
ESCAPE

ÉTUDES PILOTES VISANT À ÉVALUER L'IMPACT ÉCONOMIQUE DE CURES THERMALES DANS L'INDICATION ARTHROSE DES MEMBRES INFÉRIEURS (GONARTHROSE ET COXARTHROSE)

Investigateur principal : Professeur Nicholas Moore – Faculté de Médecine, Bordeaux.

Méthodologie : Étude observationnelle de cohortes régionales.

Type d'étude : Service médico-économique rendu.

Objectif principal

Estimer l'évolution des coûts comparativement chez des patients curistes et non-curistes.

Critère de jugement principal

Coût direct, par patient, de la prise en charge de l'arthrose des membres inférieurs.

Critères de jugement secondaires

- Coût global (direct et indirect) mensuel par patient de la prise en charge de l'arthrose des membres inférieurs (gonarthrose et coxarthrose) selon le point de vue (Assurance maladie, patient),
- Évolution de la qualité de vie sur 6 mois (indice algo-fonctionnel de Lequesne, score SF-8, EVA et échelle de Likert).

Intervention testée

L'étude Escape consistait en la comparaison de deux cohortes régionales indépendantes de patients souffrant d'arthrose des membres inférieurs, la première étant constituée par une population générale (EscapeG), la seconde par une population de patients bénéficiant d'une cure thermale (EscapeC).

Stations participantes

Trois stations thermales ont participé à cette recherche :

1. Dax,
2. Eugénie-les-Bains,
3. Saint-Paul-lès-Dax,

Durée de l'étude

Trois ans.

Nombre de patients

Au total, 271 patients ont été inclus dans la cohorte EescapeG et 295 patients ont été inclus dans la cohorte EscapeC.

Critères d'inclusion

Dans le cadre de la cohorte EscapeG

- Patient âgé de plus de 20 ans,

- Présentant une gonarthrose fémoro-tibiale, et/ou fémoro-patellaire uni et/ou bilatérale, et/ou une coxarthrose uni et/ou bilatérale depuis au moins trois mois,
- Affilié personnellement au régime général de la Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) depuis au moins 6 mois,
- Ayant donné son consentement éclairé par écrit pour participer à l'étude.

Dans le cadre de la cohorte EscapeC

- Patient âgé de plus de 20 ans,
- Venant en cure dans le cadre du traitement de son arthrose,
- Présentant une gonarthrose fémoro-tibiale, et/ou fémoro-patellaire uni et/ou bilatérale, et/ou une coxarthrose uni et/ou bilatérale depuis au moins trois mois,
- Affilié personnellement au régime général de la Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) depuis au moins 6 mois,
- Ayant donné son consentement éclairé par écrit pour participer à l'étude.

Budget recherche (hors prise en charge des patients)

Le budget qui a été consacré par l'Afreth à cette étude s'élevait à 100 000 euros.

État d'avancement au 1^{er} novembre 2014

Les recrutements avaient progressé dans les délais prévus, mais l'obtention des données issues de la Cram-Aquitaine a été plus longue que prévu. Après acquisition de ces données et exploitation, le rapport final de l'étude a été adressé à l'Afreth début juillet 2009 (copie des conclusions remise en conseil d'administration le 26/11/2009).

ROTATHERM

EFFETS DU TRAITEMENT THERMAL SUR LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DOULOUREUSES ET FONCTIONNELLES DES TENDINOPATHIES DE LA COIFFE DES ROTATEURS

Investigateur principal : Professeur Isabelle Chary-Valckenaere – Faculté de Médecine, Nancy.

Méthodologie : Étude clinique randomisée en simple aveugle avec constitution de 2 groupes.

Type d'étude : Service médical rendu.

Objectif principal

Évaluer le bénéfice de la cure thermale, en termes de réduction de la douleur et de l'incapacité, dans la douleur chronique de l'épaule due à des lésions de la coiffe des rotateurs.

Critère de jugement principal

- Évolution du score de l'échelle Dash à 6 mois,
- Proportion de patients avec MCII (Δ Dash >10).

Objectifs secondaires

- Diminuer le handicap fonctionnel d'au moins 20 %,
- Réduire la consommation médicamenteuse et paramédicale d'au moins 20 %.

Critères de jugement secondaires

- Évolution du SF-36,
- Comptabilisation du nombre d'unités thérapeutiques (comprimés, gélules, etc.) par semaine.

Intervention testée

Cure thermale à orientation rhumatologie.

Stations participantes

Les stations thermales suivantes ont participé à l'essai clinique :

1. Amnéville-les-Thermes,
2. Bourbonne-les-Bains,
3. Plombières-les-Bains,
4. Mondorf-les-Bains (Luxembourg).

Durée de l'étude

Quatre ans.

Nombre de patients

164 patients ont été enrôlés dans cet essai clinique.

Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude les patients

- des deux sexes de 20 à 80 ans,
- qui souffraient d'une tendinopathie de la coiffe des rotateurs ou d'une lésion dégénérative ostéo-articulaire qui en découle,
- et qui pouvaient présenter avant l'inclusion un document radiologique de moins de 2 ans.

Critères d'exclusion

En revanche, les patients présentant l'une des caractéristiques suivantes ne pouvaient pas être inclus :

- Pathologie scapulaire :

- Épaule hyperalgique,
- Capsulite rétractile,
- Arthrites inflammatoires ou infectieuses,
- Ostéonécroses,
- Arthropathie destructrice rapide,
- Arthropathie nerveuse,
- Arthropathie métabolique,
- Tumeurs bénignes ou malignes locales,
- Chondromatose,
- Maladie de Paget de l'épaule,
- Syndrome épaule-main,
- Arthroscopie de l'épaule de moins de 6 mois ou autre geste chirurgical,
- Prothèse de l'épaule,
- Patients ayant eu une corticothérapie de plus de 10 jours arrêtée moins de 8 jours avant la visite d'inclusion,
- Patients ayant reçu une infiltration corticoïde de l'épaule moins d'un mois avant la visite d'inclusion.

- Pathologie régionale ou générale :

- Pseudo polyarthrite rhizomélitique,
- Myopathies,
- Syndrome du défilé thoraco-brachial,
- Canal carpien atypique,
- Syndrome de Parsonage-Turner,
- Radiculalgies cervicales et irritation du rameau nerveux du sus-épineux,
- Fibromyalgie,
- Douleurs thoraciques projetées.

- Pathologie iatrogène :

- Réactions ligamentaires douloureuses aux quinolones,
- Scapulalgies des dialysés,
- Épaule post-radique,
- Chirurgie du sein.

- Contre-indications à la cure thermale :

- Hypertension artérielle mal maîtrisée,

- Néoplasies évolutives,
 - Déficit immunitaire,
 - Infection en cours,
 - Altération importante de l'état général,
 - Tare viscérale décompensée,
 - Plaies cutanées infectées,
 - Varices d'importance majeure et ulcères variqueux,
 - Troubles psychiatriques patentés ou signalés,
 - Affections neurologiques : maladie de Parkinson et séquelles d'accidents neurologiques,
- Barrières linguistiques infranchissables,
 - Illettrisme,
 - Patients refusant la cure thermale différée,
 - Patients porteurs d'un dispositif transdermique analgésique Type Fentanyl (Durogesic),
 - Patients ayant une très grande probabilité d'être perdus de vue dans les 6 mois.

Budget recherche (hors prise en charge des patients)

Un budget de 280 000 euros a été attribué à cette étude.

État d'avancement au 1^{er} novembre 2014

La période de suivi a été achevée début 2011, le rapport définitif a été produit début 2012. L'article rédigé est en cours d'une nouvelle soumission.

PROGRAMME MAPT

ÉTUDE DE FAISABILITÉ D'UNE INTERVENTION MULTIDOMAIN DESTINÉE À PRÉVENIR LA MALADIE D'ALZHEIMER

Investigateur principal : Professeur Bruno Vellas – Gérontopôle, Toulouse.

Méthodologie : Étude de faisabilité, multicentrique.

Type d'étude : Service médical rendu.

Objectif principal

Évaluer la faisabilité d'une intervention "multidomaine" en cure thermale, portant sur la prévention des troubles de la mémoire en agissant de façon simultanée sur la nutrition, l'exercice physique et la stimulation cognitive chez des personnes âgées fragiles de 70 ans et plus.

Critères de jugement principaux

- Nombre de sujets remplissant les critères d'inclusion de l'étude Mapt se présentant au centre thermal au cours de la période de l'étude,
- Taux de participation.

Objectifs secondaires

Évaluer la satisfaction des sujets et des professionnels du centre à la conduite de ce type d'intervention.

Critères de jugement secondaires

- Observance aux différentes interventions proposées durant la période de l'étude,
- Taux de sorties prématurées du programme,
- Satisfaction des sujets à participer à ce type de prise en charge,
- Satisfaction des professionnels du centre de thermalisme.

Intervention testée

Cette étude évaluait une consultation de promotion de la santé ainsi que des séances de formation et d'entraînement dispensées durant les trois semaines de cures en groupes de 6 à 8 personnes volontaires.

Stations participantes

Trois stations thermales ont participé à l'étude :

1. Barbotan-les-Thermes,
2. Bagnères-de-Bigorre,
3. Capvern.

Durée de l'étude

Trois mois.

Nombre de patients

Entre 36 et 48 patients devaient être inclus.

Critères d'inclusion

- Sujets des deux sexes, âgés de 70 ans ou plus,
- Sujets présentant au moins un des critères de fragilité suivants :
 - une plainte mnésique subjective spontanément exprimée ou question posée directement par le médecin de la cure : “Avez-vous des plaintes en ce moment concernant votre état de santé ?”,
 - une incapacité à réaliser des activités instrumentales de la vie quotidienne,
 - une lenteur à la marche définie par une vitesse inférieure ou égale à 0,8m/s soit 5 secondes pour parcourir 4 mètres.
- Sujets présentant un score au MMSE supérieur ou égal à 24,
- Sujets capables de comprendre le protocole, de respecter ses impératifs et de se présenter aux visites de l'étude,
- Sujets capables de donner leur consentement éclairé par écrit et acceptant les contraintes de l'étude.

Critères d'exclusion

Les patients présentant au moins une des caractéristiques suivantes étaient inéligibles :

- Présence d'une démence ou d'une maladie d'Alzheimer connue (critères DSM-IV),
- Détérioration des fonctions cognitives (MMSE < 24),
- Dépendance pour au moins une activité de base de la vie quotidienne (ADL < 6),
- Présence de pathologies pouvant compromettre la participation du sujet aux séances d'intervention multidisciplinaire,
- Troubles visuels ou auditifs incompatibles avec la réalisation et/ou l'interprétation des tests neuropsychologiques,
- Antécédents ou présence de toute pathologie (dépression sévère ou anxiété généralisée) qui, selon l'investigateur, est susceptible d'interférer avec les résultats de l'étude ou d'exposer le sujet à un risque supplémentaire,
- Sujets sous sauvegarde de justice,
- Sujets sous tutelle ou curatelle.

Budget recherche (hors prise en charge des patients)

Le budget qui a été consacré à ce projet de recherche était de 50 000 euros.

État d'avancement au 1^{er} novembre 2014

Le recrutement des patients s'est avéré plus difficile que prévu en raison des contraintes de l'intervention, laquelle a donc été allégée par rapport au protocole initial. Mais 125 patients au total ont été inclus.

Des résultats provisoires ont été présentés à l'Afreth en janvier 2011.

Un rapport définitif et une publication sont en cours.

BPCEAUX

MISE EN ÉVIDENCE DE L'EFFET D'UNE CURE THERMALE SUR LA BRONCO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

Investigateurs principaux : Docteur Jean-Victor Héréte (Amélie-les-Bains), Docteur Nicolas Molinari (Faculté de Médecine, Montpellier).

Méthodologie : Essai prospectif comparatif avec allocation aléatoire à l'insu de l'évaluateur et multicentrique.

Type d'étude : Service médical rendu.

Objectif principal

Mesurer et comparer le nombre d'exacerbations (modérés ou sévères) entre les deux groupes de patients randomisés (avec et sans cure thermale). L'exacerbation est définie par une augmentation des symptômes suffisante pour justifier un recours médical non programmé : augmentation du traitement de fond et/ou recours à la corticothérapie par voie générale et/ou à l'antibiothérapie. Les exacerbations seront documentées par les ordonnances, comptes-rendus d'hospitalisation ou de consultations non programmées.

Critère de jugement principal

Survenance d'exacerbations.

Les exacerbations de la BPCO sont définies comme la combinaison de symptômes et d'une intervention thérapeutique.

Les symptômes sont basés sur :

- l'aggravation d'au moins 2 des symptômes majeurs suivant pendant au moins 2 jours consécutifs :

- dyspnée,
- volume de l'expectoration,
- purulence de l'expectoration.

- ou l'aggravation de n'importe quel symptôme majeur, associée à n'importe lequel des symptômes mineurs suivants pendant au moins 2 jours consécutifs :

- gorge douloureuse,
- rhume,
- fièvre sans autre cause,
- augmentation de la toux,
- augmentation des sifflements.

L'intervention thérapeutique est la prise de corticoïdes systémiques et/ou d'antibiotiques nécessitant ou non une visite aux urgences ou une hospitalisation.

L'exacerbation d'une BPCO est définie comme modérée si un traitement par corticoïde systémique et/ou antibiotique est requis, sévère si en plus d'un traitement par corticoïde

systémique et/ou antibiotique, une hospitalisation est requise. Un séjour en structure d'urgences de plus de 24 heures sera considéré comme une hospitalisation.

Les exacerbations sont des événements importants dans la vie du patient, elles indiquent l'état de santé du patient dans l'histoire naturelle de la maladie. Les exacerbations sont le critère de jugement principal de la majorité des études cliniques conduites sur la BPCO.

Objectifs secondaires

- Évolution du score de Bode (index composite intégrant l'index de masse corporelle, le Vems, un score de dyspnée et la distance parcourue lors d'un test de marche de 6 minutes) entre le début, la fin de cure,
- Évolution de la qualité de vie des patients entre le début, la fin de cure et durant une année après la cure (questionnaire SF36, Saint Georges et autres spécifiques à la BPCO),
- Comparaison des coûts de la prise en charge de la pathologie entre les patients des deux bras (estimation et comparaison des coûts).

Critères de jugement secondaires

- Score de Bode,
- Scores des questionnaires SF36 et Saint Georges,
- Évaluation des coûts valorisés selon le point de vue du payeur associés à la pathologie.

Intervention testée

Pour le bras cure, le patient réalise la cure thermale selon les modalités classiques du centre thermal avec des visites programmées chez les médecins thermaux.

L'absorption des eaux thermales se fait par trois voies. Tout d'abord, par la voie digestive avec la boisson. Ensuite, par la voie cutanée et enfin, pour ce qui nous intéresse dans ce protocole, par la voie pulmonaire qui est une voie à double sens puisque elle permet à la fois l'absorption du soufre contenu dans l'eau et son excrétion.

La prescription des traitements dépend des patients et des caractéristiques générales de l'eau thermale des centres. Ils sont prescrits par le médecin thermal lors de la visite d'entrée du patient. Les soins dispensés ont été harmonisés entre les différents établissements participant à l'étude. La kinésio respiratoire était systématiquement prescrite.

Stations participantes

Cinq stations à orientation voies respiratoires participent à l'étude :

1. Amélie-les-Bains,
2. Amnéville-les-Thermes,
3. Les Fumades,
4. Moltip-les-Bains,
5. Saint-Amand-les-Eaux.

Durée de l'étude

Durée prévisionnelle de trois ans.

Nombre de patients

Le protocole de recherche prévoit d'inclure 334 patients.

Critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'étude, les patients doivent présenter l'une des caractéristiques suivantes :

- Souffrant de BPCO,
- Âgé entre 40 et 80 ans inclus,
- De sexe masculin ou féminin,
- Trouble ventilatoire obstructif : rapport de Tiffeneau (Vems/CV) < 70%,
- VEMS < 80% de la théorique,
- Réversibilité < 12% après inhalation de bronchodilatateurs,
- Patients fumeurs ou anciens fumeurs (≥ 10 PA),
- Disponible pour réaliser l'étude,
- Bénéficiant d'une prise en charge diagnostique, thérapeutique et médicale optimale selon les meilleurs standards en cours (recommandation de la Société des pneumologues de langue française).

Critères d'exclusion

- Patient avec une maladie néoplasique,
- Patient asthmatique,
- Patient présentant une autre maladie pulmonaire évolutive (tuberculose, maladie de l'interstitium pulmonaire, infection pulmonaire active ou récente),
- Patient avec une histoire clinique évoquant l'asthme ou une autre pathologie respiratoire (en particulier DDB, séquelles de BK, pneumoconioses et autres maladies professionnelles, antécédents de néoplasie pulmonaire, infection à VIH, traitements immunosuppresseurs incluant corticothérapie par voie générale au long cours),
- Patient incapable de comprendre la nature et le but de l'étude,
- Patient non affilié à un régime de sécurité sociale français,
- Patient effectuant leur service militaire ou militaire de carrière (du fait du risque de nécessité de mobilisation),
- Majeur protégé par la loi,
- Patient privé de liberté par décision administrative ou judiciaire,
- Patient en période d'exclusion relative à un autre protocole,
- Patients qui mentalement ou légalement ne peuvent donner leur consentement,
- Patients qui présentent des troubles récents psychiatriques (moins d'un an),
- Consommateurs de drogues illicites,
- Femmes enceintes, ou sans moyen de contraception,
- Patients n'ayant pas de prise en charge pneumologique selon les standards en cours (recommandation de la Société des Pneumologues de Langue Française),
- Patients ayant participé à un autre protocole de recherche dans les 3 mois précédents.

Budget recherche (hors prise en charge des patients)

Le budget prévu pour l'étude s'élève à 400 000 euros.

État d'avancement au 1^{er} novembre 2014

Le recrutement de patients est arrêté. Les résultats sont en cours d'exploitation.

MICROBIOTE

EFFETS DES EAUX THERMALES DE CHÂTEL-GUYON ET DE VICHY SUR L'INFLAMMATION INTESTINALE, LA COMPOSITION ET LES FONCTIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL

Investigateur principal : Professeurs Arlette Darfeuille-Michaud (†) et Monique Alric
– Université de Clermont-Ferrand.

Méthodologie : Étude préclinique, multicentrique et régionale.

Type d'étude : Préclinique.

Objectif principal

Étudier l'impact de l'addition répétée pendant 3 semaines d'eau thermale sur les principaux constituants du milieu colique (microbiote et principaux produits de fermentation).

Critère de jugement principal

- les Phyla et/ou familles seront quantifiés par RT-qPCR : Actinobacteria, Firmicutes, l'ensemble "Bacteroides/Prevotella/Porphyromonas", l'ensemble "Lactobacillus/Pediococcus/Leuconostoc", Bifidobacteria, Enterobacteriaceae, Enterococcus, Faecalibacterium prausnitzii, ainsi que les bactéries totales,
- les acides gras à chaîne courte majoritaire (acides acétique, propionique, butyrique) déterminés par chromatographie en phase gazeuse,
- les gaz fermentaires (CO₂, H₂, CH₄) déterminés par chromatographie en phase gazeuse.

Objectifs secondaires

- Étudier l'impact de l'addition d'eau thermale sur la capacité des cellules intestinales et macrophagiques à sécréter des cytokines inflammatoires et sur l'intégrité de la monocouche de cellules épithéliales intestinales différenciées,
- Étudier l'impact de l'eau thermale sur la sévérité d'une colite induite chimiquement dans les modèles DSS (dextran-sulfate-sodium) et TNBS (trinitrobenzène sulfonate).

Critères de jugement secondaires

- Résistance électrique trans-épithéliale (TEER),
- Vitesse de passage de petites molécules fluorescentes (dextran de 4 à 40kDa couplé à du Fitec par exemple),
- Taux de survie,
- Analyse histologique,
- Analyse de la flore,
- Mesure de la perméabilité.

Intervention testée

Il s'agit d'un ajout au milieu colique de quantités fixes d'eau thermale (de Châtel-Guyon ou de Vichy) équivalentes à celles administrées lors d'une cure. Pour simuler

l'entérolyse, de l'eau sera directement introduite dans le fermenteur trois fois par semaine de traitement (lundi, mercredi et vendredi) en quantité et durant une période de temps similaires à celles couramment appliquées dans le cadre du traitement de cure. Par ailleurs, pour simuler les effets liés à l'ingestion quotidienne d'eau thermale, une quantité réduite d'eau thermale sera ajoutée au milieu nutritif alimentant le fermenteur durant les 21 jours de traitement. Par comparaison, un traitement à l'eau contrôle sera également réalisé dans les mêmes conditions opératoires. Les expériences seront triplées.

Stations participantes

Deux stations thermales participent à l'étude :

1. Châtel-Guyon,
2. Vichy.

Durée de l'étude

Dix-huit mois.

Nombre de patients

Il est prévu d'inclure 60 patients.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Patient atteint de la maladie de Crohn,
- Ne pas avoir suivi d'antibiothérapie depuis plus de 3 mois précédant le prélèvement de selles,
- Ne pas avoir suivi de cure thermale depuis plus de 6 mois.

Budget recherche (hors prise en charge des patients)

Le budget consacré à l'étude est de 272 500 euros.

État d'avancement au 1^{er} novembre 2014

L'étude est en cours de déroulement.

INSULA-TOP

SUBSTRATS PSYCHOBIOLOGIQUES DU BÉNÉFICE THÉRAPEUTIQUE DU THERMALISME SUR LES TROUBLES ANXIEUX GÉNÉRALISÉS

Investigateur principal : Docteur Nematollah Jaafari – Faculté de Médecine, Poitiers.

Méthodologie : Étude préclinique monocentrique, prospective, comparative, randomisée et sans insu.

Type d'étude : Préclinique.

Objectif principal

Quantifier précisément le bénéfice thérapeutique d'une cure thermale sur la symptomatologie anxieuse, et comprendre les substrats psychobiologiques de cette amélioration.

Critère de jugement principal

Évolution du score à l'échelle HAM-A entre J1 et J24. Cette évolution devra être associée à une diminution de l'excitation de l'insula produite par des stimuli aversifs, et une diminution de la relation entre cette excitation et l'insight somatosensoriel mesuré par la tâche de perception de battements cardiaques.

Objectifs secondaires

- Neurobiologique : mise en évidence au repos d'une diminution de l'activité de l'insula, lors de réponses à des images aversives, et lors de la tâche de mesure subjective de battements cardiaques,
- Diminution de la sensibilité à l'interférence émotionnelle implicite générée par la présentation subliminale de mots chargés émotionnellement. L'intensité de cette interférence sera quantifiée pendant deux tâches différentes, une tâche de reconnaissance de mots (tâche lexicale) et une tâche de reconnaissance de couleurs, et associée à des mesures simultanées d'un indicateur physiologique de l'activation émotionnelle, la résistance cutanée.

Critères de jugement secondaires

- Sensibilité à l'interférence émotionnelle non consciente dans les tâches de décision lexicale et d'identification de couleurs,
- Réaction électrodermale à la présentation de stimuli prédictifs d'images aversives et sa relation au rapport subjectif de l'état affectif,
- Découplage entre la réaction électrodermale à la présentation de stimuli prédictifs d'images aversives et l'activation de l'insula à J24,
- Disparition de la corrélation significative, à J24, entre le score HAM-A et l'acuité interoceptive/l'hyperactivité de l'insula,
- Évolution (entre J1 et J24) de la corrélation entre le score global de l'échelle HAM-A et la mesure des battements cardiaques et de la réactivité émotionnelle à l'anticipation d'images à valence aversive,

- Sur le plan neurobiologique, la différence entre J2 et J24 des corrélations entre la sévérité de la symptomatologie et d'une part l'activation du cortex insulaire en situation d'anticipation d'images à valence aversive, d'autre part le test de mesure de battements cardiaques,

- Évaluation de l'efficacité de la cure à long terme (J52) par l'évolution de la HAM-A.

Intervention testée

Cette étude compare la cure thermale à orientation affections psychosomatiques par rapport à la paroxétine.

Stations participantes

Seul l'établissement thermal de Saujon participe à cette étude.

Durée de l'étude

Trois ans.

Nombre de patients

60 patients doivent être inclus.

Critères d'inclusion

- Présenter un TAG selon les critères du DSM IV,

- Être "stable thérapeutiquement" c'est-à-dire ne pas avoir débuté un traitement par antidépresseur depuis moins de 2 mois ou un traitement par anxiolytique ou neuroleptique depuis moins de 3 semaines,

- Présenter un score à l'échelle HAM-A totale ≥ 20 ,

- Présenter un score à la sous-échelle HAM-A symptômes somatiques ≥ 8 ,

- Présenter un score à l'échelle MADRS ≤ 24 ,

- Être âgé de 18 à 75 ans inclus,

- Pour les femmes :

- présenter un test de grossesse négatif à l'inclusion (Béta-HCG plasmiqes),
- être sous contraceptif pour les femmes non stériles (ménopause, hystérectomie, ligature de trompes),

- Ne pas présenter de plaie,

- Avoir signé un formulaire de consentement éclairé.

Critères d'exclusion

- Patient ayant débuté un traitement par antidépresseur depuis moins de 2 mois, ou un traitement par anxiolytique ou neuroleptique depuis moins de 3 semaines,

- Patient ayant entamé une nouvelle séquence thérapeutique psychotrope (antidépresseur, anxiolytique ou neuroleptique) entre la pré-inclusion par le médecin investigateur local et l'inclusion par le médecin investigateur,

- Patient ayant débuté une psychothérapie durant les 3 mois précédant l'entrée dans l'étude,

- Patient ayant réalisé une cure thermale dans les 6 derniers mois, quelle que soit l'orientation,

- Patient ayant déjà été traité par la paroxétine (Deroxat® ou Divarius®) sur une durée d'au moins un mois, à une dose au moins égale à 20 mg par jour, dans les 12 derniers mois,

- Patient présentant une contre-indication à la cure thermale : cancer évolué, insuffisance cardiaque, hépatique, rénale ou respiratoire sévère, hyperthermie maligne, affections cutanées surinfectées, détérioration mentale grave, troubles psychiatriques majeurs avec perte d'autonomie, tuberculose,

- Patient présentant une contre-indication à la Paroxétine : hypersensibilité à la paroxétine, association à l'Iproniazide, au Nialamide et à la Sélégiline ; association aux Imao, grossesse, allaitement,
- Patient bénéficiant d'une protection renforcée, à savoir les mineurs, les femmes enceintes allaitantes et parturientes, les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les majeurs sous tutelle, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social et les malades en situation d'urgence,
- Patient ayant effectué un don de sang au cours des 3 mois précédant l'inclusion.

Budget recherche (hors prise en charge des patients)

Le budget attribué à cette étude est de 352 600 euros.

État d'avancement au 1^{er} novembre 2014

L'étude est en cours de mise en place.

THERMALGI

EFFET DU TRAITEMENT THERMAL SUR LA FIBROMYALGIE

Investigateur principal : Docteur Caroline Maindet-Dominici – CHU de Grenoble.

Méthodologie : Étude clinique comparative, contrôlée, randomisée, multicentrique, en ouvert.

Type d'étude : Service médical rendu.

Objectif principal

Évaluer les effets de la cure thermale rhumatologique sur l'évolution du handicap dans la vie quotidienne des patients fibromyalgiques.

Critère de jugement principal

Pourcentage à 6 mois de l'inclusion, de patients répondeurs dans le groupe cure immédiate par rapport au groupe cure différée. Les patients seront considérés comme répondeurs s'il y a une augmentation de plus de 14 % du FIQ à 6 mois par rapport à l'état de base.

Objectifs secondaires

Évaluer les effets de la cure thermale rhumatologique :

- sur la qualité de vie globale et l'état de santé du patient,
- sur l'évolution de la douleur,
- sur la qualité du sommeil,
- sur la fatigue,
- sur l'état dépressif et la capacité à faire face,
- sur l'activité physique,
- en termes d'impact médico-économique,
- sur l'activité physique à l'aide de paramètres physiologiques objectifs,
- sur la qualité du sommeil à l'aide de paramètres physiologiques objectifs.

Critères de jugement secondaires

- Évaluation quantitative du critère de jugement principal FIQ, comparaison de moyenne du score FIQ entre J0, M3, M6,
- Évolution du score SF36 entre J0, M6 et M12,
- Évolution des scores PGA (auto-évaluation) et IGA (hétéro-évaluation) entre J0 et M3, M6, M9, M12,
- Évolution mensuelle de l'EVA douleur et du questionnaire PCS entre l'état de base (J0) et M3, M6, M9, M12,
- Évolution du questionnaire PSQI et de l'échelle d'Epworth (ESS) entre l'état de base (J0) et M3, M6, M9, M12,
- Évolution du questionnaire de Pichot entre l'état de base (J0) et M3, M6, M9, M12,
- Évolution du questionnaire Hads entre l'état de base (J0) et M3, M6, M9 et M12,

- Évolution du questionnaire de “Coping-Etat” entre l’état de base (J0) et M6, M12,
- Évolution du score de Baecke entre l’état de base (J0) et M6, M12,
- Évolution du BMI entre J0 et M3, M6, M9, M12,
- Consommation médicamenteuse, consultations médicales et paramédicales, hospitalisations, absentéisme professionnel, recours aux médecines complémentaires,
- Enregistrement d’actimétrie diurne sur une semaine avant l’inclusion, à M3 et M6,
- Enregistrement d’actimétrie nocturne sur une semaine avant l’inclusion, à M3 et M6.

Intervention testée

Cette étude vise à comparer la cure thermale rhumatologique par rapport à la prise en charge usuelle.

Stations participantes

Cinq stations thermales à orientation rhumatologie participent à l’étude :

1. Aix-les-Bains,
2. Allevard,
3. Balaruc-les-Bains,
4. Lamalou-les-Bains,
5. Uriage-les-Bains.

Durée de l’étude

Trois ans.

Nombre de patients

Le protocole de recherche prévoit d’inclure 220 patients.

Critères d’inclusion

- Homme ou femme de plus de 18 ans,
- Disponible pour une cure thermale orientation rhumatologique de 3 semaines,
- Disponible pour partir en cure dans les 6 semaines après l’inclusion,
- Disponible pour un suivi de 12 mois,
- Fibromyalgie confirmée selon les critères de l’American College of Rheumatology 2010 depuis au moins un an avec un traitement stable depuis au moins 3 mois,
- Sujet avec un score de FIQ > 39 (fibromyalgie modérée à sévère),
- Patient ayant signé son formulaire de consentement après information adéquate,
- Patient affilié à la Sécurité sociale ou bénéficiaire d’un tel régime.

Critères d’exclusion

- Contre-indication au thermalisme (cancer évolutif, troubles du comportement, immunodépression avérée, maladie psychiatrique (sous psychotropes ou non)),
- Cure thermale à orientation rhumatologique datant de moins d’un an au moment de l’inclusion,
- Variation substantielle de la prise en charge thérapeutique dans les 3 mois précédents l’inclusion (changement de classe médicamenteuse, démarrage d’un réentraînement à l’effort ou d’une technique cognitivo-comportementale),
- Sujet atteint d’une autre maladie chronique sévère connue (asthme sévère, insuffisance cardiaque sévère, insuffisance respiratoire, hépatique ou rénale, maladie rhumatismale inflammatoire évolutive, colite inflammatoire...),

- Sujet déjà inclus dans un protocole de recherche clinique interventionnel,
- Personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative, personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale,
- Personnes visées aux articles L.1121-5 à L.1121-8 du CSP (correspond à l'ensemble des personnes protégées) : femme enceinte, parturiente, mère qui allaite, personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative, personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale.

Budget recherche (hors prise en charge des patients)

Le budget accordé à cette étude est de 457 610 euros.

État d'avancement au 1^{er} novembre 2014

L'étude est en phase de mise en place.

ÉCO-THERM FP

THERMALISME ET FONCTIONNAIRES MUTUALISTES

ÉTUDE SUR LES CONSOMMATIONS DE SOINS

Investigateurs principaux : Docteur Jean-Marie Cohen (CRO Open Rome), Professeur Jérôme Wittwer (ISPED, Bordeaux).

Méthodologie : suivi de cohortes.

Type d'étude : médico-économique.

Objectif principal

Décrire la consommation de soins des fonctionnaires bénéficiaires de cures thermales avant et après cure thermique.

Critère de jugement principal

- Comparaison des consommations moyennes : trimestre avant cure/trimestres 1 et 2 après cure (les consommations pendant le trimestre de cure seront également calculées pour établir le bilan des consommations),
- Comparaison en fonction de la catégorie d'âge, du sexe, du statut ALD, du niveau de consommation le trimestre avant cure (en distinguant les différents types de consommation : consultations généralistes, consultations spécialistes, médicaments, ...), des indications de la cure, orientation de la station thermique, date de début de cure...

Objectifs secondaires

Comparer la consommation de soins des fonctionnaires selon qu'ils ont ou non eu recours aux cures thermales, pour estimer l'importance de la variation et l'effet attribuable à la cure.

Intervention testée

Cette étude a pour but d'analyser le recours à la cure thermique chez les fonctionnaires mutualistes.

Durée de l'étude

Deux ans.

Nombre de patients

Selon le protocole, environ 10 000 patients peuvent être inclus.

Critères d'inclusion

Seuls les fonctionnaires affiliés à la Mfps de 2005 à 2012 de plus de 50 ans (en 2005) n'ayant pas bénéficié de forfait thermal en 2005 et 2006, mais ayant bénéficié d'au moins un forfait thermal pendant la période 2007-2012 peuvent être inclus.

Critères d'exclusion

Il n'y a aucun critère d'exclusion.

Budget recherche (hors prise en charge des patients)

Le budget consacré à cette étude s'élève à 215 190 euros.

État d'avancement au 1^{er} novembre 2014

L'étude est en cours de déroulement.

THERMA-SAS

IMPACT D'UNE CURE THERMALE POUR RÉDUIRE LA SÉVÉRITÉ DU SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL ASSOCIÉ À UNE INSUFFISANCE VEINEUSE CHRONIQUE

Investigateur principal : Professeur Jean-Louis Pépin – CHU de Grenoble.

Méthodologie : Essai thérapeutique multicentrique en groupes parallèles, contrôlé, randomisé, en ouvert, stratifié sur la sévérité du Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil (Saos).

Type d'étude : Service médical rendu.

Objectif principal

Évaluer l'effet d'une cure thermale dédiée à la prise en charge de l'insuffisance veineuse sur la sévérité des troubles respiratoires du sommeil chez des patients porteur d'un Saos et une insuffisance veineuse chronique.

Critère de jugement principal

Évolution de l'index d'apnée-hypopnée par heure de sommeil (IAH) et de l'index de désaturation en oxygène (ODI > 3%) (critère composite) à 3 mois après la cure.

Objectifs secondaires

- Déterminer la prévalence du Saos dans une population d'insuffisance veineuse de classe Ceap C3 et C4a, pouvant suivre une cure thermale,
- Réponse à la cure thermale dans le groupe Saos modéré *versus* Saos sévère,
- Évaluer le bénéfice de la cure sur la durée du sommeil et la qualité du sommeil,
- Évaluer le bénéfice de la cure sur la somnolence diurne et la qualité de vie,
- Évaluer si l'amélioration des troubles respiratoires du sommeil est associée à une diminution du volume hydrique interstitiel après la cure,
- Évaluer le maintien des bénéfices à 1 an après la cure,
- Évaluer l'évolution de l'insuffisance veineuse.

Critères de jugement secondaires

- Prévalence du Saos sera estimée par le % de patients Saos parmi les patients inclus,
- Évolution de l'index d'apnée-hypopnée par heure de sommeil (IAH) et de l'index de désaturation en oxygène (ODI > 3%) à trois mois après la cure en fonction de l'IAH initial (pré-cure) : groupe Saos modéré si IAH initial est entre 15 et 30/h *versus* Saos sévère si IAH initial > 30/h,
- Durée du sommeil et qualité du sommeil seront estimées par actimétrie sur 7 jours et par le questionnaire du sommeil de Québec,

- Somnolence diurne estimée par l'échelle d'Epworth ; la qualité de vie appréciée par l'échelle spécifique de l'insuffisance veineuse Civiq 20 et l'échelle de qualité de vie globale EuroquoI,
- Volume hydrique interstitiel estimé par bio-impédancemétrie segmentaire,
- Stabilité de l'effet à long terme mesurée à un an post-cure pour les patients dont la sévérité du Saos à trois mois post-cure n'a pas nécessité la mise en place d'un traitement spécifique du Saos,
- Score de qualité de vie spécifique Civiq 20, classe Ceap, diamètre du membre inférieur, observance de la compression.

Intervention testée

Cure thermale dédiée à la prise en charge de l'insuffisance veineuse classe Ceap C3 ou C4a.

Stations participantes

Deux stations à orientation phlébologie doivent participer à l'étude :

1. Argelès-Gazost,
2. La Léchère.

Durée de l'étude

Un an.

Nombre de patients

Il est prévu d'inclure 74 patients.

Critères d'inclusion

- Patient âgé de plus de 18 ans,
- Affilié à un régime de sécurité sociale,
- Patient ayant donné son consentement éclairé pour participer à l'étude,
- Patient présentant une insuffisance veineuse modérée allant de l'œdème (classe Ceap C3) jusqu'aux premières lésions cutanées (Ceap C4a),
- Patient en état stable (pas d'évènement respiratoire, métabolique ou cardio-vasculaire qui a justifié une hospitalisation ou une adaptation des traitements médicaux au cours des deux derniers mois).

Critères d'exclusion

- Patient non affilié à la Sécurité sociale,
- Femme enceinte, parturiente, mère qui allaite, personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative, personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale,
- Patient qui présente une ou des contre-indications générales ou spécifiques à une cure thermale, estimée par le médecin investigateur,
- Insuffisance veineuse (Ceap inférieure à la classe C3),
- Insuffisance veineuse avec atteintes cutanées trop sévères (C4b et C5),
- Patient déjà traité par compression veineuse dans le cadre de son insuffisance veineuse (compression veineuse ≥ 35 mm Hg portée régulièrement),
- Patient déjà traité pour un Saos ou devant être traité sans délai pour la sévérité de son Saos,
- Patient ayant des médicaments pouvant interférer avec la respiration au cours du sommeil,

- Patient souffrant de co-morbidité sévère et/ou instable (myocardiopathie-valvulopathie-coronaropathie évoluées, diabète instable, pathologies psychiatriques, pathologies neurologiques, insuffisances respiratoires/rénale/cardiaque),
- Patient engagé dans un régime alimentaire à visée de perte de poids au moment de l'inclusion ou souhaitant en faire un au moment de l'inclusion,
- Patient susceptible, selon l'appréciation de l'investigateur, de ne pas être coopérant ou respectueux des contraintes inhérentes à la participation à l'étude,
- Patient pour lequel l'état de santé se modifierait brutalement et impliquerait une modification du traitement habituel ou une adaptation de la cure thermale,
- Patient ayant bénéficié d'une cure thermale à visée phlébologique dans l'année glissante.

Budget recherche (hors prise en charge des patients)

Le budget attribué à cette étude est de 350 000 euros.

État d'avancement au 1^{er} novembre 2014

L'étude est en cours de mise en place.

PSOTHERMES

ÉVALUATION DE LA CURE THERMALE DANS LA PRISE EN CHARGE DU PSORIASIS EN PLAQUES

Investigateur principal : Professeur Marie Beylot-Barry – Faculté de Médecine, Bordeaux – Groupe Psoriasis, Société française de dermatologie.

Méthodologie : Essai thérapeutique multicentrique en groupes parallèles, contrôlé, randomisé, en ouvert.

Type d'étude : Service médical rendu.

Objectif principal

Évaluer la qualité de vie postcure (à 3 mois) dans le groupe cure thermale dans l'indication psoriasis versus prise en charge habituelle de patients atteints de psoriasis en plaques.

Critère de jugement principal

Proportion de patients avec un Dlqi (Dermatology Quality of Life Index) ≤ 10 au 3^{ème} mois.

Objectifs secondaires

- Évaluation de la qualité de vie spécifique à la dermatologie,
- Évaluation de la qualité de vie globale,
- Évaluation de l'amélioration clinique du psoriasis,
- Évaluation douleur et prurit,
- Évaluation de la prise en charge médicale des patients,
- Évolution des signes cliniques définissant le syndrome métabolique,
- Évaluation des effets secondaires du traitement thermal.

Critères de jugement secondaires

- Proportion de patients avec un Dlqi ≤ 10 à 6, 9 et 12 mois,
- Questionnaire VQ dermato à 3, 6, 9 et 12 mois : proportion de patients avec un VQ > 35 ,
- Échelle générique de qualité de vie Euroquol 5D (EQ-5D) à 3, 6, 9 et 12 mois,
- Proportion de patients Pasi (Psoriasis Area and Severity Index) 50 et Pasi 75 à 3, 6, 9 et 12 mois,
- Auto-questionnaire EVA douleur et prurit à 3, 6, 9 et 12 mois,
- Évaluation de la prise en charge des patients à 3, 6, 9 et 12 mois :
 - Traitements du psoriasis (traitements topiques, traitements généraux, photothérapie),
 - Hospitalisations, consultations spécialisées,
- Tour de taille, poids, taille, tension artérielle,
- Évaluation de tous les effets indésirables imputables aux traitements de l'étude selon les critères usuels de la pharmacovigilance des essais cliniques.

Intervention testée

Cure thermale de 3 semaines à orientation principale dermatologique selon convention nationale au cours du mois et demi post inclusion.

Les soins qui seront délivrés sont harmonisés entre les établissements thermaux participants (douches filiformes avec présence du dermatologue, éducation du patient).

De plus, un livret d'évaluation sera remis à l'inclusion (Association pour la lutte contre le psoriasis).

Stations participantes

Cinq stations à orientation dermatologie vont participer à l'étude :

1. Avène-les-Bains,
2. Moliyg-les-Bains,
3. La Roche-Posay,
4. Saint-Gervais,
5. Uriage-les-Bains.

Durée de l'étude

Trois ans.

Nombre de patients

Il est prévu d'inclure 260 patients.

Critères d'inclusion

- Diagnostic de psoriasis défini par un dermatologue,
- Dqi > 10,
- Ancienneté des symptômes ≥ 1 an,
- Traitement stable dans les 6 derniers mois (classe médicament et posologie d'administration),
- Âge ≥ 18 ans,
- Volontaires pour cure dans les 6 mois,
- Affiliés à la Sécurité sociale ou bénéficiaire,
- Signature du consentement.

Critères d'exclusion

Patients :

- Présentant une contre-indication au thermalisme : déficit immunitaire, cardiopathie évolutive, néoplasie évolutive, maladies contagieuses, infections bactériennes/virales (herpès cutané)/fongiques ou parasitaires, lésions cutanées non cicatrisées (plaies, escarres), intolérance prévisible aux soins thermaux (intolérance à la chaleur, aux bains, à la piscine,...),
- Ayant réalisé une photothérapie dans les 3 mois précédents,
- Souffrant de psoriasis en gouttes, forme pustuleuse ou érythrodermique,
- Avec un psoriasis en localisation unguéale isolée,
- Présentant une pathologie psychiatrique sévère ou psychose,
- Femme enceinte, parturiente ou allaitante,
- Ayant réalisé une cure thermale à orientation dermatologique dans l'année écoulée,
- Personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative, personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale.

Budget recherche (hors prise en charge des patients)

Le budget prévu pour l'étude est de 450 000 euros.

État d'avancement au 1^{er} novembre 2014

L'étude est en cours de mise en place.

THERMŒDÈME TRAITEMENT THERMAL DU LYPHŒDÈME DU MEMBRE SUPÉRIEUR

Investigateur principal : Professeur Patrick Carpentier – Faculté de Médecine, Grenoble.

Méthodologie : Essai thérapeutique en groupes parallèles, contrôlé, randomisé, ouvert, en simple aveugle.

Type d'étude : Service médical rendu.

Objectif principal

Évaluer avec une méthodologie rigoureuse l'hypothèse selon laquelle une prise en charge dans un établissement thermal à orientation phlébologique comportant des soins thermaux et un programme d'éducation thérapeutique adaptés au lymphœdème permet de réduire le handicap fonctionnel du membre supérieur en rapport avec ce lymphœdème à 1 an.

Critère de jugement principal

Réduction du handicap fonctionnel du membre supérieur à 12 mois évalué par le questionnaire Dash.

Critères de jugement secondaires

- Réduction du handicap fonctionnel du membre supérieur évalué par le questionnaire Dash à 6 mois et 18 mois,
- Évolution du volume du membre supérieur évalué à partir de mesures périmétriques étagées à 6 mois, 12 mois et 18 mois,
- Amélioration de la qualité de vie à 6 mois, 1 an et 18 mois par l'échelle EuroQoL 5D et par le Questionnaire de qualité de vie du lymphœdème du membre supérieur du Pr Launois (ULL27),
- Évaluation à 1 an des coûts induits par le lymphœdème (hospitalisations, actes médicaux et paramédicaux, traitements),
- Recueil clinique des événements indésirables.

Intervention testée

Cure thermale phlébologique incluant des soins thermaux et un programme d'éducation thérapeutique adaptés au lymphœdème.

Stations participantes

Cinq stations à orientation phlébologie participeront à l'étude :

1. Argelès-Gazost,
2. Barbotan-les-Thermes,
3. La Léchère,
4. Luxeuil-les-Bains,
5. Luz-Saint-Sauveur.

Durée de l'étude

Cette étude doit durer 2 ans et demi.

Nombre de patients

Il est prévu d'inclure 160 patients.

Critères d'inclusion

Les patients de sexe féminin de plus de 18 ans présentant une indication de cure thermale "phlébologique" pour un lymphœdème permanent (stades 2 ou 3 de l'ISL) du membre supérieur post-thérapeutique du cancer du sein pourront être inclus dans l'étude.

Ces patientes devront par ailleurs être :

- disponibles pour participer à une cure thermale de 18 jours et un suivi de 18 mois,
- volontaires pour participer à l'étude, ayant signé le formulaire de consentement après information adéquate et remise de la note d'information,
- affiliées à la Sécurité sociale ou bénéficiaires d'un tel régime.

Critères d'exclusion

- Femme enceinte, parturiente, mère qui allaite,
- Personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative, personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale,
- Cancer évolutif ou en cours de chimiothérapie,
- Algies du membre supérieur en rapport avec une plexite radique,
- Refus du consentement,
- Contre-indication au thermalisme (cancer évolutif, troubles du comportement, immuno-dépression avérée),
- Cure thermale pour lymphœdème du membre supérieur depuis moins d'un an au moment de l'inclusion.

Budget recherche (hors prise en charge des patients)

Le budget octroyé à cette étude s'élève à 446 000 euros.

État d'avancement au 1^{er} novembre 2014

L'étude est en cours de mise en place.

ÉCOLOGIE MICROBIENNE D'AQUIFÈRES THERMAUX DU BASSIN AQUITAIN

Thèse Doctorat ès Sciences de Patrick Grégoire – Université de Marseille.

Directeur de thèse : Professeur Bernard Ollivier.

L'exploitation des eaux minérales naturelles chaudes à des fins thérapeutiques en France existe depuis l'époque Romaine. En réponse à la réglementation du 19 juin 2000 (DGS/VS 4 N°2000-336), ces eaux ne doivent pas contenir de micro-organismes pathogènes. Indépendamment de ces aspects réglementaires, il était important d'obtenir des informations concernant l'écologie microbienne de ces eaux, sachant que nous n'en disposons d'aucune dans ce domaine. Des études microbiologiques (techniques d'isolement et moléculaire) ont été entreprises sur les eaux de sources de Saint-Christophe (60,5°C, pH 7,3) et SPDX (59,5°C, pH 7,2) de Dax et Saint-Paul-lès-Dax, respectivement, et ainsi que sur la source PRE-F8 (73,5°C, pH 9,15) de Bagnères-de-Luchon localisées dans le Bassin Aquitain. La mise en œuvre de différentes cultures d'enrichissements d'une part et l'utilisation des techniques moléculaires basées sur l'analyse des séquences de gènes codant l'ARNr 16S d'autre part ont permis de mettre en évidence une grande diversité bactérienne (approches culturales et moléculaires) et archaéenne (approches moléculaires seulement) thermophile uniquement dans les eaux de Dax et Saint-Paul-lès-Dax. Ainsi, nous avons pu isoler dans le domaine des Bacteria, une nouvelle espèce de bactérie sulfato-réductrice, *Desulfosoma hydrothermalis* (Topt 55°C) appartenant au phylum des δ -Proteobacteria ; un nouveau genre, *Thermanaerotherix daxensis* (Topt 65°C) et une nouvelle espèce, *Caldilinea tarbellica* (Topt 55°C) appartenant toutes les deux au phylum des "Chloroflexi". Aucune archée n'a pu être isolée lors de cette étude. La biodiversité moléculaire analysée par DGGE, clonage, puis séquençage a permis de mettre en évidence une grande diversité de séquences appartenant à 6 phyla et un clade d'incultivés chez les Bacteria ; chez les Archaea, les séquences détectées appartiennent aux Thaumarchaeota, et à des clades d'incultivés appartenant aux Crenarchaeota, et aux Euryarchaeota (Thermoplasmatales). Nos résultats indiquent que les micro-organismes anaérobies intervenant dans le cycle du soufre (e.g *Desulfosoma*, *Desulfotomaculum*, *Thermodesulfovibrio* ...) en réduisant les composés soufrés (sulfate, thiosulfate, soufre élémentaire) jouent au même titre que certaines bactéries hydrogénotropes microaérophiles (e.g *Hydrogenophilus* spp.) un rôle écologique prépondérant dans les eaux chaudes étudiées.

OPTIMISATION DE LA LUTTE CONTRE LES LÉGIONNELLES ET AUTRES MICRO-ORGANISMES OPPORTUNISTES DES RÉSEAUX D'EAUX MINÉRALES NATURELLES

Thèse Doctorat ès Sciences de Sophie Pecastaings – Université Toulouse III.

Directeur de thèse : Professeur Christine Roques.

Introduction

Les biofilms sont des communautés de micro-organismes fixés sur des surfaces et enclos dans une matrice complexe de polymères extracellulaires, majoritairement composée de polysaccharides. Le biofilm s'organise en microcolonies agencées autour de microcanaux qui permettent la circulation d'eau et de nutriments. Cette structuration est rendue possible par la mise en place d'une coopération cellulaire – ou quorum sensing – ou par des échanges génétiques. Un biofilm constitue ainsi un écosystème particulier où les micro-organismes sont protégés des conditions environnementales changeantes et parfois peu favorables à la croissance cellulaire. Il confère ainsi aux bactéries une résistance à la dessiccation, aux UV, aux changements de pH ainsi qu'aux agents antimicrobiens (biocides ou antibiotiques).

L'étude a pour objectif d'examiner les biofilms *P. aeruginosa* *in vitro* et notamment leur résistance vis-à-vis des chocs biocides testés *in situ*.

Méthodologie

Matériel

P. aeruginosa

Deux souches référencées de *P. aeruginosa* ont été utilisées : la souche CIP A22 et la souche PAO1. Ces souches sont conservées à -80°C dans du bouillon Eugon additionné à 15% de glycérol. Pour les essais, les souches sont repiquées moins de trois fois sur gélose TSA incubée à 37°C pendant 48 heures.

L. pneumophila

3 souches de légionelles ont été utilisées : la souche référencée *L. pneumophila* ATCC 33152 du séro groupe 1, un isolat environnemental de *L. pneumophila* du séro groupe 1 (Lp ALGAE s1) et un isolat environnemental d'un autre séro groupe (Lp ALGAE s2-14). La conservation se fait à -80°C dans un bouillon Eugon additionné de glycérol (15%). Les repiquages en vue des essais sont effectués sur gélose BCYE+cystéine, puis incubés 72h à 37°C, sous atmosphère contrôlée à 5 % de CO₂. Les souches sont repiquées moins de trois fois avant les essais.

Méthodes

La détermination de l'activité bactéricide de produits biocides sur *P. aeruginosa* est effectuée selon la méthode normalisée NF EN 1040 intitulée "Essai quantitatif de

suspension pour l'évaluation de l'activité bactéricide de base des antiseptiques et désinfectants chimiques”.

Étude statistique

Les résultats obtenus à différents temps de quantification ou avec différentes méthodes de quantification ont été comparés. La comparaison des moyennes d'échantillon est effectuée par le test t de Student, en utilisant MS Excel. La signification statistique a été déduite de 0,01 p.

Résultats

La norme NF EN 1040 a été appliquée pour déterminer la sensibilité de 2 souches *P. aeruginosa* en suspension : la souche CIP A 22 et la souche PAO1. D'après cette norme, un produit est considéré comme bactéricide lorsque la diminution logarithmique qu'il engendre est supérieure à 5 log d'UFC (unités formant colonie). D'après cette définition, toutes les méthodes de désinfection testées (polyhexaméthylène biguanides, choc thermique), sont bactéricides pour la souche CIP A 22 puisque 100 % des UFC en suspension (7,71 log d'UFC) sont éliminées par les chocs. En revanche, la souche PAO1 semble légèrement plus résistante à la désinfection par le PHMB puisqu'une concentration d'au moins 36mg/L est nécessaire pour obtenir une diminution logarithmique supérieure à 5log d'UFC (6,34log d'UFC). Toutefois, un choc thermique à 80°C ou l'action de PHMB à 250 mg/L permettent l'élimination de 100 % des UFC en suspension (7,31log d'UFC).

Les chocs chimique et thermique ont été testés sur des biofilms âgés de 24 h constitués par la souche CIP A 22. A 24 h, le biofilm au sein d'un puits est constitué, en moyenne, de $4,63 \pm 0,47$ log d'UFC (moyenne sur 4 essais±écart-type). Après action du PHMB (à 25 ou 35 mg/L) ou d'un choc thermique à 80°C d'une durée d'une heure, aucune bactérie n'est détectée dans les puits traités. Cependant, le nombre initial d'UFC dans le biofilm (4,631 og d'UFC) est trop faible pour pouvoir conclure sur l'efficacité des chocs biocides. De plus, la souche CIP A 22 semble plus sensible que la souche PAO1.

Les essais en microplaques 24 puits ont permis de vérifier que la souche PAO1 permettait de déterminer la diminution logarithmique engendrée par les chocs biocides. À 24 ou 72 h, la souche PAO1 forme des biofilms de $6,20 \pm 0,52$ log d'UFC (moyenne effectuée sur 5 essais±écart-type). Les diminutions logarithmiques de bactéries en biofilms engendrées par désinfection chimique par le PHMS sont toutes inférieures ou égales à 2,00 log d'UFC, même à une concentration 10 fois supérieure à la concentration normale d'utilisation du produit (250 mg/L). Seul le choc thermique à 80°C permet l'élimination de 100 % des UFC de *P. aeruginosa*, et ce quel que soit le statut des bactéries (planctonique ou sessile). Comme attendu, on observe une grande différence de sensibilité aux biocides selon que les bactéries forment un biofilm ou non.

Conclusion

Les résultats obtenus en ce qui concerne *P. aeruginosa* ont confirmé que le statut fixé de la bactérie lui confère une résistance accrue aux biocides. Le protocole d'inoculation mis en place semble peu favorable au maintien de la bactérie dans le réseau.