

---

---

# ÉVOLUTION CLINIQUE DE L'ARTHROSE APRÈS UNE CURE THERMALE, ÉTUDE OUVERTE SUR 111 PATIENTS

---

---

ROMAIN FORESTIER\*, DOMINIQUE MALIÉ\*\*, GISELE BRIANÇON\*

## Résumé

### Position du problème

L'arthrose est un problème de santé publique important. Les traitements actuels de l'arthrose ont un effet symptomatique sur la douleur, le handicap fonctionnel et parfois la qualité de vie mais sont parfois peu efficaces, mal tolérés ou parfois les deux. La cure thermale avec des soins adaptés à la pathologie semble faire partie des techniques capables d'apporter un soulagement des symptômes. L'objectif de l'étude est de montrer que la station de Divonne-les-Bains est capable de provoquer une amélioration cliniquement pertinente des symptômes cliniques après une cure thermale rhumatologique chez des patients atteints d'arthrose.

### Matériel et méthode

Étude de cohorte prospective ouverte avec mesures répétées, monocentrique comparant l'état avant une cure thermale rhumatologique et dans les mois qui suivent chez des patients souffrant d'arthrose localisée ou généralisée.

#### *Population étudiée*

Le recrutement des patients s'est fait par des annonces dans la presse locale et les cabinets médicaux de la région proche de Divonne-les-Bains. Elle a inclus des patients âgés de 18 ans à 80 ans et présentant au moins une localisation d'arthrose des membres inférieurs (hanche ou genou), des lombalgies chroniques ou des cervicalgies chroniques (assimilés à arthrose rachidienne) ou une polyarthrose (au moins 3 localisations d'arthrose ou 2 localisations symétriques et/ou des antécédents familiaux d'arthrose).

- Arthrose symptomatique (EVA de la douleur > à 30 mm : correspondant à un état cliniquement acceptable),
- Patient disponible pour répondre aux questionnaires pendant leur cure thermale de 3 semaines et pour être suivis pendant les 6 mois suivants,
- Patient ayant signé le formulaire de consentement.

Le nombre de patients à inclure a été calculé selon la méthode de Casagrande et Pike : il s'agissait de 112 patients ; en hypothèse bilatérale, pour un risque alpha à 5 %, un risque bêta de 10 % et un risque de perdus de vue et de sortis d'étude estimé à 15 % à 6 mois.

À la demande de l'Académie de médecine, une analyse supplémentaire, non prévue au protocole a été réalisée sur les sous-groupes de patients porteurs de gonarthrose, d'arthrose lombaire,

\* Centre de recherche rhumatologique et thermal, Aix-les-Bains, France

Courriel : romain.forestier@wanadoo.fr

\*\* Cabinet de médecine thermale, Montrond-les-Bains, France

d'arthrose cervicale ou de polyarthrose.

#### *Traitement thermal*

Il comportait une cure thermale de 3 semaines, comprenant 4 soins quotidiens à visée rhumatologique 6 jours par semaine : baignoires à jets ou douches massages, en alternance un jour sur 2, applications de boue en cataplasmes sur les zones douloureuses tous les jours, séances d'hydro-massages en piscine tous les jours et séances de mobilisation en piscine. Les soins sont déroulés sous la supervision d'un médecin thermal expérimenté. Le personnel avait été formé à la réalisation des soins rhumatologiques.

#### *Critères de jugement*

Le critère de jugement principal était d'avoir au moins 50 % de patients avec une amélioration cliniquement pertinente de la douleur et/ou d'un score fonctionnel adapté (Womac ou Oswestry ou échelle de Copenhague ou Rapid3) à 6 mois par rapport au score mesuré à l'inclusion.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- évolution des indices cliniques douleur et Womac ou Oswestry ou échelle de Copenhague ou Rapid3,
- les variations des traitements à visée rhumatologique, consultations, hospitalisations à l'inclusion, à 1, 3 et 6 mois,
- nombre de patients jugeant être dans un état clinique acceptable, la sensation d'avoir une amélioration de son état et l'opinion du patient et du médecin sur cette éventuelle amélioration à 1 mois et 6 mois,
- les événements indésirables et complications à 1 mois, 3 mois et 6 mois après la cure.

Pour les analyses en sous-groupes constitués *a posteriori*, le critère de jugement principal est une amélioration cliniquement pertinente de la douleur (EVA) et/ou de l'indice Womac pour la gonarthrose, de l'échelle Oswestry pour les lombalgies, de l'échelle de Copenhague pour les cervicalgies et du Rapid3 pour la polyarthrose.

#### *Autres aspects méthodologiques*

Il n'y a pas de randomisation ni d'insu des participants.

#### **Résultats**

Les patients ont été recrutés entre le 1<sup>er</sup> août 2013 et le 21 novembre 2013. Le suivi des patients s'est achevé le 26 juin 2014.

#### *Nombre de patients*

124 patients screenés, 117 patients inclus et 111 analysés pour le critère principal : 74 étaient atteints de lombalgies soit isolée (n=25) soit dans le cadre d'une forme généralisée d'arthrose (n=49) ; 64 étaient atteints de gonarthrose soit isolée (n=2) soit dans le cadre d'une forme généralisée d'arthrose (n=62) ; 55 étaient atteints de cervicalgies soit isolée (n=13) soit dans le cadre d'une forme généralisée d'arthrose (n=42) ; 87 étaient atteints d'arthrose généralisée.

#### *Évolution clinique des patients*

78 % des patients analysés (87/111) ont une amélioration cliniquement pertinente de leur état clinique. À 6 mois, tous les critères de jugement sont améliorés de façon très significative.

Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves.

85 % (55/64) des patients du sous-groupe atteints de gonarthrose ont une amélioration cliniquement pertinente de la douleur. La douleur et l'indice Womac sont améliorés de façon très significative ( $p < 0.001$ ).

78 % (58/74) des patients atteints d'arthrose lombaire ont une amélioration cliniquement pertinente de la douleur et/ou de l'échelle Oswestry. La douleur et l'échelle Oswestry sont très significativement améliorées par rapport à l'entrée de l'étude ( $p < 0.00001$ ).

80 % (44/55) des patients atteints d'arthrose cervicale ont une amélioration cliniquement perti-

nente de la douleur et/ou de l'échelle de Copenhague. La douleur et l'échelle Copenhague sont très significativement améliorées par rapport à l'entrée de l'étude ( $p < 0.0001$ ).

78 % des patients atteints d'arthrose généralisée ont une amélioration cliniquement pertinente de la douleur et/ou du Rapid3. La douleur et le Rapid3 sont très significativement améliorés par rapport à l'entrée de l'étude ( $p < 0.0001$ ).

#### **Commentaires et conclusion**

Cette étude montre que le traitement thermal de Divonne-les-Bains peut améliorer de façon pertinente 78 % des patients présentant une arthrose. Cette amélioration des critères cliniques est significative pour tous les sous-groupes de patients (arthrose lombaire, arthrose cervicale, gonarthrose et arthrose généralisée).

Le traitement thermal est bien toléré.

*Mots-clés* : arthrose, crénothérapie, cohorte, Divonne-les-Bains

## **Abstract**

### **Clinical evolution of osteoarthritis after spa treatment, a open study with 111 patients**

#### **Position of the problem**

Osteoarthritis is an important public health problem. Current treatments for osteoarthritis have a symptomatic effect on pain, functional disability and sometimes quality of life but may be ineffective, poorly tolerated or sometimes both. Spa treatment seems to be capable of improving the symptoms. The objective of the study is to show that the Divonne-les-Bains spa center is capable of causing clinically relevant improvement of clinical symptoms in patients with osteoarthritis.

#### **Material and method**

A prospective open-label cohort study with repeated measurements, mono-centric comparing the state before a rheumatological spa program and in the following months in patients with localized or generalized osteoarthritis.

#### *Population included in the study*

Patients were recruited through advertisements in the local press and medical offices in the area near Divonne-les-Bains. It included patients aged 18 to 80 years with at least one location of osteoarthritis of the lower limbs (hip or knee), chronic low back pain or chronic neck pain (judged similar to spinal osteoarthritis) or polyarthrosis (at least 3 osteoarthritis localizations or two symmetrical localizations plus / or familial OCDS of osteoarthritis).

- Symptomatic osteoarthritis (pain EVA > 30 mm),
- Patient available to answer the questionnaires during their 3-weeks spa treatment and to be followed for the next 6 months,
- Patient who signed the consent form.

The number of patients to be included was calculated according to the method of Casagrande and Pike : 112 patients; in bilateral assumption, for a 5 % alpha risk, a 10 % beta risk and a risk of loss of sight and exit from an estimated 15 % at 6 months.

At the request of the Academy of Medicine, additional analysis not planned in the protocol was carried out on subgroups of patients with osteoarthritis, lumbar spondylosis, cervical spondylosis or polyarthrosis.

#### *Spa treatment*

It included a 3-weeks spa program, including 4 daily rheumatologic treatments 6 days a week : jet baths or massage showers, alternating every other day, mud applications on painful areas every day, hydromassage in swimming pool every day and mobilization sessions in swimming pool. The

care is carried out under the supervision of an experienced spa doctor. The staff had been trained in the realization of rheumatological treatment by a senior physiotherapist.

#### *Judgment criteria*

The primary endpoint was to reach at least 50 % of patients with clinically relevant improvement in pain and / or functional score (Womac or Oswestry or Copenhagen scale or Rapid3) between baseline and 6 months.

The secondary endpoints were :

- evolution of clinical symptoms pain and Womac or Oswestry or Copenhagen scale or Rapid3.
- variations in treatment for rheumatology, consultations, hospitalizations at inclusion, 1 month and 3 months and 6 months.
- number of patients feeling themselves in an acceptable clinical condition, number of patients feeling better and the opinion of the patient and physician on this improvement at 1 and 6 months.
- adverse events and complications at 1 month, 3 months and 6 months after the treatment.

For subgroup analyzes, the primary endpoint is a clinically relevant pain improvement (EVA) and / or the Womac Osteoarthritis Osteosarcoma Index for Low Back Pain, the Copenhagen scale for cervicalgia and Rapid3 for polyarthrosis.

#### *Other methodological aspects*

There is no randomization or blindness of the participants.

### **Results**

Patients were recruited between August 1, 2013 and November 21, 2013. Patient follow-up was completed on June 26, 2014.

#### *Number of patients*

124 patients were screened, 117 patients were included, and 111 were analyzed for the primary endpoint : 74 patients had low back pain some isolated (n = 25) or associated to generalized osteoarthritis (n = 49) ; 64 had knee osteoarthritis either isolated (n = 2) or associated to generalized osteoarthritis (n = 62) ; 55 patients with cervicalgia were either isolated (n = 13) or associated to generalized osteoarthritis (n = 42) ; 87 had generalized osteoarthritis.

#### *Clinical evolution of patients*

78 % of the patients analyzed (87/111) have a clinically relevant improvement in their clinical condition. At 6 months, all the criteria of judgment are significantly improved from baseline.

There were no serious adverse reactions.

85 % (55/64) of patients in the subgroup with knee OA included had clinically relevant improvement in pain. The pain and the Womac index are significantly improved ( $p < 0.001$ ).

78 % (58/74) of patients with lumbar osteoarthritis have a clinically relevant improvement in Oswestry pain and / or scale. The Oswestry pain and scale are significantly improved compared to the study entry ( $p < 0.00001$ ).

80 % (44/55) of patients with cervical spondylosis have a clinically relevant improvement in pain and / or Copenhagen scale. The pain and the Copenhagen scale are significantly improved compared to the study entry ( $p < 0.0001$ ).

78 % of patients with generalized osteoarthritis have a clinically relevant improvement in pain and / or Rapid3. Pain and Rapid3 were significantly improved compared to the study entry ( $p < 0.0001$ ).

### **Comments and conclusion**

This study shows that Divonne-les-Bains spa center can significantly improve 78 % of patients with osteoarthritis. This improvement is clinically significant for all subgroups of patients (lumbar

spondylosis, cervical spondylosis, osteoarthritis and generalized osteoarthritis).  
Thermal treatment is well tolerated.

*Key words* : Osteoarthrosis, crenotherapy, cohort study, Divonne-les-Bains

## Introduction

### Épidémiologie de l'arthrose

L'arthrose des membres est une pathologie extrêmement courante dont la fréquence augmente avec l'âge. En France, environ 14.8 % des consultations de rhumatologie sont attribuables à l'arthrose des membres et 13.7 % à l'arthrose rachidienne [1]. On ne dispose pas de statistiques françaises sur la fréquence de l'arthrose mais on sait qu'aux États-Unis, la prévalence radiologique de l'arthrose (en incluant les formes minimales à sévères) est estimée à 29,9 % aux mains, 20,66 % aux pieds, 3,8 % aux genoux et 1,3 % aux hanches. La prévalence des formes symptomatiques est de 3,1 % aux mains, 2,3 % aux pieds, 1,6 % aux genoux. L'incidence de la gonarthrose symptomatique est estimée à 240/100 000 personnes années, celle de l'arthrose digitale symptomatique à 100/100 000, et celle de la coxarthrose symptomatique à 80/100 000 [2-3].

L'arthrose a un impact majeur sur leur quotidien et elle entraîne des coûts de santé publique importants [4]. En France, les coûts directs de l'arthrose ont été estimés à 1.6 milliards d'euro en 2002 dont la moitié environ pour les hospitalisations. L'arthrose représente 13 millions de consultations chez les praticiens et 570 millions d'euro de dépenses médicamenteuses. Ces dépenses sont en augmentation de 156 % par rapport à celles observées en 1993. Elles sont la conséquence d'une augmentation de 54 % du nombre de patients et d'une augmentation moyenne de 2,5 %/an du coût annuel par patient [5].

De nombreuses revues de la littérature scientifique et des recommandations de bonne pratique clinique ont examiné les traitements de l'arthrose des membres dont les plus utilisées sont celles de l'Oarsi (Osteoarthritis Research Society International). Leurs résultats seront discutés plus loin.

Dans la lombalgie chronique, le traitement thermal est recommandé par la Haute autorité de santé car il améliore la douleur et la fonction [6].

## Les cures thermales dans l'arthrose

### Lombalgies chroniques

Dans cette indication, le premier essai a été publié par une équipe hongroise [7]. Il a comparé chez 158 patients randomisés en 4 groupes, les effets de différentes modalités thérapeutiques (balnéothérapie simple, massages sous l'eau et tractions sous l'eau) à l'absence de traitement. La puissance de l'étude est probablement insuffisante pour permettre les comparaisons intergroupes mais les patients des trois groupes traités ont une amélioration significative de la douleur, de la mobilité lombaire et de la consommation médicamenteuse en fin de cure et à un mois qui n'est pas retrouvée dans le groupe témoin. Cette amélioration n'est plus significative à un an, sauf pour la consommation

médicamenteuse.

Dans la lombalgie chronique il faut surtout évoquer les travaux réalisés par les universitaires de la faculté de Nancy sous la direction des Pr Boulangé et Guillemin [8-10]. Les trois essais comportent le même plan expérimental qui consiste à comparer un groupe réalisant une cure immédiate avec un groupe effectuant les soins à la fin de la période de surveillance, tout en poursuivant leur traitement médicamenteux habituel. Ils ont une puissance suffisante pour déceler une différence intergroupe significative pour différents critères de jugement, à la fin du traitement et à la fin du suivi (3 à 9 mois) : douleur lombaire, indice fonctionnel Eifel, questionnaire de Rolland et Morris, mobilité lombaire et consommation médicamenteuse. L'essai le plus récent a également montré un effet du traitement thermal sur la qualité de vie (Duke Health Profile).

Une revue systématique incluant les essais de cette trilogie concluait qu'il y avait un fort niveau de preuve et que le traitement thermal était efficace dans la lombalgie chronique [11]. L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé (Anaes), qui a précédé la Haute autorité de santé (HAS), recommande le traitement thermal ; elle retient un effet antalgique, fonctionnel et parfois sur la qualité de vie du thermalisme dans la lombalgie chronique [6]. Ultérieurement, une méta-analyse agrégeant cinq essais cliniques randomisés a permis de conclure que le traitement thermal réduisait en moyenne la douleur mesurée par l'échelle visuelle analogique (EVA) de 26,6 mm, IC95 % (20,4-32,8) [12]. La cure thermale telle qu'elle se déroule en France, peut être l'occasion de mener à bien des démarches d'éducation du patient. E Coudeyre et coll., en collaboration avec des universitaires de Montpellier et de Cochin, ont évalué une démarche d'éducation pour les lombalgiques en milieu thermal [13]. Ils ont comparé l'évolution de 360 patients réalisant une cure à Amélie-les-Bains répartis en deux groupes. Un groupe de 188 curistes a bénéficié des ateliers d'éducation (3 ateliers d'éducation d'une heure trente sur la base d'un "guide du dos") et d'une information orale non standardisée. Il a été comparé à un groupe de curistes recevant seulement une information orale non standardisée. À six mois, la douleur s'est améliorée significativement dans les deux groupes. Le groupe éducation a acquis une amélioration supérieure vis-à-vis des croyances, peurs et attitudes d'évitement (Fear avoidance belief questionnaire : score Fabq), et une amélioration plus importante de la capacité fonctionnelle (score de Québec).

Un volet de l'essai randomisé de Vichy, décrit dans le paragraphe suivant, concerne des patients souffrant de lombalgies chroniques. Les résultats mettent en évidence une amélioration significative et rémanente à 6 mois de la douleur, de la qualité de vie et de la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (Ains) chez les patients suivant une cure thermale par rapport aux témoins poursuivant leur traitement habituel [14].

### **Arthrose des membres**

Dans l'arthrose des membres, la méthodologie des différents essais publiés est très hétérogène rendant difficile une synthèse systématique [15]. Historiquement, le premier essai randomisé d'un traitement non médicamenteux dans la gonarthrose est probablement un essai thermal, réalisée par une équipe hongroise [16]. La puissance de l'étude

est suffisante pour déceler une amélioration supérieure de la douleur dans le groupe thermal par rapport au groupe traité à l'eau du robinet.

Pour l'arthrose des grosses articulations des membres inférieurs, nous détaillerons le travail de Nguyen et coll. réalisé en France [14] sur 188 patients, dont 64 gonarthroses et 24 coxarthroses. Il a l'avantage d'avoir été réalisé dans une situation proche de la situation réelle en comparant un groupe de patients parisiens qui s'est déplacé à Vichy avec un groupe poursuivant son traitement habituel au domicile. Il s'agissait d'une étude avec cross-over, mais dont seule la première partie a été publiée. À 6 mois, les sujets traités ( $-8\pm 29$  mm) ont une amélioration supérieure ( $p=0.047$ ) aux sujets témoins ( $+5\pm 26$  mm) pour la douleur à l'EVA ; l'indice algofonctionnel de Lequesne, respectivement  $-2,0\pm 3$  pour le groupe thermal et  $0\pm 3$  pour le groupe témoin ( $p=0,015$ ), la consommation d'Ains et d'antalgiques.

Dans l'arthrose des mains [17] nous avons comparé l'effet d'une pommade à l'ibuprofène (appliquée 3 fois par jour pendant 18 jours) avec une technique de brumisation d'eau thermale chaude le "Berthollet" (les patients recevaient 18 séances de 10'). L'effet de la pommade Ains avait préalablement été validé par un essai thérapeutique contre pommade *placebo*. La technique thermale était supérieure à l'Ains local pour l'indice algofonctionnel de Dreiser, la douleur, un indice composite développé à cet effet, la force de préhension et l'opinion du médecin examinateur en fin de cure. À 3 mois, la différence restait significative pour les trois derniers critères.

Les recommandations européennes de l'European League Against the Rheumatism (Eular) sur la gonarthrose ont, en 2003, pris en compte 5 essais dont 3 contre *placebo* et considèrent que la preuve d'efficacité est de niveau 1b (au moins un essai randomisé contre *placebo*) avec un effet thérapeutique, ou "effet taille", de 1,0 [18] (pour mémoire l'effet thérapeutique est considéré comme modéré pour un "effet taille" compris entre 0,5 et 0,8 et comme important pour un "effet taille" supérieur à 0,8). La revue systématique Cochrane concluait, après avoir colligé 7 essais randomisés représentant 498 patients à un niveau de preuve moyen en faveur de la balnéothérapie pour la douleur, la qualité de vie et la consommation médicamenteuse par rapport aux groupes témoins ne prenant aucun traitement [19]. Les auteurs soulignaient l'incertitude persistante qui planait sur la réalité de l'effet thérapeutique en raison de la faiblesse méthodologique des travaux évalués, de l'inadéquation de l'analyse statistique et de la présentation des résultats. Pour les travaux portant sur la balnéothérapie réalisée en milieu thermal, l'effet thérapeutique était situé entre 0,34 et 1,82. Depuis lors, une revue systématique a noté une amélioration du niveau de preuve [20] suite à la publication d'un grand essai randomisé [21].

La version de 2010, malgré des travaux scientifiques nombreux, n'a pas recommandé directement le traitement thermal, même si certains de ses composants, comme par exemple les exercices en piscine ou les applications de chaleurs, sont considérés comme ayant une efficacité symptomatique dans l'arthrose des membres. Plus récemment, [22] une version centrée sur le traitement non médicamenteux de l'arthrose des genoux recommande la cure thermale dans un sous-groupe de patients ayant une forme généralisée et des comorbidités. En 2014 également [23], nous avons publié l'analyse d'un



sous-groupe de polyarthrose d'un grand essai randomisé sur la gonarthrose [21] qui montre un effet significatif et cliniquement pertinent sur la douleur et la fonction. Il y a donc des arguments solides pour penser qu'un traitement thermal réalisé avec soin est susceptible d'améliorer les formes généralisées d'arthrose.

### **Cervicalgie chronique**

Malgré sa fréquence, la cervicalgie chronique reste peu évaluée. Nous avons réalisé un essai randomisé comparant l'effet des champs électromagnétiques pulsés (Cemp) et d'une cure thermale [24-25]. Un groupe témoin non randomisé poursuivait son traitement habituel. Contrairement à notre hypothèse de départ, les Cemp se sont avérés supérieurs au traitement thermal sur le critère principal. Il est toutefois noté une franche proportion de patients améliorés d'au moins 20 % dans les deux groupes traités (33/42 dans le groupe Cemp, 24/44 dans le groupe thermal) par rapport au groupe témoin, non randomisé (6/34). L'effet traitement est de 1,45 pour les Cemp et de 0,95 pour le traitement thermal. Il est observé, dans les deux groupes traités, une amélioration significative de la douleur, d'un indice algofonctionnel (échelle de Copenhague), de certaines dimensions d'un questionnaire de qualité de vie SF36 (dimension physique, santé perçue, douleur physique, vie et relation avec l'extérieur et limitation due à l'état physique) ainsi qu'une diminution de la consommation d'Ains et d'antalgiques.

## **Matériel et méthode**

### **Participants**

#### **Critères d'inclusion**

Patient âgé de 18 ans à 80 ans. Patient porteur d'une arthrose symptomatique depuis au moins trois mois (EVA initiale supérieure à 20 mm). Pour l'arthrose des membres on utilisera les critères de classification de l'ACR [26] : douleur des genoux et au moins 1 des trois critères suivants : âge > 50 ans, raideur matinale < 30 minutes, et/ou crépitements articulaires. Des ostéophytes à la radiographie du genou sont nécessaires. Pour les lombalgies et les cervicalgies, on exigera douleur lombaire et/ou douleur du cou depuis plus de 3 mois. Des ostéophytes à la radiographie standard sont nécessaires. Pour la polyarthrose on exigera une arthrose interphalangienne proximale ou distale des mains (l'atteinte clinique est suffisante pour ce diagnostic), ou 3 localisations d'arthrose prouvées radiologiquement (ostéophytes) sur le rachis, les hanches, les genoux et les pieds, ce qui combine les critères de Kellgren [27], de Dougados [28] et de l'ACR, ou bien 2 localisations d'arthrose et un antécédent familial d'arthrose, ou bien 2 localisations d'arthrose symétrique.

Patient disponible pour participer à une cure thermale de 3 semaines et pour être suivi pendant 6 mois. Patient affilié à un régime de Sécurité sociale ou assimilé.

#### **Critères de non inclusion**

Patient mineur ou âgé de plus de 80 ans. Femme enceinte ou allaitant (données de l'in-



terrogatoire). Patient majeur protégé par la loi ou personne privée de liberté par décision administrative et judiciaire. Patient présentant une contre-indication à une cure thermale ou à certains soins : pathologie infectieuse chronique, cancer évolutif, insuffisances cardiaque, hépatique ou rénale décompensées, ulcère de jambe “ouvert”, troubles du comportement, déficit immunitaire, phlébite, érysipèle (données de l’interrogatoire et de l’examen clinique) ; polyarthrite rhumatoïde en poussée, sciatique aigue par conflit discoradiculaire. Chirurgie rachidienne ou orthopédique programmée pendant les six mois de suivi. Une chirurgie programmée après le début de cure n’est pas un critère de non-inclusion mais un échec du traitement. Patient ayant déjà bénéficié d’une cure thermale dans les six mois avant l’inclusion pour arthrose. Patient ayant des antécédents d’érysipèle : l’érysipèle pourrait être un des effets indésirables possible de la cure thermale et il est admis, même s’il n’y a pas d’enquête épidémiologique sur le sujet, que la réalisation d’une cure expose à la récurrence. Les antécédents d’érysipèle conduisent les médecins thermaux à proposer systématiquement une antibioprofylaxie dans certaines stations.

#### Critère d’exclusion

Les patients ayant déjà une chirurgie programmée pour leur arthrose n’ont pas été inclus dans l’étude.

#### Recrutement et sorties d’études

Le recrutement a été assuré par annonce dans les thermes de Divonne, dans les cabinets médicaux et les pharmacies dans un rayon de 30 km autour de Divonne-les-Bains, département de l’Ain, France.

Il n’a pas été mentionné dans l’annonce que le traitement proposé était une cure thermale pour éviter un biais de sélection par le recrutement d’une population favorablement disposée à cette thérapeutique.

Les sorties d’étude n’ont pas été remplacées. En cas de retrait de consentement, il a été demandé au patient s’il acceptait quand même que les données déjà recueillies soient utilisées pour l’analyse.

#### Abandon et rupture du protocole

Les causes d’abandons et de ruptures du protocole ont été systématiquement renseignées et consignées pour chaque patient de façon à pouvoir faire une analyse en intention de traiter.

### Traitement

#### Eau thermale

L’eau thermale utilisée est celle de la source de Divonne-les-Bains dont la composition chimique est donnée dans le tableau 1. Elle a obtenu l’agrément du ministère de la santé en date du 15 juin 1998 pour une durée de 30 ans.

<b>Sources de Divonne-les-Bains (01)</b> Point de prélèvement Date de prélèvement	<b>Harmonie</b> Émergence 09/10/97	<b>Mélodie</b> Émergence 03/10/97
Température	12.7°	14.3°
pH	7.7	7.6
Conductivité à 20° en $\mu\text{S}/\text{cm}$	467	444
Alcalinité en ml N/10	47	40
SiO <sub>2</sub> (silice) en mg/l	5.3	5.3
CO <sub>2</sub> libre en mg/ml	261	253
Carbone organique total en mg/l	0.6	0.6
Résidu sec 180°C en mg/l	261	253
Résidu sulfaté en mg/l	345	330
Anions en mg/l		
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	286	244
SO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	15.2	25.4
Cl <sup>-</sup>	2.7	3.9
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	1.1	1.5
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	0.02	< 0.02
F <sup>-</sup>	0.2	0.3
PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	< 0.1	< 0.1
Cations en mg/l		
Ca <sup>++</sup>	71.8	64.5
Mg <sup>++</sup>	16.6	16.6
K <sup>+</sup>	0.5	0.4
Na <sup>+</sup>	1.9	2.8
Li <sup>+</sup>	< 0.1	< 0.1
Fe <sup>++</sup>	< 0.005	< 0.005
Mn <sup>++</sup>	< 0.001	< 0.001
Sr <sup>++</sup>	1.5	2.1
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	< 0.003	< 0.003
Traces		
Al, As, B, Cd, Cr, Cu, Pb, Se, Zn		

**Tableau 1: Composition chimique de l'eau de Divonne-les-Bains.**  
(Laboratoire national des études hydrologiques et thermales, prélèvement du 7/10/1997)

Le captage de la source “harmonie” se fait par un forage à 170 m de profondeur, celui de la source “Mélodie” se fait par un forage à 190 m de profondeur.

### Traitement thermal

La crénothérapie (synonymes cure thermale, ou crénobalneothérapie, ou balneotherapy pour les pays anglophones) est un ensemble de traitements utilisant les eaux thermales.

### Soins thermaux

Le traitement délivré aux patients est une cure thermale avec soins à visée rhumatologique pendant 3 semaines. Celle-ci comprend 4 soins quotidiens, 6 jours par semaine, soit 18 jours de soin. La cure est administrée dans les conditions usuelles de traitement des curistes.

Les bains sont réalisés en baignoire par séances de 20 minutes. La température des bains est réglée spécifiquement pour chaque patient, en moyenne de 34° à 38°. Il s’agira de bains avec hydrojets.

Les massages sont proposés par séances de 10’. Ils sont réalisés sous une douche d’eau thermale à 38°. Ils sont délivrés par un personnel qualifié (kinésithérapeute). Ils sont délivrés sur les zones douloureuses et le médecin thermal devra préciser la force du massage, plutôt fort sur les articulations des genoux et des hanches, plus doux sur le rachis lombaire, très léger sur le rachis cervical.

Les boues sont proposées par séances de 20 minutes. Il s’agit de cataplasmes, enrobés dans un tissu. La température s’échelonne entre 43 et 50°. Les piscines sont associées à des jets d’hydromassages. La température de l’eau est de 32° et la durée du soin est de 10’. Les douches peuvent être automatiques ou délivrées spécifiquement sur les zones douloureuses par les techniciens thermaux. Elles sont à une température de 38° et durent 3 à 6’.

### Expérience des thérapeutes : hydrothérapeutes et kinésithérapeutes

L’établissement de Divonne-les-Bains a recruté deux kinésithérapeutes expérimentés pour les massages sous l’eau.

### Méthode de standardisation des traitements

Il y a une automatisation des durées de soins par des minuteurs. Les hydrothérapeutes sont formés par une hydrothérapeute expérimentée de la station de Montbrun pour les applications de boue. La température des cataplasmes est déterminée par une armoire chauffante à thermostat.

Pas de mobilisation en piscine, jets d’hydromassages et supervision des mouvements par hydrothérapeutes non diplômés.

Les cartes de soins n’ont pas été conservées. L’adhésion des patients au protocole de soins a été estimée par le médecin examinateur.

Les facteurs environnementaux de dépaysement de la cure thermale (climat, repos, isolement du milieu habituel) favorisant la réceptivité à l’éducation du patient ne seront pas recherchés dans cette étude réalisée avec un recrutement local.

### Traitements associés

Tous les traitements associés ont été autorisés, selon les prescriptions du médecin traitant

ou du médecin thermal mais ils ont été consignés avec précision, de façon à ne pas attribuer à tort l'amélioration des patients à une augmentation de consommation des traitements associés.

Les actes de chirurgie ont été autorisés, s'ils étaient médicalement nécessaires mais ont été considérés comme un échec du traitement.

## **Objectifs de l'étude**

### **Hypothèse testée**

Les patients réalisant une cure rhumatologique dans la station de Divonne-les-Bains ont-ils une amélioration de leurs symptômes rhumatologiques ?

### **Objectif principal**

L'objectif principal est de montrer chez des patients atteints d'arthrose qu'une cure avec des soins rhumatologiques entraîne une amélioration pertinente de la douleur et/ou des capacités fonctionnelles.

### **Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires sont :

- d'évaluer l'évolution clinique après traitement thermal adapté,
- d'étudier l'évolution de la qualité de vie au cours du temps,
- d'évaluer les variations de consommation de santé qui en résultent du point de vue du patient,
- d'évaluer le ressenti et l'opinion du patient et du médecin sur l'état du patient,
- d'étudier la survenue d'événements indésirables et de complications,
- d'évaluer la présence d'une amélioration cliniquement pertinente et des paramètres spécifiques des sous-groupes de patients présentant une arthrose du rachis lombaire, du rachis cervical, du genou ou une polyarthrose.

### **Critères de jugement**

Les critères de jugement sont recueillis par auto-questionnaire, par l'interrogatoire et par l'examen clinique à l'entrée dans l'étude, à 3 semaines (fin du traitement thermal) et à 6 mois par le médecin examinateur de l'étude, le Dr Dominique Malié.

### **Critères de jugement principal**

Le critère de jugement principal de l'étude est l'obtention d'au moins 50 % de patients présentant une amélioration cliniquement pertinente (Mcii : Minimal clinical important improvement) à 6 mois. Elle correspond au pourcentage de patients améliorés dans un essai randomisé sur la gonarthrose publié antérieurement [21].

Cette réponse cliniquement importante est de plus en plus recherchée dans les essais thérapeutiques car elle paraît plus adaptée au patient que la simple différence statistique et elle est plus signifiante pour le clinicien.

Une amélioration sera considérée comme cliniquement pertinente si elle est d'au moins:

- 19.9 mm sur l'EVA de la douleur [29] et/ou
- 7.9 (21.1 %) pour l'indice Womac fonction chez un patient présentant une arthrose des

membres inférieurs isolée [29],

- 30 % pour l'Oswestry [30-31] chez un patient présentant des lombalgies isolées [33],
- 20 % pour l'indice de Copenhague chez un patient présentant des cervicalgies isolées [32,34],
- 20 % pour le Rapid3 [35] chez un patient présentant une arthrose généralisée, le chiffre de 20 % est une valeur arbitraire, puisqu'il n'y a pas encore de Mcii pour le Rapid3.

La cure sera considérée comme un échec en cas d'amélioration insuffisante (c'est-à-dire n'atteignant pas le seuil de pertinence clinique), en cas de nécessité d'intervention chirurgicale pour l'arthrose mais également en cas d'abandon en cours de traitement ou de sortie d'étude après la fin du traitement, de façon à pouvoir réaliser une analyse en intention de traiter.

Conformément à l'usage et à l'éthique, les retraits de consentement ne seront pas analysés.

Ces cas de figure exceptés, les données manquantes pour les critères principaux ont été remplacées par la dernière observation disponible du patient.

### Critères de jugement secondaire

Les critères secondaires de jugement ont été évalués à 1 mois et à 6 mois :

poids, pression artérielle et fréquence cardiaque ; douleur et échelle algofonctionnelle spécifique. L'évolution de la douleur et des différents scores algofonctionnels après la cure (Womac pour l'arthrose des membres, Oswestry pour l'arthrose lombaire, Copenhague pour les cervicalgies, Rapid3 pour la polyarthrose).

Évaluation du ressenti et de l'opinion :

- sensation d'avoir une amélioration de son état par le patient,
- sensation du patient d'être dans un état clinique acceptable,
- opinion du patient et du médecin sur l'amélioration.

### Les variations des traitements associés et dépenses de santé

Consommation médicamenteuse initiale et modification

Traitements non médicamenteux

Consultations

Hospitalisations

Chirurgie pour l'arthrose

Consommation médicamenteuse, traitements physiques, consultations, hospitalisations à l'inclusion, à 1,3 et 6 mois.

La sensation pour le patient d'être dans un état clinique acceptable, la sensation d'avoir une amélioration de son état et l'opinion du patient et du médecin sur cette éventuelle amélioration à 1 mois, 3 mois et 6 mois.

### Les effets indésirables du traitement

Les événements indésirables et complications à 1 mois, à 3 mois et à 6 mois ont été recueillis de façon systématique par l'investigateur lors de chaque visite sur un formulaire prévu à cet effet. Une procédure de gestion des événements indésirables graves ou critiques était programmée au protocole. Il était prévu de déclarer les effets indésirables graves aux agences de sécurité sanitaire en cas de survenue.

### Méthodes entreprises pour éviter les biais

Le critère de jugement principal a été rempli par le patient, en dehors de la présence du médecin évaluateur. Ses réponses ne pouvaient pas être directement influencées par celui-ci.

Lors des visites suivantes, le médecin thermal n'avait pas accès aux réponses données aux visites précédentes par les patients. La partie initiale du cahier d'observation était conservée par le secrétariat sans que le médecin examinateur ait la possibilité de la consulter.

Le critère de jugement principal est un critère qualitatif, en principe moins sensible à l'effet *placebo* qu'un critère purement quantitatif dans une pathologie fonctionnelle comme l'arthrose [36-37].

### Nombre de sujets à inclure

Il a été calculé avec la formule de Casagrande et Picke pour les essais randomisés où une amélioration supérieure est espérée dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle [38]. On suppose l'existence d'un groupe témoin hypothétique ne faisant pas la cure et n'ayant pas ou peu d'amélioration (10 % de patients améliorés).

Une étude de cohorte récente avait montré 8/168 arthroses des membres isolées, 26/168 arthroses rachidiennes isolées et 99/168 polyarthroses [39]. On avait prévu que 20 % des patients de l'étude auraient une pathologie rachidienne isolée, 20 % une arthrose des membres inférieurs isolée et 60 % une arthrose généralisée.

#### Arthrose rachidienne

Pour l'arthrose rachidienne, responsable de lombalgies chroniques, on a utilisé l'étude préliminaire de Forestier et coll. [40] qui observait 10 patients améliorés sur 16 (62,5 %) pour la douleur et 3/16 (18,75 %) pour l'Oswestry.

En hypothèse bilatérale, où chacun des deux groupes peut s'avérer supérieur à l'autre, avec un risque  $\alpha$  à 5 %, un risque  $\beta$  à 10 % (puissance à 90 %) et un pourcentage de succès de 62.5 % dans le groupe thermal et 10 % dans le groupe contrôle, le nombre de patients à inclure par groupe est égal à 26 pour le critère douleur et 660 pour l'Oswestry.

#### Arthrose des membres

Pour l'arthrose des membres on utilise l'étude de Forestier et coll. [21] qui observait 50,8 % de patients améliorés dans le groupe cure thermique + exercice par comparaison aux 36,4 % pour le groupe exercices seuls. On se place dans l'hypothèse d'un groupe témoin hypothétique qui ne reçoit aucun traitement dont 10 % des patients sont améliorés à 6 mois. Dans ce cas, le nombre de sujet à inclure est de 46 si on accepte un risque  $\alpha$  de 5 % et un risque  $\beta$  de 10 %.

#### Polyarthrose

Pour la polyarthrose on se basera sur l'étude pilote de Forestier et coll. [20] qui constatait 66 % de patients améliorés. Le nombre de sujet à inclure est de 26 patients.

## **Analyse statistique**

Procédure générale de l'analyse statistique

Degré de signification statistique prévu

Un seuil à 5 % a été retenu pour le critère principal.

Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Les abandons de traitement non renseignés ont fait l'objet d'un rappel téléphonique. Les données manquantes ou non valides ont été complétées manuellement ou par appel des patients dans la mesure du possible. En cas de données non récupérables, on a utilisé la dernière valeur disponible. L'analyse statistique a été réalisée après correction optimale des données manquantes et après avoir figé la base de données.

Choix des personnes à inclure dans l'analyse

Une analyse statistique en intention de traiter a été réalisée à la fin de l'étude. L'analyse en intention de traiter a concerné les résultats de tous les patients inclus dans l'étude et ayant commencé le traitement, y compris les arrêts d'étude (analyse de la dernière mesure connue) et les écarts au protocole. Seuls les retraits de consentement n'ont pas été analysés à moins que les patients concernés ne l'acceptent clairement.

Elle a été complétée par une analyse per protocole sur le critère de jugement principal (nombre de patient améliorés parmi ceux ayant fait tous les soins).

Analyse statistique

Les procédures habituelles de data management et gel de la base ont été opérées par le Docteur R. Forestier.

Description et comparabilité du groupe

L'analyse descriptive a porté sur l'ensemble des variables recueillies. Elle a utilisé les descripteurs usuels (nombre et fréquence pour les variables qualitatives, moyenne, écart-type, médiane et intervalle de confiance pour les variables quantitatives continues).

Analyse du critère de jugement principal

Le critère principal a été analysé grâce à un test du  $\text{Khi}^2$  sans correction de continuité après vérification des conditions de validité. Les critères complémentaires usuels (risque relatif et intervalle de confiance à 95 %) sont également présentés.

Analyse des critères secondaires

Les conditions de normalité ont été vérifiées par le test de Kolmogorov Smirnov.

Les critères secondaires ont été analysés par le test t de Student pour séries appariées lorsque les conditions de normalité sont vérifiées. Dans le cas contraire, on a utilisé le test t de Wilcoxon. Les critères de jugement qualitatifs ont été analysés par le test du  $\text{Khi}^2$  sans correction de continuité si les conditions de validité étaient vérifiées ou dans le cas contraire par un test exact de Fisher.

## **Aspects éthiques et réglementaires**

La cure thermale a eu lieu dans la station thermale française de Divonne-les-Bains.



L'étude a été conduite conformément au protocole établi, aux lignes directives des bonnes pratiques cliniques françaises et européennes, la déclaration d'Helsinki dans sa dernière version (Séoul 2008) ainsi qu'aux recommandations de l'ICH (International Conference on Harmonisation), Guideline for Good Clinical Practice [41] et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative aux recherches biomédicales (Code de la Santé publique) et ses décrets d'application. L'étude a été menée conformément aux dispositions législatives et réglementaires françaises, et dans le respect des bonnes pratiques cliniques (ICH E6) [42]. Le système d'assurance qualité en usage dans le centre investigateur s'appliquera, sauf dispositions spécifiques prévues dans le protocole ou précisées par écrit par le promoteur avant le début de l'étude.

Le fichier a été déclaré à la Commission nationale informatique et liberté (Cnil). Les informations recueillies lors de cette étude ont fait l'objet d'un traitement informatique. Le fichier a été déclaré à la Cnil en date du 5 février 2013 et a été réalisé en conformité avec la loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Ce protocole a été soumis au Comité de protection des personnes (CPP) Sud Est III ainsi qu'à l'Afssaps en date du 9 avril 2013.

Il n'y a pas eu d'amendement au protocole.

Le consentement éclairé a été obtenu de tous les patients de l'étude.

## **Contrôle et assurance de la qualité**

### **Contrôle de qualité**

Les principales étapes de l'étude ont fait l'objet d'un contrôle qualité : documents de travail, remplissage des cahiers d'observation, cohérence avec les données sources pour les critères d'éligibilité et d'inclusion, le critère principal d'évaluation et les événements indésirables.

Le contrôle qualité a été réalisé sous la responsabilité du Dr Romain Forestier.

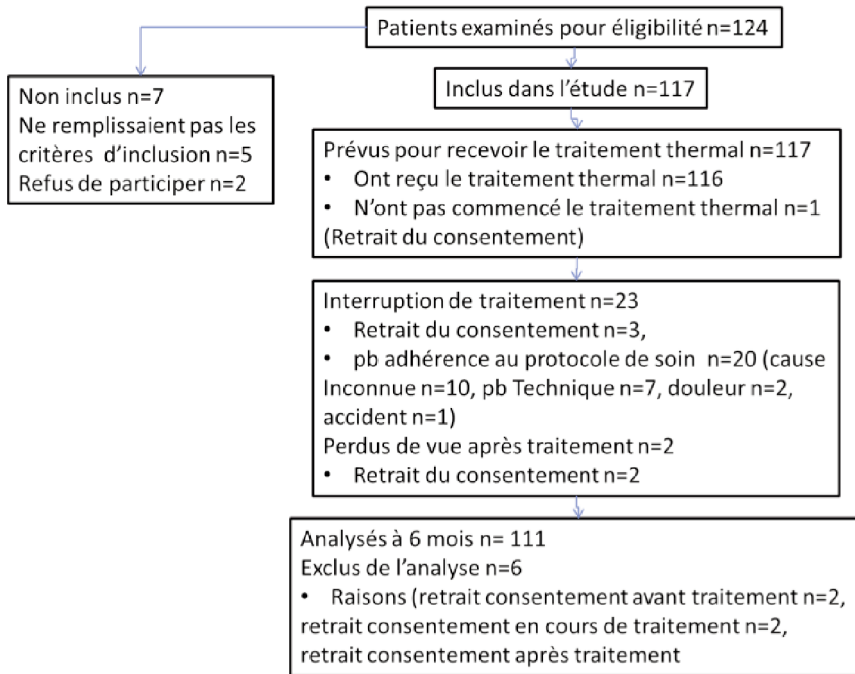
## **Résultats**

### **Contrôle de qualité**

Le contrôle de qualité a porté sur 10 % des fiches de saisie. Le taux d'erreur de saisie entre les fiches patients et les grilles de saisie étant inférieur à 2 %, il n'a pas été jugé nécessaire de vérifier toute la base.

### **Flux des participants**

Le nombre de patients à chaque étape de l'étude est noté sur la figure 1.



**Figure 1: Diagramme de flux**

Les applications de boue ont été mises en œuvre aux thermes de Divonne-les-Bains, spécifiquement pour l'étude et les techniciens ont été formés par un technicien expérimenté d'une autre station. Les autres soins utilisés pour l'étude étaient déjà utilisés dans le traitement des pathologies psychiatriques.

### **Recrutement**

Les patients ont été recrutés entre le 1<sup>er</sup> août 2013 et le 21 novembre 2013. Le suivi des patients s'est achevé le 26 juin 2014.

Le recrutement a été précédé par une réunion entre le directeur des thermes de Divonne-les-Bains, les médecins et les kinésithérapeutes des communes alentour pour les informer du démarrage de l'étude. Les thermes ont également distribué des affiches à mettre dans les cabinets médicaux, les cabinets des kinésithérapeutes et les pharmacies.

Les patients se présentant pour le recrutement ont été contactés par téléphone par une personne ressource. Une autre personne salariée de l'établissement a personnellement organisé les soins spécifiques de rhumatologie.

### **Caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion sont détaillées dans le tableau 2.

	Moyenne $\pm$ $\Sigma$ ou Nb de patient/total
Sexe ratio Femme/Homme	99/23
Activité professionnelle	16/124
Poids (kg)	73.9 $\pm$ 16.9
Taille (m)	1.63 $\pm$ 7.6
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	27.8 $\pm$ 5.8
Pression artérielle systolique	132 $\pm$ 15
Pression artérielle diastolique	74 $\pm$ 9.1
Fréquence cardiaque (/minute)	70 $\pm$ 8.6
Cure dans le passé ?	22
Antécédents chirurgicaux pour l'arthrose ?	17*
Antécédents d'érysipèle ?	2
État cliniquement acceptable ?	45
EVA douleur (/100)	65 $\pm$ 17
Âge (années)	65 $\pm$ 8
<b>Pathologie</b>	
Polyarthrose	87
Arthrose rachis isolée	27
Coxarthrose isolée	0
Gonarthrose isolée	2
Traitement de l'arthrose en cours	59/117
Womac total	55 $\pm$ 57
Échelle de Copenhague (/30)	11 $\pm$ 6.4
Échelle Oswestry (/50)	14 $\pm$ 5.7
Rapid3 (/30)	4.95 $\pm$ 7.6

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion**

\* type de chirurgie : non précisé (n=11), arthrode lombaire (n=2), arthrode cervicale (n=1), prothèse pouces et hallux valgus (n=1), prothèse totale hanche (n=1), prothèse totale genou (n=1).

La répartition de leurs localisations d'arthrose est donnée sur le tableau 3.

<b>Polyarthrose</b>	n=87
Rachis cervical	43
Rachis lombaire	48
Pouces	24
Métacarpo-phalangiennes	8
Inter-phalangiennes proximales	5
Inter-phalangiennes distales	7
Hanches	28
Genoux	64
Articulation de Lisfranc	1
Métatarso-phalangienne	0
<b>Atteinte isolée</b>	n=31
Rachis	27
Genoux	2
Articulation de Lisfranc	0
Métatarso-phalangienne	2

**Tableau 3 : Distribution des atteintes arthrosiques des patients de l'étude**

### Critère principal

111 patients ont été analysés pour le critère de jugement principal. 87 (78 %) ont eu une amélioration cliniquement pertinente de la douleur et/ou de la fonction. Les résultats détaillés sont portés sur le tableau 4.

Critère de jugement principal	Amélioré	Non amélioré	N
Douleur EVA	75 (67 %)	36 (33 %)	111
Womac arthrose membres inférieurs	39 (71 %)	16 (29 %)	55
Copenhague cervicalgies	32 (84 %)	6 (16 %)	38
Oswestry lombalgies	44 (75 %)	15 (25 %)	59
Rapid 3 polyarthrose	17 (63 %)	10 (36 %)	27
Total	87 (78 %)	24 (22 %)	111

**Tableau 4 : Critère de jugement principal, amélioration cliniquement pertinente**

### Résultat des autres critères accessoires (population totale des patients)

L'opinion des patients sur leur état est notée dans le tableau 5.

Opinion des patients	3 semaines	6 mois
Beaucoup mieux	58	35
Plutôt mieux	42	45
Inchangée	6	15
Plutôt aggravée	3	3
Beaucoup aggravée	1	1

**Tableau 5 : Opinion des patient sur leur évolution clinique**

L'opinion des patients sur leur consommation médicamenteuse est notée dans le tableau 6.

Consommation médicamenteuse	3 semaines	6 mois
Augmentée	3	6
Diminuée	70	69
Inchangée	36	24

**Tableau 6: Opinion des patients sur leur consommation médicamenteuse**

Les critères accessoires sont rapportés dans le tableau 7.

Critères	J0	7 jours	3 sem.	6 mois	RMS*	p**
PA systolique	132±15	126±16	126±17	127±16	0.43	<0.00001
PA diastolique	74±9	73±7	72±10	73±9	0.19	0.043
Fréquence cardiaque	68±8	67±6	66±6		0.33	0.002
Douleur (EVA)	65±17		34±23	36±26	1.07	<0.00001
Womac total	88±46		42±36	58±44	0.93	<0.00001
Oswestry	14±6		8±6	7±5	1.16	<0.00001
Échelle de Copenhague	12±6		7±10	5±5	1.16	<0.00001
Rapid 3	15.7±4.4		9.5±5.0	9.9±5.7	1.09	<0.00001
État cliniquement acceptable (Pass)	43/111		93/110	75/98		<0.00001

**Tableau 7 : Évolution des critères de jugement quantitatifs**

\*RMS à 6 mois: réponse moyenne standardisée ( $\Delta/\sigma\Delta$ ).

\*\* Test T de Student pour séries appariées.

### Déroulement du traitement et effets indésirables

Le traitement thermal s'est déroulé sans interruption et sans modification pour 110 patients pendant la première moitié de la cure. 105 patients n'ont eu aucune interruption de traitement pendant la durée de la cure. Les causes d'interruption ont été un épisode douloureux, une intolérance au jet et 4 interruptions de soins liées à un manque d'eau

chaude (panne de chaudière à l'établissement thermal).

Aucun érysipèle n'a été observé pendant la première ni la deuxième moitié de la cure. Il y a eu 5 effets indésirables : 2 non précisés, 1 épisode douloureux, 1 irritation conjonctivale, 1 réaction urticaire après piqûre de guêpe. 2 patients ont eu une interruption de soins dans la deuxième moitié de la cure : 1 aggravation des douleurs, 1 cause non précisée. Il n'y a eu aucun effet indésirable grave.

Il n'y a eu aucune intervention chirurgicale, ni hospitalisation pour une autre cause pendant la période de cure.

Pendant le suivi post-cure, il y a eu une hospitalisation qui a été jugée sans rapport avec le traitement thermal. Il a également été observé un épisode de conjonctivite, la survenue d'un diabète, un érysipèle de la face (guéri sans séquelles sous antibiotiques), une mycose vaginale, un épisode de sciatique paralysante, une verrue de la main et la crise douloureuse qui avait débuté pendant la cure s'est prolongée 3 mois, malgré un traitement médicamenteux vigoureux.

### **Analyse en sous-groupes constitués *a posteriori*, à la demande de l'Académie de médecine**

#### **Gonarthrose**

##### *Caractéristiques des patients atteints de gonarthrose*

Il y a 64 patients atteints de gonarthrose. 2 ont une atteinte isolée et 62 surviennent dans un contexte d'arthrose généralisée.

##### *Amélioration cliniquement pertinente*

55/64 (85 %) patients atteignent le Mcii douleur (amélioration d'au moins 19,9 mm de l'EVA douleur et 14/23 de la sous-échelle fonction de l'indice Womac). Nous rapportons aussi l'évolution des paramètres cliniques dans le tableau 8.

	<b>J0</b>	<b>6 mois</b>	<b>Différence [IC 95 %]</b>	<b>Effet taille</b>	<b>RMS</b>	<b>p</b>
Douleur (EVA)	64.2±18.6	35.6±25.3	-28.6 [22.0-35.1]	1.54	1.09	<0.0001
Womac douleur	19.2±7.2	12.2±7.3	-6.9 [1.9-12.0]	0.97	0.59	0.009
Womac dérouillage	9.8±3.4	6.3±3.8	-4.0 [2.0-5.9]	1.02	0.94	0.0003
Womac fonction	64.8±27.9	35.3±26.9	-30.0 [14.4-45.7]	1.05	0.83	0.00006
Womac total	76.0±52	43.3±48	-40.7 [19.4-62.0]	0.62	0.82	0.00007

**Tableau 8 : Évolution des paramètres cliniques des patients atteints de gonarthrose**

Effet taille : moyenne des n différences/écart-type des n différences

RMS : réponse moyenne standardisée (moyenne à 6 mois – moyenne à J0)/écart-type à J0.

## Arthrose lombaire

### *Caractéristiques des patients atteints d'arthrose lombaire*

Il y a 74 patients atteints d'arthrose lombaire isolée (n=25) ou survenant dans un contexte d'arthrose généralisée (n=49).

### *Critère principal*

74 patients ont pu être analysés pour le Mcii douleur (amélioration d'au moins 19,9 mm de l'EVA douleur). 50/74 (67 %) ont eu une amélioration cliniquement pertinente de la douleur. 63 patients ont été analysés pour le Mcii fonction, 48 (76.2 %) ont une amélioration cliniquement pertinente de la fonction (amélioration de 30 % de l'échelle Oswestry). Au total, 58/74 (78 %) ont une amélioration cliniquement pertinente de la douleur et/ou de la fonction.

Les évolutions de la douleur et de l'échelle Oswestry sont notées sur le tableau 9.

	J0	6 mois	Différence [IC 95 %]	Effet taille	RMS	p
Douleur (EVA)	64.5±18.0	36.2±29.0	28.28	1.01	1.57	<0.00001
Oswestry	14.2±5.8	7.1±6.0	7.16	1.20	1.23	<0.00001

**Tableau 9 : Évolution des paramètres cliniques des patients lombalgiques**

## Arthrose cervicale

### *Caractéristiques des patients atteints d'arthrose cervicale*

Il s'agit de 55 patients atteints d'arthrose cervicale isolée (n=13) ou survenant dans un contexte d'arthrose généralisée (n=42).

### *Critère principal*

55 patients ont pu être analysés pour le Mcii douleur (amélioration d'au moins 19,9 mm de l'EVA douleur). 37 (67 %) ont eu une amélioration cliniquement pertinente de la douleur. 38 patients ont été analysés pour le Mcii fonction, 31 (81 %) ont une amélioration cliniquement pertinente (amélioration de 20 % de l'échelle de Copenhague). Au total, 44/55 (80 %) ont une amélioration cliniquement pertinente de la douleur et/ou de la fonction.

Les évolutions de la douleur et l'échelle de Copenhague sont notées sur le tableau 10.

	J0	6 mois	Différence [IC 95 %]	Effet taille	RMS	p
Douleur (EVA)	66.4±18.8	39.8±29.5	26.63	0.89	1.41	<0.00001
Copenhague	12.0±6.5	5.6±5.7	6.41	1.20	1.23	<0.00001

**Tableau 10 : Évolution des paramètres cliniques des patients cervicalgiques**

Effet taille : moyenne des n différences/écart-type des n différences

RMS : réponse moyenne standardisée (moyenne à 6 mois – moyenne à J0)/écart-type à J0.



## Polyarthrose

### *Caractéristiques des patients atteints de polyarthrose*

Il y a 87 patients atteints d'arthrose généralisée.

### *Critère principal*

87 patients ont pu être analysés pour le Mcii douleur (amélioration d'au moins 19,9 mm de l'EVA douleur). 58 (67 %) ont eu une amélioration cliniquement pertinente de la douleur. 24 patients ont été analysés pour le Mcii, 14 (58.3 %) ont une amélioration cliniquement pertinente de la fonction (amélioration de 30 % de l'échelle Rapid3). Au total, 61/87 (71 %) ont une amélioration cliniquement pertinente de la douleur et/ou de la fonction.

Les évolutions de la douleur et l'échelle Rapid3 sont notées sur le tableau 11.

	<b>J0</b>	<b>6 mois</b>	<b>Différence [IC 95 %]</b>	<b>Effet taille</b>	<b>RMS</b>	<b>p</b>
Douleur (EVA)	66.7±19	39.0±27	27.7	1.0	1.45	<0.00001
Rapid 3 fonction	11.8±4.8	6.5±3.9	5.6	1.16	1.51	<0.00001
Rapid 3 EVA douleur	6.3±1.9	4.6±2.7	1.76	0.69	0.92	0.0021
Rapid 3 EVA globale	5.6±1.8	4.2±2.7	1.38	0.50	0.76	0.019
Rapid 3	15.9±4.5	10.6±5.6	5.3	1.01	1.17	0.00004

**Tableau 11 : Évolution des paramètres cliniques des patients atteints de polyarthrose**

## Discussion

### Interprétation

Cette étude montre que le traitement thermal de Divonne-les-Bains peut améliorer de façon pertinente 78 % des patients présentant une arthrose. Ce pourcentage de succès est similaire pour tous les sous-groupes de patients présentant une gonarthrose, une arthrose lombaire, une arthrose cervicale ou une polyarthrose. La population est représentative des sujets screenés puisque 94 % d'entre eux étaient susceptibles d'intégrer l'étude et que 89 % ont pu être analysés pour le critère de jugement principal. La totalité des critères de jugement est améliorée de façon très significative.

La majorité des patients présente une arthrose généralisée même si toutes leurs localisations d'arthrose n'ont pas d'expression clinique.

Cette étude présente plusieurs limites méthodologiques dont la principale est l'absence de groupe témoin. D'un autre côté le nombre de patients améliorés est supérieur à celui observé dans le groupe thermal d'essais randomisés étant de bonne qualité méthodologique [21]. Il est donc probable que les biais n'expliquent pas la totalité de l'amélioration observée dans cette étude. Dans une méta-analyse comparant l'absence de traitement, l'effet *placebo* et un comparateur actif, Krogsboll a montré que la réponse moyenne standardisée

était de 0.24 (95 % intervalle de confiance -0.36 à -0.12) pour l'absence de traitement, -0.44 (-0.61 à -0.28) pour le *placebo*, et de -1.01 (-1.16 à -0.86) pour le traitement actif [43]. La réponse moyenne standardisée pour notre étude est plus proche de celle observée dans le traitement actif.

Il reste cependant possible que l'effet du traitement thermal a pu être surévalué par tous les biais classiques observés dans les études ouvertes : biais historique, biais de maturation, biais de test, biais d'instrumentation et biais de régression vers la moyenne [44].

Notre étude n'a pas analysé les préférences des patients pour ou contre le traitement thermal mais l'annonce faite dans la presse n'évoquait pas le traitement thermal et mentionnait uniquement que les patients étaient recrutés pour tester un traitement de l'arthrose. Nous espérons ainsi n'avoir pas recruté exclusivement des patients favorables au traitement thermal [45]. L'absence d'insu a pu surestimer l'effet du traitement. Il a été constaté que l'insu était plus difficile à obtenir pour les traitements non-médicamenteux [46]. Nous avons essayé de limiter ce biais en utilisant un critère de jugement qualitatif (amélioré vs non amélioré). En effet, Hrobjartsson a montré que le % de mauvaise classification était négligeable en cas d'absence d'insu de l'observateur si la variable étudiée était de type binaire [47]. Il faut de surcroît souligner que quand l'insu est recherché, il est rarement évalué, ce qui laisse planer un doute quant à la réalité de l'insu dans la majorité des essais thérapeutiques non médicamenteux [48].

### **Généralisabilité**

Notre population semble représentative de la population souffrant d'arthrose comme en témoigne le fort pourcentage de patients inclus sur la population screenée pour entrer dans l'étude. Ce pourcentage est fort différent de ceux observés dans les essais médicamenteux qui privilégient la validité interne mais sont, pour cette raison, réalisés sur des sujets très différents de la population à qui sera proposé le traitement ultérieurement (par exemple 1/6 exclus pour pathologie associée et 86 % des sujets restants en raison des autres critères d'inclusion dans un essai sur les antidépresseurs tricycliques [49]).

Le manque d'expérience des thérapeutes concernant la rhumatologie n'a pas posé de problème particulier car tous les soins, sauf la boue, étaient déjà utilisés pour le traitement des pathologies en psychiatrie.

### **Interprétation des résultats dans le contexte général du traitement de l'arthrose**

Les dernières recommandations internationales faites par l'Oarsi ont de nouveau recommandé le traitement thermal pour l'arthrose du genou. Celui-ci était cantonné, en l'absence de tout niveau de preuve, à un sous-groupe de patients présentant une forme généralisée d'arthrose et des comorbidités associées. Notre étude montre que cette suggestion était pertinente même si nous pensons que le traitement thermal est également efficace dans les formes localisées, notre étude précédente sur l'arthrose du genou n'ayant pas trouvé de différence d'effet entre ces deux sous-populations de patients [21].

Les précédentes recommandations européennes, édictées par l'Eular, n'avaient pas retenu

le traitement thermal [50] au prétexte que celui-ci n'était pas disponible dans tous les pays, ce qui est en grande partie inexact car on rencontre des stations thermales dans toute l'Europe à l'exception de l'Angleterre [51].

D'autres travaux ont étudié l'effet du traitement thermal dans l'arthrose du genou. Ils ont été synthétisés récemment dans une revue systématique qui estimait que le niveau de preuve était suffisant pour recommander le traitement thermal dans cette indication [52]. Le nombre de sujets présentant une gonarthrose isolée dans notre étude n'est pas suffisant pour conforter cette affirmation mais une majorité des patients ayant une arthrose généralisée ont une localisation au genou. De surcroît, l'analyse en sous-groupe de notre essai randomisé a montré que les patients présentant une gonarthrose dans le cadre d'une arthrose généralisée avaient une amélioration significative de leur état clinique par rapport à un groupe témoin réalisant des exercices à domicile [23].

Dans la littérature on trouve également des arguments en faveur de l'efficacité du traitement thermal dans les lombalgies chroniques. Pittler et Karagülle ont réalisé une revue systématique qui était en faveur d'une efficacité de la cure thermique [12]. Plus récemment, Queneau et coll. ont publié une étude qui a permis l'agrément rhumatologique de la station de Montrond-les-Bains et qui portait sur les lombalgies [53]. Elle utilisait une méthodologie similaire à notre étude (étude ouverte avec un recrutement local). Les effectifs de notre étude sont légèrement inférieurs. Le niveau de douleur initial de nos patients est de 65/100 *versus* 52 dans l'étude de Montrond mais l'amélioration est plus importante dans notre étude que dans celle qui a permis leur agrément (28 *versus* 22).

Si l'on compare l'importance de l'effet thérapeutique de la cure thermique aux autres traitements proposés dans la gonarthrose, la cure thermique figure en bonne place avec une réponse moyenne standardisée qui s'échelonne entre 0.5 et 1 [21] alors que l'effet thérapeutique du paracétamol (proposé en 1<sup>ère</sup> intention du fait de sa facilité d'utilisation) est de 0.2 [54] et que l'effet des Ains (réservés en pratique à la phase aigüe) est de 0.3 [55]. Nous ne parlerons pas de l'arthroscopie si souvent utilisée à tort de nos jours mais qui n'a pas fait la preuve de son efficacité [56-58] ou des revues systématiques sur les injections d'acide hyaluronique dont l'efficacité est discutée [60-61,59].

## Contributions

Le Dr Romain Forestier a écrit le protocole, réalisé l'analyse statistique et rédigé le rapport.

Le Dr Gisèle Briançon a organisé la recherche et le recrutement des patients. A participé à la rédaction du rapport (section méthodologie).

Le Dr Dominique Malié a réalisé le recueil de données et participé à la rédaction du rapport (section méthodologie).

## Conflits d'intérêt

Le Dr Romain Forestier a été rémunéré par la société Valvital (propriétaire des thermes de Divonne-les-Bains) pour la rédaction du protocole et du rapport final. Il n'a pas d'intérêt financier dans la société Valvital.

Le Dr Gisèle Briançon est directeur médical de la société Valvital.

Le Dr Dominique Malié est médecin libéral à Montbrun-les-Bains. Il a été rémunéré par la société Valvital pour l'examen des patients en début d'étude, en fin de cure et à 6 mois. Il n'a pas d'intérêt financier dans la société Valvital.

## Références

- [1] La morbidité rhumatismale observée dans leur activité de consultation par les médecins rhumatologues appartenant au Réseau Épidémiologique de la Société Française de Rhumatologie (RESFR). Carter H, Bendahan S, Chevalier J, Françon A, Paolaggi JB. *Rev Rhum* 1986,53:325-9.
- [2] Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. *Arthritis Rheum* 1995 Aug;38(8):1134-41.
- [3] Estimates of the prevalence of selected musculoskeletal diseases in the United States. Lawrence RC, Hochberg MC, Kesley JL, McDuffie F, Medsger TA Jr, Felts WR, Shulman LE. *J Rheumatol* 1989,16:427-441.
- [4] Les coûts socio-économiques de l'arthrose en France. Levy F, Ferme A, Perocheau D, Bono I. *Rev Rhum* 1993,60:63S-67S.
- [5] Financial cost of osteoarthritis in France. The "Coart" France study. Le Pen C, Reygrobelet C, Gérentes I. *Joint Bone Spine* 2005,72:567-70.
- [6] *Diagnostic, prise en charge et suivi des malades atteints de lombalgie chronique.* Delcambre B, Jeantet M, Laversin S, Aubergé T, Crenn O, Forestier R, Frarier M, Hary S, Henrion G, Langlois O, Lecoq J, Lot G, Mialet JP, Nicot P, Perrocheau JF, Prost G, Requier P, Rostoker G. Recommandations de bonne pratique clinique, Haute Autorité de Santé. décembre 2000.
- [7] Controlled trial of balneotherapy in treatment of low back pain. Konrad K, Tatrai T, Hunka A, Verekei E, Konrodi I. *Ann Rheum Dis* 1992,51:820-2.
- [8] Short and long-term effects of Spa therapy in chronic low back pain. Guillemin F, Constant F, Collin JF, Boulangé M. *British J Rheum* 1994;33(2):148-151.
- [9] Effectiveness of spa therapy in chronic low back pain: a randomised clinical trial. Constant F, Collin J F , Guillemin F, Boulangé M. *J Rheumatol* 1995,22:1415-20.
- [10] Use of spa therapy to improve the quality of life of chronic low back pain patients. Constant F, Collin J F , Guillemin F, Boulangé M. *Med Care* 1998 sep;36(9):1409-14.
- [11] *Back pain, neck pain, an evidence based review.* Nachemson A, Van Tulder M, Jonsson E, Vingard E, Waddel G, et coll. SBU 2000 Sweden.
- [12] Spa therapy and balneotherapy for treating low back pain: meta-analysis of randomized trials.] Pittler MH1, Karagülle MZ, Karagülle M, Ernst E. *Rheumatology* (Oxford). 2006 Jul;45(7):880-4.
- [13] Mise en place et évaluation d'ateliers d'éducation pour la lombalgie en milieu

thermal. Coudeyre E, Benaïm C, Gremeaux V, Poiraudou S, Herisson C. *Press Therm Climat* 2005,142:193-203.

[14] Prolonged effects of 3 weeks therapy in a spa resort on lumbar spine, knee and hip osteoarthritis: Follow up after 6 months. A randomised controlled trial. Nguyen M, Revel M, Dougados M. *Br J Rheumatol* 1997,36:77-81.

[15] Crenobalneotherapy for limb osteoarthritis: systematic literature review and methodological analysis. Forestier R, Françon A. *Joint Bone Spine* 2008,75:138-48.

[16] Double blind trial on the effectiveness of the puspokladany thermal water on arthrosis of the knee joint. Szucs L, Ratko I, Lesko T, Szoor I, Genti G, Balint G. *J Royal Soc Health* 1989:7-9.

[17] Efficacité du Berthollet d'Aix-les-Bains sur les manifestations fonctionnelles de l'arthrose des mains. Essai thérapeutique contrôlé. Graber-Duvernay B, Forestier R, Françon A. *Rhumatologie* 1997;49(4):151-6.

[18] EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis : Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, et coll. *Ann Rheum Dis* 2003,62:1145-55.

[19] Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. *Arthritis Rheum* 1986,29:1039-49.

[19] Balneotherapy for osteoarthritis. Verhagen A, Bierma-Zeinstra S, Boers M, Cardoso J, Lambeck J, de Bie R, de Vet. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, 17 :4 :CD006864.

[20] *Components of Crenobalneotherapy for Knee Osteoarthritis : A Systematic Review.* Forestier R, Françon. A, in Henrotin Y, Bennel K Rannou F. In nonpharmacological therapies in the management of osteoarthritis. 2012 Bentham Science Publishers :64-81.

[21] Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis, a large randomised multicentre trial. Forestier R, Desfour H, Tessier JM, et al. *Ann Rheum Dis* 2010,69:660-665.

[22] OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwok K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, M. Underwood. *Osteoarthritis and Cartilage* 2014,22:363-88.

[23] Crenobalneotherapy (spa therapy) in patients with knee and generalized osteoarthritis: A post-hoc subgroup analysis of a large multicenter randomized trial. Forestier R, Genty C, Waller B, Françon A, Desfour H, Rolland C, Roques CF, Bosson CF. *Ann Readapt Med Phys* 2014,57:213-227.

[24] Y a-t-il un effet des soins thermaux et des champs électromagnétiques pulsés sur la cervicalgie chronique ? Essai clinique randomisé. Première partie : évaluation clinique.

Forestier R, Francon A, Saint-Arromand F, Bertolino C, Guillemot A, Graber-Duvernay B, Slikh M, Duplan B. *Ann Readapt Med Phys* 2007,50:140-7.

[25] Y a-t-il un effet des soins thermaux et des champs électromagnétiques pulsés sur la cervicalgie chronique ? Essai clinique randomisé. Deuxième partie : approche médico-économique. Forestier R, Francon A, Saint Arroman F, Bertolino C, Graber-Duvernay B, Guillemot A, Slikh M. *Ann Readapt Med Phys* 2007,50:148-53.

[26] Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. *Arthritis Rheum* 1986,29:1039-49.

[27] Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. Kellgren JH, Moore R. *Br Med J* 1952,1:181-7.

[28] Criteria for generalized and focal osteoarthritis. Dougados M, Nakache JP, Gueguen A. *Rev Rhum Engl Ed* 1996,63:569-75.

[29] Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, Bombardier C, Felson D, Hochberg M, van der Heijde D, Dougados M. *Ann Rheum Dis* 2005,64:29-33.

[30] The Oswestry low back pain disability questionnaire. Fairbank JCT Davies JB. *Physiotherapy* 1980,66:271-273.

[31] Validation transculturelle de l'Oswestry disability index en français. Vogler D, Paillex R, Norberg M, de Goumoëns P, Cabri J. *Ann réadapt méd phys* 2008,51:379-85.

[32]. The Copenhagen Neck Functional Disability Scale : a study of reliability and validity. Jordan A., Manniche C., Mosdal P., Hindsberger C. *J Manip Phys Ther* 1998,21:520-7.

[33] Interpreting change scores for pain and functional status in low back pain: towards international consensus regarding minimal important change. Ostelo RW, Deyo RA, Stratford P, Waddell G, Croft P, Von Korf M, Bouter LM, de Vet HC. *Spine* 2008;33:90-4.

[34] French version of the Copenhagen neck functional disability scale. Forestier R, Françon A, Arroman FS, Bertolino C. *Joint Bone Spine* 2007 Mar;74(2):155-9.

[35] A Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) and Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID3) Scores are Informative in Patients with All Rheumatic Diseases. Theodore Pincus, Anca Dinu Askanase, Christopher J. Swearingen. *Rheum Dis Clin N Am* 2009,35:819-827.

[36] Is the placebo powerless ? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. *New Engl J Med* 2001,344:1594-1602.

[37] Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and nonblinded outcome assessors. Hróbjartsson A, Thomsen AS, Emanuelsson F, Tendal B, Hilden J, Boutron I et al. *BMJ* 2012,344:e1119.

- [38] An Improved Approximate Formula for Calculating Sample Sizes for Comparing Two Binomial Distributions. Casagrande JT, Pike MC, Smith PG. *Biometrics* 1978,34:483-486.
- [39] Spa therapy for generalized osteoarthritis, an Open, Observational, Preliminary Study. FB Erol, RJ. Forestier, F Demircioğlu Güneri, MZ Karagülleand N Erdoğan. *Thérapie* DOI: 10.2515/therapie/2014213.
- [41] Notes on guidance for good clinical practice. *European Medicines Agency* 2002.
- [42] *International conference on harmonization of technical requirement for registration of pharmaceutical for human use*. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline For Good Clinical Practice E6(R1). 1996.
- [43] Spontaneous improvement in randomised clinical trials : meta-analysis of three-armed trials comparing no treatment, placebo and active intervention. Krogsbøll LT, Hróbjartsson A, Gøtzsche. PC *BMC Medical Research Methodology* 2009,9:1doi:10.1186/1471-2288-9-1
- [44] Establishing the internal and external validity of experimental studies. Slack M. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2001;58(22):2173-84.
- [45] Incorporating Patient Preferences in Evidence-Based Medicine. Hassan Murad M, Montori VM, Gordon H. Guyatt. *JAMA* 2008,300:2483.
- [46] Blinding was judged more difficult to achieve and maintain in nonpharmacologic than pharmacologic trials. Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud P. *J Clin Epidemiol* 2004,57:543-50.
- [47] Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes : systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors Hróbjartsson A, Skou Thomsen AS, Emanuelsson F, Tendal B, Hilden J, Boutron I, Ravaud P, Brorson S. *BMJ* 2012;344:e1119 doi:10.1136/bmj.e1119.
- [48] Blinded trials taken to the test: an analysis of randomized clinical trials that report tests for the success of blinding. Hróbjartsson A, Forfang E, Haahr MT, Als-Nielsen B, Brorson S. *International Journal of Epidemiology* 2007,36:654–663.
- [49] Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice ? Zimmerman M, Mattia JI, Posternak MA. *Am J Psychiatry* 2002,159:469-73.
- [50] EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JWJ, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, Doherty M, Geenen R, Hammond A, Kjekken I, Lohmander LS, Lund H, Mallen CD, Nava T, Oliver S, Pavelka K, Pitsillidou I, Antonio da Silva J, de la Torre J, Zanolli G, Vliet Vlieland TPM. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2012-202745.
- [51] Is (creno)balneotherapy a drug, a surgical procedure or a non-pharmacological treatment ? eLetter on EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. Forestier RJ, Erol FB. *Ann Rheum Dis*



Published Online First: doi:10.1136/annrheumdis-2013-204787.

[52] *Components of Crenobalneootherapy for Knee Osteoarthritis : A Systematic Review.* Forestier R; in Henrotin Y, Bennel K Rannou F. In nonpharmacological therapies in the management of osteoarthritis. 2012 Bentham Science Publishers :64-81.

[53] Évaluation de l'efficacité d'une cure thermale à Montrond-les-Bains chez des patients porteurs d'une lombalgie commune. Queneau P, Trève R. *Press Therm Climat* 2010;147,2:17-28.

[54] A historic issue of the annals : three papers examine paracetamol in osteoarthritis. Neame R, Zhang W, Doherty M. *Ann Rheum Dis* 2004,63:897-900.

[55] Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomized placebo controlled trial. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, et al. *BMJ* 2004,329:1317-1312.

[56] A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP. *N Engl J Med* 2002;11,347:81-8.

[57] A randomised trial of Arthroscopic Surgery for osteoarthritis of the Knee. Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB, et al. *N Engl J Med* 2008,359:1097-1107.

[58] Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis. Katz JN, Brophy RH, Chaisson CE, de Chaves L, Cole BJ, Dahm DL, Donnell-Fink LA, Guermazi A, Haas AK, Jones MH, Levy BA, Mandl LA, Martin SD, Marx RG, Miniaci A, Matava MJ, Palmisano J, Reinke EK, Richardson BE, Rome BN, Safran-Norton CE, Skonieczki DJ, Solomon DH, Smith MV, Spindler KP, Stuart MJ, Wright J, Wright RW, Losina E. *N Engl J Med* 2013,368:1675-84. doi: 10.1056/NEJMoa1301408. Erratum in: *N Engl J Med* 2013 15;369:683.

[59] Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. *Ann Intern Med* 2012 Aug 7;157(3):180-91.

[60] Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee : systematic review and meta-analysis. Arrich J, Piribauer F, Mad P, et al. *CMAJ* 2005,172:1039-1043.

[61] Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. *Semin Arthritis Rheum* 2014,43:593-9.