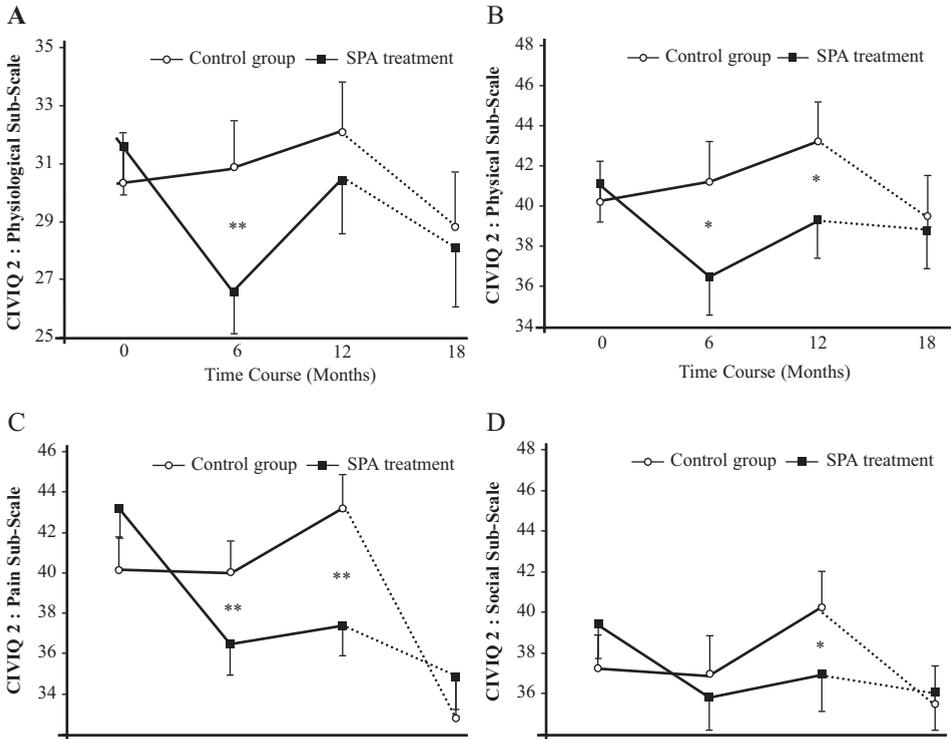


Figure 6 : Évolution des quatre composantes de l'échelle Civiq2 (lignes continues = période de comparaison ; lignes pointillées = suivi). A ** : $p < .05$, et à ** : $p < .01$ pour la différence avec M0. Les quatre sous-échelles du Civiq2 relatives aux composantes psychologiques (A), physiques (B), douleur (C), et sociale, sont significativement améliorées dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle avec une évolution similaire.

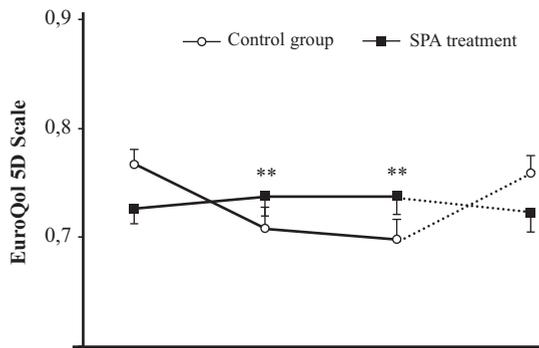


Figure 7 : Évolution de l'échelle de qualité de vie EuroQol 5D (lignes continues = période de comparaison ; lignes pointillées = suivi). A ** : $p < .01$ pour la différence avec

M0. Les variations les plus importantes sont dans le groupe contrôle, qui se détériore sur la durée avec une différence significative avec le groupe traité au 12^{ème} mois, mais s'améliore avec leur cure thermale.

47 évènements indésirables sérieux ont été observés (21 dans le groupe thermal, 26 dans le groupe témoin) au décours des dix-huit mois de suivi ; 44 hospitalisations ont été effectuées dont aucune ne pouvait être rapportée à la cure thermale. Seulement 5 types d'évènements graves tels (érésipèle, lésions inflammatoires, réouverture d'ulcère, récurrence d'ulcère, recours à la chirurgie) pouvaient être les complications de la cure selon l'avis des experts. 9 érysipèles ont été observés : 7 dans le groupe thermal et 2 chez les témoins ; 1 a été observé durant la cure et trois dans le mois qui a suivi la fin de la cure. 13 épisodes thrombo-emboliques (3 chez les curistes et 10 chez les témoins) ont été diagnostiqués : 1 cas d'embolie pulmonaire, 4 cas de thrombose veineuse profonde distale, 8 cas de thrombose veineuse superficielle.

Discussion

Cet essai n'a pas montré de différence significative pour le critère de jugement principal. La différence de taux d'ulcères veineux n'est pas significative. On doit observer que les taux de survenue d'ulcères de jambes se sont avérés très inférieurs (environ trois fois) à ce qui avait été envisagé pour le calcul de l'effectif sur la base de données de la littérature [23], ce qui explique que l'étude ait pu manquer de puissance. Par ailleurs il faut noter la remarquable compliance dans les deux groupes au port de la contention (76 % à un an) qui correspond aux objectifs de "l'American Venous Forum" (75 % dans les cinq ans) [24] ; ceci peut expliquer le bon résultat et la difficulté à mettre en évidence un effet thérapeutique supplémentaire. La cure thermale est une intervention complexe et globale dont la dimension éducative peut avoir joué un rôle dans l'adhésion au traitement et l'utilisation régulière de la contention ; néanmoins, dans cette étude particulière, elle n'a pas montré d'impact sur la survenue d'ulcère de jambe.

On met en évidence, par contre, *un impact très significatif de la cure thermale sur les critères de jugement secondaires.* En effet, ce grand essai clinique multicentrique confirme les résultats d'un premier essai limité monocentrique. On retrouve en effet une amélioration significative des symptômes de jambe (EVA), des signes locaux liés à la maladie veineuse chronique (Vcss) et de la qualité de vie, aussi bien générale (EuroQol5D) que liée à la maladie veineuse (Civiq2) et ce pendant une durée d'au moins douze mois.

Le design de l'étude n'a pas permis le double-aveugle pour évaluer le service médical rendu de la cure ; il ne peut véritablement être utilisé que dans la comparaison de deux produits thermo-minéraux ou de paramètres techniques de la cure thermale. Néanmoins nous avons cherché à réduire les biais méthodologiques potentiels en ayant recours à une randomisation centralisée non connue des évaluateurs, à l'aveugle dans la gestion des données, à une analyse critique des évènements. Le paradigme cure immédiate *versus* cure différée, sorte de pseudo cross-over, adaptée d'études sur la lombalgie sévère [25],

favorise le maintien dans l'étude des patients du groupe témoin et on peut lui attribuer un potentiel de réduction du biais de déception comme nous avons pu le constater dans notre étude préalable [17].

L'intervention testée est celle qui est remboursée par la Sécurité sociale française ; le résultat combine les effets de la nature propre des eaux minérales [26], des soins hydrothermaux intensifs, de l'éducation thérapeutique [16], de l'impact social et physiologique du séjour thermal de trois semaines. Le design de l'étude ne permet pas d'établir le rôle de chacun de ces facteurs pris individuellement.

En l'absence de contre-indications [15] la tolérance de l'intervention thermale s'avère bonne. Ainsi la cure thermale peut être proposée aux insuffisants veineux chroniques, en particulier lorsqu'il est difficile de restaurer une hémodynamique veineuse satisfaisante comme dans le syndrome post-thrombotique.

Conclusion

Cette étude confirme donc les résultats d'une étude préalable, mono-centrique et de petite taille. La cure thermale phlébologique telle qu'elle est pratiquée en France, quoique sans action sur l'incidence de la survenue d'ulcères de jambe, améliore le statut physique lié à la maladie veineuse chronique, les symptômes, la qualité de vie, en complément du bénéfice des soins usuels. Ces effets sont marqués et demeurent significatifs pendant une période d'au moins douze mois justifiant d'y avoir recours dans les formes avancées d'insuffisance veineuse, en l'absence de possibilité de traitement chirurgical ou endo-vasculaire.

Références

1. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011;53(5 Suppl):2S-48S.
2. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248-52.
3. Rabe E, Pannier F. Societal costs of chronic venous disease in CEAP C4, C5, C6 disease. *Phlebology* 2010;25(Suppl 1):64-7.
4. Van den Oever R, Hepp B, Debbaut B, Simon I. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency. An underestimated public health problem. *Int Angiol* 1998;17:161-7.
5. Guex JJ, Rahhali N, Taïeb C. The patient's burden of chronic venous disorders : construction of a questionnaire. *Phlebology* 2010;25:280-5.
6. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, Nicolaides A, Jaeger K, Carpentier P, et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005;33:309-19.
7. Raju S, Hollis K, Neglen P. Use of compression stockings in chronic venous disease: patient compliance and efficacy. *Ann Vasc Surg* 2007;21:790-5.

8. Jünger M, Steins A, Zuder D, Klyszcz T. Physikalische Therapie bei Venenerkrankungen. *Vasa* 1998;27:73-9.
9. Hartmann BR, Drews B, Kayser T. Physical therapy improves venous hemodynamics in cases of primary varicosity: results of a controlled study. *Angiology* 1997;48:157-62.
10. Kan YM, Delis KT. Hemodynamic effects of supervised calf muscle exercise in patients with venous leg ulceration : a prospective controlled trial. *Arch Surg* 2001;136:1364-9.
11. Padberg FT Jr, Johnston MV, Sisto SA. Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency : a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:79-87.
12. Ernst E, Saradeth T, Resch KL. A single blind randomized, controlled trial of hydrotherapy for varicose veins. *Vasa* 1991;20:147-52.
13. Mancini S Jr, Piccinetti A, Nappi G, Mancini S, Caniato A, Coccheri S. Clinical, functional and quality of life changes after balneokinesis with sulphurous water in patients with varicose veins. *Vasa* 2003;32:26-30.
14. Coccheri S, Nappi G, Valenti M, Di Orio F, Altobelli E, De Luca S. Naiade Study Group. Changes in the use of health resources by patients with chronic phlebopathies after thermal hydrotherapy. Report from the Naiade project, a nation-wide survey on thermal therapies in Italy. *Int Angiol* 2002;21:196-200.
15. Carpentier PH, Fabry R. *Crénothérapie des maladies vasculaires*. In: Queneau P, editor. Médecine Thermale, faits et preuves. Paris: Masson Ed; 2000. p. 102-15.
16. Satger B, Carpentier PH, Poensin D, Fechoz C, Colomb M, Kalinowski I. "L'École de la Veine". Un programme d'éducation pour les patients atteints d'insuffisance veineuse chronique à la station thermale de La Léchère. *J Mal Vasc* 2002;27:26-30.
17. Carpentier PH, Satger B. Randomized trial of balneotherapy associated with patient education in patients with advanced chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2009;49:163-70.
18. Rutherford RB, Padberg FT Jr, Comerota AJ, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL. Venous severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment. *J Vasc Surg* 2000;31:1307-12.
19. Carpentier PH, Mathieu M. Evaluation of clinical efficacy of a venotonic drug: lessons of a therapeutic trial with hemisynthesis diosmin in "heavy legs syndrome". *J Mal Vasc* 1998;23:106-12.
20. Chevalier J, de Pourvoirville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ* 2013;14:57-66.
21. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ). *Qual Life Res* 1996;5:539-54.
22. Carpentier PH, Colomb M, Poensin D, Satger B. Incidence de l'érysipèle des membres inférieurs en milieu thermal phlébologique. Efficacité d'une stratégie d'éducation sanitaire (La Léchère: 1992-1997). *J Mal Vasc* 2001;26:97-9.
23. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, Harvey K, Minor J, Sassano A, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study) : randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:1854-9.
24. Gillespie DL, Kistner B, Glass C, Bailey B, Chopra A, Ennis B, et al. Venous ulcer diagnosis, treatment, and prevention of recurrences. *J Vasc Surg* 2010;52(5 Suppl):8S-14S.
25. Constant F, Collin JF, Guillemin F, Boulange M. Effectiveness of spa therapy in chronic low back pain: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1995;22:1315-20.

26. Carpentier PH, Fechoz C, Poensin D, Satger B. Influence de l'application locale d'eau thermale de La Léchère en spray sur la microcirculation cutanée des membres inférieurs. *J Mal Vasc* 2002;27:211-3.

Texte traduit de l'anglais et adapté de l'article "**A multicenter randomized trial evaluating balneotherapy for chronic venous insufficiency**" paru initialement In *Journal of Vascular Surgery* 2014;59:447-45. Avec la permission de BMJ Publishing Group Ltd.