
RAPPORT SCIENTIFIQUE PR C-F. ROQUES Président du Conseil Scientifique

10 ans après la création de l'Afreth, il paraissait pertinent de s'interroger sur son utilité, à travers, en particulier, les résultats scientifiques obtenus, les difficultés rencontrées, les perspectives d'avenir à envisager. Dans le présent article, le Président du Conseil scientifique rapporte les éléments essentiels du fonctionnement scientifique de l'Afreth tels qu'ils ressortent des documents objectifs comme des discussions intervenues durant les sessions du Conseil.

1° Le Conseil scientifique

Composition actuelle : Pr Carpentier (Médecine vasculaire, Université de Grenoble) (2004), Pr Costagliola (Epidémiologie, Université de Paris) (2009), Pr Funck-Brentano (Pharmacologie clinique, Université de Paris) (2009), Pr Montastruc (Pharmacologie clinique, Université de Toulouse, Académie nationale de médecine) (2004), Dr Forestier (Médecin rhumatologue, Aix-les-Bains) (2014), Doyen Queneau (Thérapeutique, Académie nationale de médecine) (2004), Pr Ravaud (Épidémiologie clinique, Paris, Cochrane Collaboration) (2007), Pr Roques (Président) (MPR, Université de Toulouse) (2004), Pr Salamon (Santé publique, Université de Bordeaux, Haut conseil de la santé publique) (2004), Dr Sandrin (Santé publique, Éducation thérapeutique, Afdet, Paris) (2014).

Est invité permanent le docteur Michel Marty de l'échelon médical de la Cnamts (2004), ou son représentant (Dr Noguès) (2004-2007).

Un représentant de la HAS (Dr David) a participé aux travaux du Conseil de 2004 à 2007. Ont été membres du conseil et ont mis fin à leur participation : Pr Begaud (2004-2012), Pr Dangoumau (2004-2012), Dr Graber-Duvernay (2004-2012), Pr Fermanian (UFR Médecine, Paris) (2004-2008), Pr Le Pen (Université Paris Dauphine) (2004-2006), Pr de Kervasdoué (Cnam, Paris) (2006-2008), Pr Hartmann (Cnam, Paris) (2008-2009).

Les membres du Conseil ont été initialement recrutés à partir d'une liste d'experts établie par le Ministère de la santé. Le Conseil d'administration valide les nominations au Conseil. Les mandats ont une durée de trois ans tacitement renouvelable. Pour les remplacements le Conseil a identifié des personnalités, et après avoir recueilli leur consentement, a présenté leur nomination au Conseil d'administration.

Activité : le Conseil scientifique s'est réuni à 27 reprises entre le 24 janvier et le 30 octobre 2014. À ces sessions ordinaires, il faut ajouter les rencontres méthodologiques : 1^{ères} rencontres (Aix-les-Bains, novembre 2005, Paris, janvier 2006), 2^{èmes} rencontres (Paris, 25 octobre 2012) ; les textes de ces rencontres se trouvent dans le présent volume.

Fonctionnement : le Conseil scientifique s'est réuni exclusivement en réunions plénières. Il n'a jamais été procédé à aucun vote ; les décisions sont acquises par

consensus sur la base d'une large discussion. Il peut arriver que le Conseil scientifique valide un projet en demandant qu'avant la signature des conventions, les pétitionnaires apportent des modifications, limitées mais jugées utiles ; quand les modifications souhaitées sont importantes, le projet n'est pas validé.

Éthique du Conseil scientifique : les membres du Conseil scientifique sont libres de conflit d'intérêt avec les entreprises thermales ou les collectivités territoriales concernées. Le Conseil scientifique peut être assimilé à un jury. Il siège à huis clos ; le chargé de mission de l'Afreth assiste aux conseils ; le Président du Conseil d'administration peut assister aux séances. Toutes les personnes présentes sont tenues au secret vis-à-vis de l'extérieur aussi bien des débats que du contenu des projets ; dès lors que ces derniers ont été déposés à l'Afreth, ils ne doivent faire l'objet d'aucune communication sauf aux membres du Conseil et aux experts désignés par eux. Toute communication à des tiers étrangers au Conseil constituerait un manquement grave à l'éthique comme à la solidarité entre les membres du Conseil. Le président du Conseil scientifique est à la disposition des équipes pour leur fournir tous renseignements qu'ils pourraient juger utile.

Éligibilité des projets : lors des premiers appels à projets primait l'adéquation de la thématique de l'avant projet avec le cadre de l'appel. Très rapidement il est apparu qu'il fallait d'emblée identifier une équipe structurée susceptible de construire le projet et, le cas échéant, de le mettre en œuvre. Enfin, depuis deux ans, il est vérifié que dès le niveau de l'avant-projet sommaire les équipes qui le présentent ont déjà un travail de réflexion méthodologique suffisamment avancé. En effet, on a pu observer à de nombreuses reprises que le délai de quelques mois qui sépare la notification de l'éligibilité de l'envoi du dossier définitif n'est pas suffisant pour bâtir, ex nihilo ou presque, un projet définitif susceptible d'emporter l'adhésion des experts et du Conseil ; le projet n'est au final pas validé parce qu'insuffisamment travaillé, ce qui fait naître insatisfaction et découragement chez les pétitionnaires comme au sein même de l'Afreth car certains de ces projets pouvaient avoir un réel intérêt.

Validation scientifique définitive : pour chaque dossier complet, le Conseil choisit les experts extérieurs, en général au moins un clinicien et un méthodologiste ; il désigne en son sein un rapporteur qui exprimera devant le Conseil l'avis des experts indépendants extérieurs désignés pour chaque dossier.

2° Les appels à projet

Organisation des appels à projets : les AAP sont lancés par un courrier diffusé aux structures suivantes : Facultés de Médecine, Direction de la Recherche clinique des CHU, Inserm, Cnrs, Établissements thermaux, Centres hospitaliers des villes thermales, ...

Les documents envoyés comprennent un exposé des motifs qui précise le cadre de l'AAP en cours, des conseils pour la rédaction de l'avant-projet sommaire, le canevas du projet définitif, le calendrier des opérations, la composition du Conseil scientifique, des conseils aux auteurs ; ils peuvent également être téléchargés sur le site de l'Afreth.

Les documents adressés par les pétitionnaires doivent être adressés par voie postale en recommandé avec accusé de réception et par voie électronique.

Résultats des 9 premiers appels à projets : 102 avant-projets ont été soumis ; 69 ont été reconnus éligibles ; 70 projets définitifs ont été examinés (certains projets éligibles n'ont pas été adressés ; des projets éligibles ont été présentés à plusieurs reprises) ; 47 ont été validés sur le plan scientifique ; 35 ont bénéficié d'un financement. La plupart des projets ont été validés lors d'une première soumission ; un projet présenté à deux reprises n'a pas été validé ; un projet a été validé au troisième passage. Quoiqu'il en soit, l'éligibilité reste acquise.

Les champs d'intervention : L'Afreth a été créée pour évaluer le Service médical rendu (SMR) par la cure thermale telle qu'elle est réalisée dans le cadre conventionnel. Néanmoins, très rapidement, il est apparu nécessaire d'accompagner la mise en place et d'évaluer scientifiquement les données qui correspondaient à de nouveaux formats de cure et/ou à de nouveaux champs de compétence ; concernant ces derniers, la dimension éducative occupe une place essentielle. Depuis 2010, il est opéré une distinction ; ainsi le terme d'études de SMR est réservé à des études portant exclusivement sur le format conventionnel. On parle d'études de Recherche & Développement lorsqu'elles ont trait à de nouveaux champs de compétence et/ou de nouveau formats de cure. Cette distinction doit être opérée pour des raisons administratives et financières liées aux nouvelles dispositions qui lient les parties constituantes du Conseil d'administration de l'Afreth.

14 études concernant le SMR par la cure conventionnelle :

- Cinq études sont publiées (Stop-Tag, Thermarthrose, Maathermes, Thermes&Veines, Prisme) (à noter que l'essai Thermarthrose a résulté de la fusion de trois études mettant en œuvre le même protocole).
- Une étude est en cours de publication (Rotatherm)
- Une est en cours de réalisation : BPCeaux
- Sont en cours de mise en place 4 essais cliniques : Thermalgi (fibromyalgie), Psotherm (psoriasis), ThermaSas (apnées du sommeil avec insuffisance veineuse), Thermœdème (lymphœdème du membre supérieur après cancer du sein traité).
- Deux essais destinés à évaluer la pathologie ORL (rhinosinusites chroniques de l'adulte et otite de l'enfant) n'ont pu enrôler qu'un nombre de patients très inférieur au nombre nécessaire et se sont ainsi avérés non contributifs.
- Un essai clinique destiné à évaluer la prise en charge des suites de thrombose veineuse profonde a été interrompu faute d'être parvenu à enrôler suffisamment de malades (étude Event).

12 études concernant le service médical de nouveaux formats de cure et/ou champs de compétence (livre blanc de 2008 du Cneth) (études dénommées études de Recherche & Développement) :

- deux études concernent les suites de cancer du sein chez la femme (Clara et Pacthe) (étude clinique et étude médico-économique publiées),
- une étude concerne la prévention du déclin cognitif (Mapt), en cours de publication,
- une étude concerne les aidants de la maladie d'Alzheimer (Parenthèse) dont le rapport a été remis ; cette étude a regroupé deux projets,

- une autre étude concerne la faisabilité d'une consultation de dépistage parmi les 70 ans et plus. Les données sont en cours de traitement (étude consultation de dépistage),
- une étude concerne l'éducation thérapeutique du patient insuffisant veineux (Veinothermes) (en cours de publication),
- une étude concerne la prévention des complications veineuses chroniques des thromboses veineuses profondes par les soins hydrothermaux et l'éducation thérapeutique du patient (Stage post-thrombose) (essai clinique contrôlé en cours de réalisation),
- une concerne le sevrage de l'addiction à la consommation médicamenteuse de benzodiazépines (Specth) (étude en cours de publication),
- une concerne les patients lombalgiques chroniques en arrêt de travail (soins hydrothermaux et intervention éducative) (Itilo) (essai clinique contrôlé en cours de réalisation),
- l'étude Educatherm, en cours de réalisation, évalue l'impact d'un programme d'ETP chez l'obèse,
- l'étude TCap, évaluant l'activité physique de la personne âgée est en cours de réalisation,
- l'étude Fiett évaluant un programme d'ETP pour patients fibromyalgiques est en cours de mise en place.

Deux études concernent exclusivement le Service médico-économique rendu (Smer) :

- une étude médico-économique (Escape) à laquelle l'Afreth avait apporté un soutien financier partiel ne semble pas avoir été publiée à ce jour;
- une autre étude médico-économique ÉCO-Therm est en cours de réalisation. Elle vise à enrôler et à comparer deux cohortes de plusieurs milliers de mutualistes porteurs des mêmes affections chroniques, les uns curistes et les autres non.
- Il faut également mentionner que plusieurs études cliniques incluaient un volet médico-économique en critère de jugement secondaire (Thermarthrose, Rotatherm) ; deux études cliniques en cours de déroulement ont comme critère de jugement principal un critère médico-économique (BPCeaux, Itilo). Le volet médico-économique de l'étude Pacthe a été publié.

Trois études épidémiologiques ont été réalisées :

Elles ont concerné la pertinence de la prise en charge en médecine thermale - pour l'une les sevrages d'addiction, pour l'autre les patients porteurs de fibromyalgie, pour la dernière la prise en charge des aidants Alzheimer. En interrogeant un important et significatif panel de médecins, elles ont confirmé l'existence d'une perspective réelle, dans ces domaines, pour la médecine thermale.

Deux études concernent la sécurité des produits thermaux (une sur la sécurité des boues thermales, une sur les populations microbiennes des eaux en co-culture d'amibes).

Trois études précliniques :

La première dédiée à l'étude de l'action de minéraux sur le cartilage s'est avérée non contributive au final.

Deux études précliniques sont en cours de réalisation et/ou de mise en place une étude d'impact des eaux minérales sur le microbiote intestinal de patients porteurs d'entéropathies inflammatoires.

L'autre appréciera, en IRM fonctionnelle, le fonctionnement cérébral de patients porteurs d'un TAG, les uns bénéficiant de la cure thermale, les autres d'un traitement psychotrope.

3° Les études

Le lecteur trouvera dans ce volume, d'une part le texte traduit et adapté des études publiées dans des revues internationales, d'autre part un descriptif sommaire de la totalité des études.

Études de SMR

Études de SMR Publiées

L'étude **THERMARTHROSE** a été publiée dans la première revue rhumatologique mondiale. Elle établit avec une puissance statistique incontestable le SMR de la cure thermale pour les patients présentant une arthrose du genou (40 % des curistes français soit près de 200 000 personnes tous les ans). Cette étude a été financée par l'Afreth avec la participation du Conseil régional de Rhône Alpes et du Conseil général de la Savoie ; elle porte sur des patients ambulatoires, recrutés et pris en charge à Aix-les-Bains, Balaruc et Dax ; de ce fait, elle évalue le seul traitement thermo-minéral sans les éléments de repos et de dépaysement représentés par le séjour en station thermale. Le critère de jugement principal est qualitatif : il s'agissait du pourcentage de patients présentant une Amélioration cliniquement importante (Minimum Clinical Important Improvement - MCII) définie par un gain d'au moins 19.9 mm à l'Échelle visuelle analogique de 100 mm évaluant la douleur moyenne des huit derniers jours et/ou de 9.1 points à la sous-échelle fonctionnelle de l'indice Womac (Western Ontario and MacMaster University Questionnaire qui mesure fonction et douleur dans les pathologies mécaniques des membres inférieurs) normalisé sur une valeur maximale de 100 points. La cure améliore de manière statistiquement significative les douleurs et l'incapacité fonctionnelle des patients par comparaison avec les témoins. La perspective d'atteindre ce niveau critique d'amélioration clinique est 1,5 fois plus importante chez le curiste. L'amélioration des douleurs et de l'incapacité fonctionnelle se maintient inchangée au 9^{ème} mois. L'efficacité de la cure pour réduire la douleur et l'incapacité est au moins le double du traitement habituel ; le calcul de la taille d'effet (mesure de l'efficience d'une thérapeutique) (0,55 pour la douleur et 0,43 pour la fonction) montre que tous les curistes sont à même de tirer un bénéfice clinique de la cure thermale. Patients et médecins portent un jugement comparable sur l'état des patients ; le pourcentage d'amélioration indiqué par les médecins, comme par les patients, dans les deux groupes est identique aux données de mesure du critère principal. Ceci confirme, si besoin était, la pertinence du MCII dans la gonarthrose. L'essai est représentatif des stations thermales françaises ayant l'orientation rhumatologie.

Investigateurs : Dr R. Forestier, A. Françon, Pr JL Bosson.

Forestier R, Desfour H, Tessier JM, Françon A, Foote AM, Genty C, Rolland C, Roques CF, Bosson JL. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomised multicentre trial. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):660-5.

L'étude **STOP-TAG** a démontré la supériorité du traitement thermal par rapport au médicament psychotrope de référence (paroxétine) pour améliorer le trouble d'anxiété généralisé ; l'effet de la cure se maintient au 6^{ème} mois chez les curistes répondeurs (sujets qui ont amélioré leur niveau d'anxiété d'au moins 30 %) ; l'effectif de 237 patients donne la puissance statistique nécessaire. L'anxiété se réduit d'au moins 50 % chez 56 % des curistes et chez 28 % des sujets prenant la paroxétine. 21 % des curistes peuvent être considérés comme guéris, 7 % des témoins sont dans cette situation. La cure a été d'autant plus efficace que l'anxiété était sévère et associée à des éléments dépressifs marqués. On observe également une amélioration significative de la qualité de vie chez les curistes. L'étude a été réalisée en France sur quatre des cinq stations thermales spécialisées dans les affections psycho-somatiques ; elle a été publiée dans une revue anglophone.

Investigateurs Dr O. Dubois, Pr R. Salamon.

Dubois O, Salamon R, Germain C, Poirier MF, Vaugeois C, Banwarth B, Mouaffak F, Galinowski A, Olié JP. Balneotherapy versus paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. *Complement Ther Med.* 2010 Feb;18(1):1-7.

Étude **THERMES & VEINES** : essai contrôlé avec tirage au sort sur la prise en charge de l'insuffisance veineuse chronique. L'étude a inclus 425 patients porteurs d'insuffisance veineuse chronique (Stades 4 et 5 de la classification Ceap où le stade le plus élevé est le stade 6). Les diverses stations thermales phlébologiques ont participé à cette étude multicentrique. L'étude a comparé traitement thermal (avec poursuite des soins de ville et de la contention) à soins de ville et contention. Les résultats montrent une amélioration significative chez les curistes du score de gravité de la maladie veineuse chronique (score de Rutherford), de la douleur, de la qualité de vie mesurée par un index spécifique à la maladie veineuse comme par un index générique. En revanche, on a observé une absence d'impact significatif sur la survenue d'ulcères cutanés d'origine veineuse.

Investigateurs : Pr P-H. Carpentier, Pr J-L. Bosson - Grenoble.

Carpentier PH, Blaise S, Satger B, Genty C, Rolland C, Roques C, Bosson JL. A multicenter randomized trial evaluating balneotherapy for chronic venous insufficiency. *J Vasc Surgery,* 2014;59:447-45.

Étude **MAATHERMES**

Cette étude (réalisée à Brides-les-Bains, Capvern-les-Bains, Vals, Vichy, Vittel) a été conduite chez 257 patients en surpoids ou obèses. Les sujets tirés au sort dans le groupe cure bénéficiaient de soins hydrothermaux et, s'ils le souhaitaient, d'éducation nutritionnelle et diététique comme d'activités physiques adaptées ; il leur était remis le livret du Plan national nutrition santé. Les patients tirés au sort dans le groupe témoin bénéficiaient des soins usuels par le médecin de ville et du livret du Pnns. On a assisté à un changement de bras thérapeutique d'environ 40 % dans les deux groupes ; ceci rendait illusoire la randomisation initiale et sans signification l'analyse en intention de traiter. Les données ont fait l'objet d'un ajustement par score de propension et d'un appariement selon la même technique statistique. On a pu ainsi constituer, au final, deux groupes semblables de 70 patients chacun. On observe, ainsi, dans la population appariée, après la cure, une réduction pondérale de 5,17 kilos en moyenne au 14^{ème} mois (perte de poids de 2,9 kilos en fin de cure : effet starter et de 4.64 kilos au 7^{ème} mois), alors que les sujets

témoins ont perdu seulement 0.54 kilos au 14^{ème} mois (différence significative : $p < .0001$) (1.05 kg au 7^{ème} mois). Par ailleurs, 57 % des curistes ont perdu au moins 5 % de leur poids contre 18 % seulement des témoins ; ainsi la probabilité de perdre au moins 5 % de son poids est donc au moins trois fois plus importante si l'on fait une cure thermale. Une perte de poids de 5 % génère une diminution significative du risque cardio-vasculaire chez les patients en surpoids et augmente leur espérance de vie. La médecine thermale démontre ainsi, chez des patients qui choisissent de faire une cure thermale, une efficacité comparable aux programmes longs de modification de style de vie, comme à celle de certains médicaments autorisés aux États-Unis (Lorcaserin).

Investigateurs : Drs Hanh, Serog, Blin, Fauconnier (Paris, Bordeaux, Grenoble).

Hanh T, Serog P, Fauconnier J, Batailler P, Mercier F, Roques CF, Blin P. One-Year Effectiveness of a 3-Week Balneotherapy Program for the Treatment of Overweight or Obesity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Vol. 2012 (2012), Article ID 150839

Études en cours de publication

Étude ROTATHERM

Elle porte sur le traitement thermal des tendinopathies chroniques de la coiffe des rotateurs de l'épaule. Cette étude multicentrique européenne a été réalisée dans les stations d'Annéville, Bourbonne, Plombières, Mondorf (Luxembourg).

Elle a inclus 186 patients dont 167 ont pu être évalués au 7^{ème} mois ; les patients étaient tirés au sort entre la cure thermale et les soins de ville habituels pour ce type d'affections. Il s'agissait de patients de proximité n'effectuant pas de séjour thermal ; l'essai a donc évalué les seuls soins hydro-thermaux.

On a pu observer au 7^{ème} mois une amélioration significative de la douleur et de la fonction (évaluées par le score Dash) et de la qualité de vie (dimensions de douleur, fonction, activités physiques, santé générale, fonctionnement social notamment du SF-36) chez les curistes par comparaison aux patients recevant des soins usuels dont l'état ne s'améliore pas. Le pourcentage de patients chez lesquels on met en évidence une "amélioration cliniquement importante" (Minimum Clinical Important Improvement) (10 % d'amélioration au Dash score) est de 59 % chez les curistes *versus* 18 % chez les témoins au sixième mois; la perspective d'atteindre ce niveau critique d'amélioration est au moins trois fois plus importante chez le curiste. La magnitude de l'effet thérapeutique est élevée : 1,32 pour l'amélioration de la douleur et du score fonctionnel. On a pu observer également une diminution significative de la consommation de topiques anti-inflammatoires.

L'article est en cours de soumission.

Investigateur : Pr Chary-Valckenaere (Nancy)

Études en cours de déroulement

BPCEAUX

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé qui vise à enrôler des patients porteurs de broncho-pneumopathies chroniques obstructives aux fins d'évaluer le SMR de la cure thermale dans cette indication. Les stations impliquées sont Amélie-les-Bains, Molitg, Les Fumades, Annéville, Saint-Amand-les-Eaux, Saint-Gervais. Le recrutement n'a pas correspondu aux attentes. L'étude a rencontré peu d'écho au niveau du public (nombre

limité d'appels téléphoniques après annonces presse) mais aussi des pneumologues : peu d'inclusions directes, délais de consultation parfois excessifs pour procéder à l'examen des patients susceptibles d'entrer dans l'étude. Le recrutement a été arrêté après inclusion d'une cinquantaine de sujets. Le critère de jugement principal est le nombre d'exacerbations ; la dimension médico-économique est ici au premier plan.

Investigateurs : Dr Héréty, Pr Bourdin, Dr Molinari (Amélie-les-Bains, Montpellier)

Études cliniques avec dimension éducative dans l'intervention thérapeutique

Études publiées

Syndrome métabolique (étude PRISME)

Le syndrome métabolique associe, à des degrés divers, surpoids, tour de taille excessif, troubles des graisses et du sucre, hypertension artérielle ; il constitue un facteur de risque majeur de troubles cardio-vasculaires et métaboliques graves. L'étude Prisme (prise en charge du syndrome métabolique) est une étude pilote réalisée à Eugénie-les-Bains. L'intervention consistait en soins hydrothermaux, éducation diététique et culinaire, activité physique dans un environnement optimisé par l'implication de tous les acteurs de la station. 97 patients ont été enrôlés dans la cohorte parmi les 145 éligibles à l'étude ; 63 ont pu être suivis à un an. Parmi ces derniers, on observe une disparition du syndrome métabolique chez 75 % d'entre eux. Chez les patients dont le syndrome métabolique a disparu, on observe notamment une disparition du critère hypertension artérielle chez 67 % des patients sans modification du traitement médicamenteux ; le taux de triglycérides se normalise chez 33 % des patients et celui de cholestérol HDL chez 30 % ; la glycémie se normalise chez 15 % des patients ; le tour de taille se normalise dans la même proportion. 75 % des patients poursuivent l'activité physique adaptée et 65 % d'entre eux continuent de mettre en œuvre les recommandations diététiques en particulier concernant la consommation de matières grasses.

Investigateurs : Pr Gin, Pr Moore (Bordeaux).

Gin H, Demeaux JL, Grelaud A, Grolleau A, Droz-Perroteau C, Robinson P, Lassalle R, Abouelfath A, Boisseau M, Toussaint C, Moore N. Observation of the Long-term Effects of Lifestyle Intervention during Balneotherapy in Metabolic Syndrome. *Thérapie*. 2013 5-6; 68(3):163-167.

Étude PACTHE

L'étude **Pacthe** a mis en œuvre un programme éducatif d'accompagnement et de réhabilitation post-thérapeutique (éducation nutritionnelle et activité physique adaptée notamment) pour les femmes en rémission complète de cancer du sein (après chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) en stations thermales complétant des soins hydro-thermaux ; le programme a été réalisé en quinze jours de pension complète diététique. L'étude a été réalisée à Vichy, Châtel-Guyon, Le Mont-Dore. 270 patientes ont été incluses dans cet essai contrôlé randomisé. Les résultats montrent un effet significatif sur le critère de jugement principal (qualité de vie à un an mesurée par le SF-36) (taille

d'effet 0.63) ; on note également des résultats d'un grand intérêt sur des critères secondaires : améliorations significatives de l'état de dépression ; de la qualité du sommeil ; du contrôle du poids, en particulier chez les patientes en surcharge pondérale avant la maladie ; de la pratique régulière d'une activité physique chez les patientes préalablement actives. L'intérêt médico-économique a été confirmé par une réduction de la consommation de biens de santé (économie annuelle d'environ 600 €), à majorer par une diminution des indemnités journalières pour les patientes actives du groupe thermal qui ont repris leur travail plus précocement.

Investigateur : Pr YJ. Bignon (Clermont).

Kwiatowski F et al. Long term improved quality of life by a 2-week group physical and educational intervention shortly after breast cancer chemotherapy completion. Results of the 'Programme of Accompanying women after breast Cancer treatment completion in Thermal resorts' (PACThe) randomised clinical trial of 251 patients. *European J of Cancer*. 2013;49:1530-8.

Mourgues C, Gerbaud L, Leger S, Auclair C, Peyrol F, Blanquet M, Kwiatkowski F, Leger-Enreille A, Bignon YJ. Positive and cost-effectiveness effect of spa therapy on the resumption of occupational and non-occupational activities in women in breast cancer remission: A French multicentre randomised controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2014 May 29. pii: S1462-3889(14)00056-8.

Etudes en cours de publication

ETP DANS LA PATHOLOGIE DE LA CIRCULATION DE RETOUR

L'étude **Veinothermes** a permis la conception, la construction et l'expérimentation d'un programme national d'éducation thérapeutique du patient insuffisant veineux chronique (ateliers de compréhension de la maladie veineuse, de la gestion des soins quotidiens, de la contention) à l'occasion d'une cure thermale pour maladie veineuse chronique. Les 12 stations phlébologiques sont parties prenantes dans ce projet. Le suivi d'une cohorte de 150 patients a permis d'évaluer les résultats du programme. On a pu ainsi mesurer un taux de satisfaction de 75 % chez les patients et 85 % chez les médecins. 83 % des patients ont modifié leur approche quotidienne de la gestion de leur maladie. On a pu ainsi déterminer une amélioration de la connaissance des soins personnels ($p < .02$), une meilleure utilisation de la contention des membres inférieurs ($p < .05$), une amélioration de la qualité de vie ($p < .0001$).

Investigateurs : Pr P. Carpentier, Dr B. Satger – Grenoble

SEVRAGE DE PSYCHOTROPES (BENZODIAZÉPINES)

L'étude **Specth** a montré, à partir de l'exploitation d'une cohorte de 70 patients dont les dossiers étaient complets, l'intérêt d'une intervention éducative associant soutien psychiatrique, psychothérapie faisant appel aux techniques cognitivo-comportementales, délivrée au cours d'une cure thermale à orientation psycho-somatique (dont l'effet anxiolytique a été démontré par l'essai contrôlé avec tirage au sort Stop-Tag). Ainsi, au troisième et au sixième mois, 43 % des patients avaient complètement arrêté la prise de benzodiazépines ; 80 % l'avaient complètement arrêtée ou diminuée d'au moins 50 % ; le traitement n'a eu aucun effet chez 16 % des patients. Le taux de satisfaction des participants au programme a été de 88 %. L'étude a été réalisée au sein des établissements

thermaux de Bagnères-de-Bigorre, Nérès-les-Bains, Saujon, Ussat. Le sevrage de benzodiazépines a un grand intérêt en termes de santé publique, au-delà de la consommation médicamenteuse excessive, par les conséquences sur la survenue de chutes et le rôle favorisant dans la maladie d'Alzheimer dont la prévalence est accrue de 40 % chez les consommateurs de benzodiazépines. Ainsi, le sevrage de benzodiazépines fait économiser 1440 € par patient sur une période de 4 années (durée identifiée de la persistance du sevrage).

Investigateur : Dr O. Dubois (Saujon), Pr R. Salamon (ISPED, Université Bordeaux Segalen).

MISE EN ŒUVRE D'UN PROGRAMME DE RÉALISATION D'UNE INTERVENTION MULTIMODALE DE PRÉVENTION DU DÉCLIN COGNITIF (MAPT)

Le programme **Mapt** est un programme éducatif destiné à prévenir le déclin cognitif. Il fait l'objet d'un essai clinique multi-centrique mondial. La difficulté de la mise en œuvre de l'essai dans le cadre des structures gériatriques habituelles a incité les investigateurs français à réaliser ce programme dans le cadre d'un séjour en cure thermale (pour raison habituelle de cure thermale). L'expérience est maintenant achevée ; les données de l'exploitation d'une cohorte de 125 patients montrent que 35 % des patients curistes de 70 ans et plus s'estiment concernés par le programme ; que 80 % d'entre eux le jugent acceptable et y participent ; la compliance est alors de 97 % ; 90 % des participants s'estiment satisfaits de l'avoir suivi ; l'intervention est ainsi susceptible de concerner 30 000 à 40 000 curistes chaque année. L'intervention peut aussi être proposée à des accompagnants, ainsi qu'à des résidents de proximité.

Investigateur : Pr B. Vellas, Dr M. Sécher (Gérontopôle de Toulouse)

ÉTUDES DE FAISABILITÉ D'UNE PRISE EN CHARGE EN STATION THERMALE DE L'AIDANT ALZHEIMER AVEC ACCUEIL POTENTIEL DU PATIENT (PARENTHÈSE)

Deux équipes ont participé à ce programme. Une des études a travaillé le programme de la structure de mise en œuvre (déclinable dans les stations thermales intéressées) et l'évaluation (Drs M. et C. Tabone, Bagnères-de-Bigorre) (étude Parenthèse). L'autre étude (Dr O. Dubois, Saujon) a contribué à la réalisation d'une étude épidémiologique réalisée par l'Isped de Bordeaux (Pr Salamon, Pr Dartigues). La construction de l'intervention thérapeutique a été élaborée en commun.

L'intervention a donc trois volets : a) des soins hydrothermaux et éducatifs pour l'aidant ; b) une structure de prise en charge de jour pour le patient Alzheimer ; c) une structure d'accueil adaptée pour le couple, lorsqu'il n'est pas possible de s'héberger en milieu ordinaire en raison des exigences du patient Alzheimer.

Études en cours de réalisation

Le programme **ITILO** est un programme éducatif combinant activité physique et information sur le mal de dos ; il est délivré conjointement à des soins hydro-thermaux intensifs dans une intervention dont la durée est de une semaine. Il est destiné à des sujets lombalgiques chroniques en arrêt de travail ; l'objectif est la reprise du travail. L'évaluation du programme est basée sur un essai contrôlé randomisé dont le critère de jugement principal est le pourcentage de reprise du travail à un an. 90 patients sont

enrôlés dans l'étude. Elle se déroule à Saint-Amand-les-Eaux, Balaruc-les-Bains, Dax, Royat.

Investigateur : Pr S. Poiraudeau, CHU Cochin, Paris.

L'étude **ÉDUCATHERM** évalue un programme d'ETP de la prise en charge de l'obésité délivré lors d'une cure thermale. Cette étude vise au recrutement parmi des curistes venant traiter un surpoids ou une obésité de deux cohortes appariées ; les patients de l'une des deux cohortes bénéficient de l'intervention éducative dont il convient d'évaluer l'intérêt sanitaire. 100 patients sont à ce jour enrôlés.

Investigateur : Dr JM. Lecerf (Institut Pasteur de Lille).

Le programme "**STAGE POST-THROMBOSE**" est destiné à pallier le risque de constitution d'une insuffisance veineuse chronique après une thrombo-phlébite aiguë des membres inférieurs, par une intervention d'une semaine durant laquelle l'éducation est délivrée conjointement à des soins hydro-thermaux qui servent également de support à la réflexion sur la maladie veineuse. L'étude visait donc à i) construire une intervention éducative ; ii) tester sa faisabilité pratique ; iii) valider par un essai contrôlé randomisé le programme éducatif élaboré sur les bases de l'étude de faisabilité. Les deux premières phases se sont déroulées comme prévu ; en ce qui concerne l'essai clinique, le recrutement en est achevé mais il n'a pas atteint les objectifs initiaux ; la phase de suivi des patients est en cours

Investigateur : Pr PH. Carpentier (CHU de Grenoble).

L'étude **TCAP**

Elle a évalué la faisabilité d'un programme d'activité physique adaptée, à caractère sanitaire, pour personnes âgées. Elle vise à identifier dans la cohorte enrôlée la capacité des personnes âgées à poursuivre l'activité physique recommandée par leur état. Le suivi à un an des patients est en cours.

Investigateur : Pr Th. Paillard (UFR STAPS de l'Université de Pau et des Pays de l'Adour).

CONSULTATION DE PRÉVENTION DES 70 ANS

200 patients ont été inclus dans cette étude de faisabilité en milieu thermal qui a été basée sur la participation de nombreux médecins thermaux. Les données sont en cours de traitement. Le but est d'apprécier la mise en œuvre de cette démarche à travers la synergie des trois consultations médicales de la cure thermale et les ressources offertes par les personnels infirmiers des établissements thermaux. Par ailleurs, le nombre de patients et de données devrait permettre d'identifier des points d'intérêt appelant une éventuelle focalisation. **Investigateurs : Pr Jeandel, Montpellier ; Dr Hanh, Paris).**

En cours de mise en place, l'étude **FIETT** est un essai contrôlé randomisé destiné à évaluer l'efficacité d'un programme éducatif de la fibromyalgie (*Fibr'eaux*) validé par des ARS et construit collectivement par la profession. L'étude compare des curistes fibromyalgiques dont la moitié, par tirage au sort, bénéficie de l'intervention éducative.

Investigateurs : Dr Ducamp (Dax), Pr Salamon (ISPED, Université Bordeaux-Ségalen).

Études pré-cliniques

L'étude **CARTILAGE** (2005) (Pr Cambar, Bordeaux) : la mise en culture de cellules cartilagineuses incubant de l'eau minérale n'a produit aucun résultat mis en évidence par les auteurs.

Étude **MICROBIOTE INTESTINAL** (étude préclinique dans le domaine des maladies inflammatoires intestinales chroniques) (Pr Darfeuille*, Pr Alric, Clermont-Ferrand). Cette étude en cours de réalisation comporte plusieurs volets et vise à apprécier l'impact des eaux minérales sur le microbiote d'un modèle d'intestin ou d'animal de laboratoire, préalablementensemencés à partir de selles prélevées chez des patients porteurs d'une entéro-colopathie chronique inflammatoire. L'étude est en cours de déroulement.

Étude **INSULA TOP** (étude préclinique dans le domaine de l'anxiété). L'étude est en cours de mise en place. Elle vise à objectiver les modifications du fonctionnement des aires cérébrales incriminées dans le TAG chez les patients traités par la cure thermale en comparaison avec ceux traités par la paroxétine.

Investigateurs : Dr Jaafari, CHU de Poitiers ; Dr Dubois, Saujon.

Rencontres méthodologiques

Les premières rencontres méthodologiques se sont déroulées en deux phases : une journée en novembre 2006 à Aix-les-Bains, une journée en janvier 2007 à Paris, les conclusions en ont été synthétisées par le professeur Jacques Dangoumau qui a rédigé les recommandations téléchargeables sur le site de l' Afreth.

La deuxième rencontre a eu lieu en octobre 2012 à Paris. Elle a été animée par le Pr Dominique Costagliola autour d'une réflexion sur l'évaluation des interventions thérapeutiques complexes, en particulier sur les méthodologies alternatives à l'essai clinique contrôlé. Le Docteur Agnès Dechartres a rédigé la synthèse des débats qui est également téléchargeable sur le site de l' Afreth.

Ces deux textes figurent également dans le présent volume.

Divers

Méta-analyse des essais cliniques existant à la date de l'appel d'offres concerné (2006); ce travail, après appel d'offres, a été réalisé par l'équipe du Pr Boissel de l'Université de Lyon. Les auteurs ont identifié 46 essais cliniques avec tirage au sort, comparateur, critère de jugement principal clinique. Cette méta-analyse s'est avérée peu contributive dans la mesure où i) les essais cliniques analysés avaient un niveau de qualité faible, ii) dans plusieurs des diverses pathologies les essais étaient peu nombreux et peu comparables et iii) que les conclusions de la méta-analyse elle-même n'étaient par ailleurs démontrés par aucun essai clinique des divers chapitres de la méta-analyse.

Participation au livre blanc de la médecine thermale "Vers de nouvelles convergences de Santé Publique" (2007-2008)

Il s'agissait à travers six réunions plénières d'une journée, d'aborder les nouvelles convergences entre la médecine thermale et la Santé publique à travers de nouveaux champs de compétence et de nouveaux formats de cure. Les thématiques étaient :

l'optimisation de l'offre de soins, la prévention au service du curiste, la prévention au bénéfice de la population, la participation aux soins de suite et de réadaptation, l'accompagnement du vieillissement, le recueil de données de santé publique. Le Conseil scientifique de l'Afreth a eu une part déterminante dans la confection des programmes, l'identification et la sollicitation des personnes ressources, l'animation des séances, la révision des textes, en particulier.

Un appel d'offres pour la réalisation du pilote de la construction d'une cohorte de curistes a été lancé dans le cadre de la campagne 2009 ; il s'est avéré infructueux.

Soutien à des étudiants en thèse de sciences

À deux reprises, l'Afreth a accordé des bourses à des étudiants en thèse de sciences portant sur des sujets concernant le thermalisme. Le montant annuel était de 12 000 € renouvelable une fois. Plusieurs articles dans des revues scientifiques sont nés de cette approche. Le Conseil d'administration de l'Afreth a cru bon de mettre un terme à cette pratique qui s'avérait pourtant fructueuse en termes de publications scientifiques de haut niveau et de notoriété de l'Afreth dans les milieux scientifiques.

Le site internet de l'Afreth indique les données pratiques du fonctionnement de l'Afreth; il liste les projets validés et financés. Le site a été créé en 2005 ; il est régulièrement visité ; à titre d'exemple, en septembre 2014, il a fait l'objet de 700 visites et 250 téléchargements. www.afreth.org

Les commandes du Cneth

En juin 2012, le Cneth a demandé à l'Afreth d'étudier trois problèmes auxquels le Conseil d'administration du Cneth attachait un intérêt particulier : une procédure de vigilance thermale ; la construction de cohortes de curistes ; une réflexion sur le parcours de soins du curiste. L'exposé de l'avancement de ces travaux fait l'objet d'un chapitre dédié de ce volume.

Organisation de congrès

Rencontres scientifiques européennes de la médecine thermale

1^{ères} Journées Aix-les-Bains, 2006

2^{èmes} Journées Dax 2009

3^{èmes} Journées Enghien 2013

Participation à l'organisation du 37^{ème} congrès mondial de l'Ismh avec la Sfhcm (Paris, 2010)

Liens avec les sociétés savantes et structures de recherche et associatives

INTERNATIONAL SOCIETY OF MEDICAL HYDROLOGY

L'Afreth a collaboré avec la Sfhcm à l'organisation du Congrès Ismh de Paris

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MÉDECINE THERMALE

Le partenariat est régulier aussi bien dans les programmes de recherche dont nombre sont portés par des membres de la Société qu'au niveau de l'animation scientifique.

SOCIÉTÉ DE NEURO-PSYCHIATRIE DE LANGUE FRANÇAISE

- Congrès de l'Encéphale (2010) (symposium médecine thermale) (Paris)
- Congrès de la Société de NPLF (2011) (symposium médecine thermale) (Paris)

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE DERMATOLOGIE

- Congrès 2010 (symposium médecine thermale) (Paris)
- Conseil scientifique de Psotherm, investigateur principal de l'étude (Pr Beylot Barry)

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHYSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, THÉRAPEUTIQUE

- Symposium dédié à la recherche en médecine thermale (Grenoble) (2011)

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE

- Symposium dédié au traitement de l'arthrose (2010) (Paris)

FRAME-WORK EUROPÉEN DE LYMPHOLOGIE

Symposium troubles lymphatiques et médecine thermale (2012) (Montpellier)

SOCIÉTÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Le partenariat est ici particulièrement important et fructueux. Il s'exerce à travers les entretiens de Bichat (2012, 2013, 2014, Paris), les Journées de médecine générale (2012, Paris), le Congrès français de médecine générale (2013, Nice ; 2014, Paris).

SOCIÉTÉS DE MÉDECINE PHYSIQUE & DE RÉADAPTATION

Société française : un Symposium a été dédié à la médecine thermale en 2012 au cours du Congrès de Toulouse.

Société européenne de médecine physique et de réadaptation : à Marseille, le Congrès 2014 de cette importante société a accueilli de nombreuses communications concernant la médecine thermale regroupées dans deux sessions thématiques de communications orales (l'une consacrée à un symposium faisant le point sur la médecine thermale et ses liens avec la médecine physique, l'autre à la présentation des 6 essais contrôlés randomisés mis en œuvre par l'Afreth) et une session de communications affichées.

Ces derniers partenariats sont particulièrement intéressants, car au niveau européen, la médecine thermale vient d'être prise en considération et rapprochée de la MPR au niveau de l'Union européenne de la médecine spécialisée.

GÉRONTOPÔLE DE TOULOUSE

Le partenariat avec le Gérontopôle de Toulouse remonte à plusieurs années ; il s'est concrétisé à travers des projets de recherche communs (Mapt) et une participation à des projets ou action du Gérontopôle (fragilité).

STRUCTURES ASSOCIATIVES

Coopération Santé

Alliance nationale contre l'arthrose

États généraux de l'arthrose.

Associations de patients : FFCM, association de psoriasiques, de diabétiques, patients en surpoids, patients fibromyalgiques,...

Afdet.

ESPA

L'adhésion de la France à Espa a donné *de facto* un rôle de conseil et soutien scientifique à l'Afreth. Les modalités de cette collaboration sont en cours de définition.

Communication sur les études et leurs résultats

LA PRATIQUE DE L'AFRETH A ÉTÉ LA SUIVANTE

Une fois les études acceptées pour publication scientifique princeps dans une revue scientifique internationale, on a pu procéder à une communication grand public. Tous les essais cliniques publiés ont donné lieu à une conférence de presse qui s'est tenue à Paris durant laquelle l'étude a été présentée à la presse spécialisée. Par ailleurs, certaines études ont fait l'objet de présentation en région à un public formé de médecins thermaux, exploitants thermaux, journalistes de la presse locale ; les études étaient volontiers présentées dans les stations où elles avaient été réalisées mais aussi au-delà. Ce fut le cas en particulier pour Thermarthrose, Maathermes, Pacthe notamment. Cependant on avait pu constater des communications effectuées dans des sociétés savantes sur des études qui venaient d'être acceptées et ce avant leur mise en place ou en cours de déroulement. Ces éléments ont paru préjudiciables au Conseil scientifique. Ce dernier a donc élaboré des préconisations dont le texte définitif figure ci-après.

PRÉCONISATIONS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DE L'AFRETH SUR LES PRINCIPES DE COMMUNICATION DES DONNÉES ET RÉSULTATS DES ÉTUDES SCIENTIFIQUES

La communication écrite - des données et des résultats - d'une étude Afreth est subordonnée à la publication dans une revue scientifique (élément final de validation d'une étude).

Le journal scientifique à comité de lecture retenu doit être répertorié, et, de préférence, édité en langue anglaise et détenteur d'un Facteur d'Impact.

Ces revues ont l'exigence d'une originalité et nouveauté absolues des travaux. Toute divulgation préalable risque ainsi de réduire les perspectives de publication dans une bonne revue. Aucune divulgation, même partielle, des résultats d'une étude Afreth dans les médias ne doit être faite avant la publication princeps dans une revue scientifique.

L'acceptation définitive, écrite de publication ou l'e-publication valent pour publication. Les investigateurs peuvent publier ou présenter les résultats des travaux une fois la publication princeps originale acceptée, selon leurs objectifs scientifiques personnels. À charge pour eux de communiquer à l'Afreth les références des communications et publications avec copie des justificatifs de publication (programme et abstracts des congrès, copie électronique, ou à défaut papier, des textes,...). Cette information doit se faire idéalement dès l'amont de l'action concernée.

La communication sur la méthodologie de l'étude (protocole scientifique, de soins,...) est régie par les mêmes règles ; en effet une fois validé par le Conseil scientifique dans sa forme définitive, le protocole est alors le début de l'étude et ne doit plus faire l'objet d'aucune modification.

Des communications scientifiques dans des congrès internationaux pourront être le cas échéant envisagées, en commun accord avec l'Afreth, dans la mesure où elles seraient à même de favoriser la publication écrite.

Le soutien apporté par l'Afreth, et/ou les autres promoteurs éventuels, à l'étude, doit être clairement et nommément mentionné par les investigateurs dans tous documents écrits ou audio-visuels, interventions orales à caractère scientifique ou pédagogique, interviews journalistiques, ... qui les amèneraient à exposer des données et résultats de l'étude.

L'Afreth et les parties prenantes de l'Afreth (Cneth et établissements adhérents, Anmct, Ftcf) à partir de la publication scientifique des données et résultats d'une étude peuvent les utiliser dans leur communication institutionnelle. L'Afreth peut également en faire état auprès des sociétés savantes, médias (médicales et grand public), autorités (en particulier Ministère de la Santé, membres des assemblées parlementaires, organismes d'assurance, Académie nationale de médecine, Haute autorité en santé et autres agences ou autorités publiques concernées), ... qui auraient à en connaître.

Toute utilisation devra faire mention du nom des investigateurs et des références de la publication.

4° Aspects scientifiques

Données globales

Domaines investigués

La gonarthrose est le problème articulaire mécanique le plus sévère ; les gonarthroses représentent entre 30 et 40 % des curistes, toutes indications confondues. La tendinopathie de l'épaule est un trouble musculo-squelettique à la fois gênant mais aussi très prévalent. Le surpoids et l'obésité concernent à l'heure actuelle environ 10 % des curistes ; il en est de même de l'insuffisance veineuse chronique. Le trouble d'anxiété généralisé est l'indication princeps des affections liées au stress, dont le nombre s'accroît dans la société et parmi les curistes. À l'exception des problèmes respiratoires, entre 70 et 80 % du SMR de la cure thermale est ainsi évalué.

Représentativité des études

Les études phlébologiques ont été réalisées dans la totalité des stations possédant l'orientation au moment des inclusions ; THERMARTHROSE a été réalisée dans les trois plus importantes stations rhumatologiques françaises qui utilisent des produits hydrothermaux complémentaires ; STOP-TAG a été réalisé dans quatre des cinq stations psychosomatiques ; MAATHERMES dans cinq stations à orientation métabolique. Toutes les régions de France ont été impliquées dans la recherche. L'étude ROTATHERM a une dimension internationale avec la participation de Mondorf au Luxembourg.

Efficacité démontrée des cures thermales

Le SMR a été évalué par des essais cliniques qui répondent à la définition d'un essai clinique bien conduit (Stop-Tag, Thermarthrose, Maathermes, Pacthe, Rotatherm, Thermes & Veines). Ces essais sont des essais concluants car le critère de jugement principal est significativement amélioré par rapport au groupe témoin ; dans Thermes & Veines néanmoins, on a observé une absence de différence significative pour le critère principal alors que les différences sont très significatives, en faveur de la thérapie thermique, pour les critères secondaires. Les tailles d'effet lorsqu'elles ont pu être calculées, sont en faveur d'une efficacité cliniquement appréciable : 0.55 pour la douleur dans Thermarthrose au 6^{ème} mois ; 1.32 pour la douleur et la fonction dans Rotatherm au sixième mois ; 0.63 pour la qualité de vie au 6^{ème} mois dans Pacthe. Par ailleurs, on observait 3 fois plus de perspective de perdre 5 % de son poids chez le curiste par rapport au

témoin dans Maathermes ; 3 fois plus de perspective de guérir de son Tag chez le curiste par rapport au témoin (étude Stop-Tag) ; ces éléments témoignent d'une efficacité réelle et durable puisque les patients ont été évalués au sixième mois au moins.

Publications

La démonstration de l'intérêt de la médecine thermale repose donc sur la qualité de ces essais ; cette dernière est attestée par le fait que tous ces travaux ont été publiés dans des revues anglophones avec facteur d'impact. La première revue rhumatologique, la première revue de pathologie vasculaire, la première revue de médecine complémentaire, la première revue européenne d'oncologie sont les supports qui ont accueilli la publication des travaux parrainés par l'Afreth, témoignant de la qualité et de l'intérêt de ces études.

Paradigmes d'études

- *Cure immédiate-cure différée* : ce paradigme utilisé pour diverses études Afreth (Thermes & Veines, Rotatherm, Ectottit, Thermalgi, ThermaSAS, Thermoedème) est particulièrement acceptable sur le plan éthique puisque les deux bras se voient proposer le même traitement mais à des moments différents ; il ne s'agit pour autant pas d'un cross-over, l'étude se finissant à l'issue de la période d'observation de la population qui a reçu le traitement à tester en première intention. Il peut créer un biais de déception dans le bras témoin, surtout si la cure est proposée au terme d'une période longue (un an).
- *Randomisation Zelen* : dans ce cas particulier, les patients ne sont informés que de l'existence du seul bras thérapeutique dans lequel ils sont randomisés ; ceci évite le biais de déception et contribue à maintenir les patients témoins dans l'étude. Si le bras tiré au sort ne convient pas, on peut proposer l'alternative mais le sujet demeure, dans le bras de randomisation pour l'analyse en intention de traiter ; le taux de changement de bras doit demeurer inférieur à 15 % pour maintenir l'équilibre de la randomisation initiale. On a utilisé cette approche dans l'étude Thermarthrose, Maathermes, Itilo. Ce paradigme peut présenter des difficultés d'acceptation par certains comités de protection des personnes qui s'en tiennent à une application littérale de la réglementation. En effet, celle-ci stipule que le patient inclus dans une étude doit avoir connaissance de la totalité de l'étude.
- Les modèles habituels de comparaison d'une intervention à une autre ont aussi été utilisés.
- Quoiqu'il en soit, il est donc clair qu'il n'y a pas de paradigme d'étude qui s'impose comme modèle unique ; il s'agit là de bien réfléchir à la solution la mieux adaptée à la recherche particulière considérée.

Éléments de comparaison

Dans l'étude Stop-Tag, on a comparé la cure thermale à un médicament en l'occurrence un anti-dépresseur (la paroxétine qui était au moment de la conception et de la réalisation de l'étude la molécule de référence en France pour le traitement médicamenteux de ce trouble). Les soins usuels (usual care des anglo-saxons) ont été le comparateur le plus utilisé, agréments ou non d'un complément proposé le plus souvent au groupe cure comme au groupe témoin (exercices du genou pour Thermarthrose, livret du Pnns pour Maathermes).

Recrutement

C'est le point crucial du déroulement des études. C'est ici, dans l'expérience de l'Afreth, que les études peuvent échouer. Des difficultés majeures de recrutement ont été observées pour deux études ORL, une étude pneumologique, deux études phlébologiques et une étude rhumatologique. L'enrôlement d'un nombre de sujets calculé *a priori* selon le critère de jugement principal est une des pièces essentielles d'un essai bien conduit. La quasi-totalité des essais cliniques publiés dans d'autres pays ne satisfont pas à ce critère essentiel.

Un certain nombre de difficultés peuvent être identifiées.

- *Défaut de notoriété de la cure thermale dans la pathologie concernée* : ce fut le cas pour le recrutement des 2 études concernant les suites de thrombose veineuse profonde et de l'étude portant sur les broncho-pneumopathies chroniques.
- *Recrutement par des médecins, ou à plus forte raison par des chirurgiens* : ce fut le cas pour les études ORL malgré le préjugé favorable de la plupart de ces spécialistes pour la cure thermale dans les affections concernées ; le manque de temps, d'intérêt pour la recherche clinique, de formation à l'inclusion sont des explications vraisemblables de l'échec de recrutement. Pour l'étude Maathermes, le recrutement s'est fait par l'intermédiaire de médecins généralistes dont un petit nombre s'est avéré au final actif. En tout état de cause, ce mode de recrutement demande une très forte implication de l'investigateur principal pour relancer personnellement et individuellement les médecins (Stop-Tag, Maathermes). Le recrutement de Clara et de Pacthe a été effectué par des oncologues, mais il s'agissait d'une clientèle captive et dans une situation clinique inhabituelle pour la médecine thermale.
- *Intervention spécialisée pour l'inclusion avec en particulier évaluation instrumentale* : c'était le cas en ORL et pour la BPCO. De telles investigations constituent une difficulté pour le praticien comme pour le patient ; les délais de rendez-vous sont de nature à décourager beaucoup de candidats.

Le recrutement direct du patient (mass media, affichettes dans les pharmacies et cabinets médicaux, associations de patients, ...) s'est avéré, au final, le mode de recrutement le plus efficace (Thermarthrose, Thermes & Veines, Rotatherm), même s'il n'a pas toujours abouti aux résultats escomptés (BPC'eaux). Le nombre d'appels téléphoniques reçus donne très vite une image fidèle de la capacité à recruter.

On peut insister sur l'importance de plusieurs éléments, même si l'on ne peut pas parler de paradigme de recrutement : sollicitation directe des patients ; recours limité au médecin qui doit rester d'accès facile (visite d'inclusion dans les jours immédiats qui suivent le pré-screening) ; absence d'évaluation spécialisée, notamment instrumentale ; absence de bilan para-clinique important pour l'inclusion comme le suivi ("Thermarthrose" : seule exigence para-clinique une radio des genoux de moins de trois ans) ; pathologie pour laquelle les études cliniques d'autre nature (notamment médicamenteuses) sont limitées, sous peine d'absorber déjà le contingent de patients volontaires pour un essai ; pathologie pour laquelle les patients ont la perception d'un effort

de recherche qu'ils ne jugent pas à la hauteur du retentissement de la maladie dans leur vie ; notoriété de la cure thermale.

Quoi qu'il en soit, le Conseil scientifique, dans sa séance du 14 mai 2013, a rendu obligatoire un calendrier de recrutement fixant des objectifs concrets ; en cas de non atteinte de ces objectifs, la poursuite de l'étude doit être discutée ; on peut alors envisager diverses solutions dont un arrêt simple du recrutement et/ou une extension des équipes participantes si cela est faisable.

Les événements indésirables

Ils se sont avérés, au final, très limités, quasi négligeables ; en tout état de cause la cure thermale a donné lieu à moins d'évènements indésirables que la paroxétine ou le traitement du groupe témoin dans les autres études. Le faible taux d'érysipèle est le fruit du travail effectué au sein des stations phlébologiques sous la direction du Pr Carpentier. Tout ceci confirme la bonne tolérance du traitement thermal dès lors que les contre-indications sont respectées ; c'était le cas dans toutes les études où les contre-indications à la cure constituaient des critères d'exclusion.

5° Perspectives pour le futur

L'essai contrôlé randomisé reste le paradigme de référence ; mais son échec dans plusieurs situations pose le problème des méthodologies alternatives, notamment observationnelles (voir Deuxièmes rencontres méthodologiques)

La constitution de cohortes pour disposer de données médicales concernant les curistes et les non-curistes sera probablement un point crucial.

L'évaluation du Service médico-économique est demandée par les tutelles comme par l'Assurance maladie ; c'est un autre défi à relever qui sera abordé par ailleurs. Mais les études économiques s'imposeront aussi.

Les études pré-cliniques ont l'intérêt d'éclairer les mécanismes d'un SMR déjà démontré comme celui de poser le problème de la pertinence de l'évaluer dans des situations plus particulières. En tout état de cause, elles sont un élément susceptible d'enrichir la compréhension de la médecine thermale et l'enseignement.

L'approche explicative est un autre défi. La démonstration du SMR ne la justifie pas mais l'interrogation persistante de beaucoup de scientifiques et de décideurs sur la particularité et la spécificité des produits thermo-minéraux appelle des réponses complémentaires aux travaux déjà existants. Ces derniers sont relativement peu nombreux ; leur niveau méthodologique, même si le double aveugle est souvent utilisé, n'est pas exempt de critiques. Un nombre très important de ces travaux provient par ailleurs d'une seule équipe. (Voir encadré en annexe). Tout autant de raisons d'apporter des réponses plus fortes à ces interrogations. Il s'agit donc ici d'étudier la spécificité des produits thermo-minéraux et/ou des soins. Cette approche permet souvent le double aveugle, elle vise à comparer un produit thermo-minéral (eau ou boue notamment) à un produit comparable non thermo-minéral (eau de réseau ou boue inerte). Elle s'impose aussi bien dans les situations où les produits thermo-minéraux sont mis au contact des tissus lésés (peau,

muqueuses respiratoires, digestives, génitales) mais bien plus encore dans les situations où le produit thermo-minéral est appliqué à travers le contact de la peau ; ceci est particulièrement le cas dans les pathologies loco-motrices mais aussi veineuses (mais dans la maladie veineuse les lésions cutanées sont un des symptômes de la maladie et un signe de sévérité), neurologiques, psycho-somatiques, ...

Le Conseil scientifique poursuit sa tâche, sur les mêmes bases de travail ; mais il s'est diversifié, représentant mieux les enjeux actuels de la médecine thermale. Il doit poursuivre cette diversification. Il convient de le solliciter dans des conditions optimales d'efficacité pour conserver intact l'intérêt de ses membres et maintenir la sollicitation qu'il représente à un niveau acceptable.

Le financement est significatif avec dix millions d'euros engagés depuis la création de l'AFRETH, mais reste très modeste. Il est en effet de l'ordre de 0.28 % de la valeur de la cure pour les entrepreneurs et de 0.2 % du plafond de la taxe de séjour pour les communes (autres éléments de fiscalité locale non pris en compte). Les médecins ne participent pas financièrement à l'effort de recherche ; la valeur significative du forfait thermal pourrait rendre cette participation possible ; elle changerait la donne de leur implication dans la recherche.

Conclusion

L'objet social de l'AFRETH était de démontrer le SMR de la cure thermale. Cet objectif a-t-il été atteint ?

Dans les domaines où on a pu mener à bien des essais contrôlés randomisés : arthrose du genou, trouble d'anxiété généralisé, surpoids et obésité, insuffisance veineuse chronique, tendinopathies chroniques de l'épaule, l'objectif peut être considéré comme atteint. Il en est de même de nouveaux champs de compétence (étude Pacthe sur les suites de cancer du sein traité). Certaines études n'ont pu enrôler le nombre de patients nécessaire et n'ont pas été contributives (études ORL). Certaines études sont en cours, leur recrutement n'a pu être complet, il faut donc attendre les résultats définitifs pour apprécier la contribution réelle qui sera apportée (études Itilo, BPCeaux, Stage Post-Thrombose). Dans ces cas-là, la validation du SMR ne sera pas atteinte, ou, au mieux, le sera de manière limitée. Au total, une fraction de l'ordre de 80 % de la médecine thermale actuelle est ainsi appréhendée.

D'autres études de SMR sont en cours de mise en place (fibromyalgie, psoriasis, apnées du sommeil avec insuffisance veineuse chronique). Il en est de même pour des interventions éducatives (concernant la fibromyalgie et le surpoids en particulier). Il est donc trop tôt pour évaluer l'enrôlement, le suivi, et au final, la contribution scientifique dans l'évaluation du SMR.

Dans des domaines aussi importants que l'ORL, il est clair qu'il faut réfléchir à des possibilités méthodologiques différentes pour évaluer le SMR. Mais cette démonstration sera de toute manière ardue. On peut, bien sûr, envisager d'évaluer toutes les grandes pathologies prises en charge. Néanmoins deux pathologies classiques méritent un grand

essai clinique, c'est le cas de la lombalgie chronique et de la dermatite atopique ; ce dernier pourra être envisagé après l'étude sur le psoriasis et en fonction de l'expérience acquise, en sachant qu'il faudra faire le choix de l'approche infantile ou adulte.

Les maladies métaboliques, les affections liées au stress, les suites de cancer, l'accompagnement du vieillissement, tous domaines où la dimension éducative acquiert un relief particulier, étaient des objectifs clairement identifiés par *le livre blanc*. Les données déjà acquises dans ces situations confirment la pertinence de ces approches et incitent à poursuivre sur ces voies. Ainsi, tout nouveau format de cure, tout nouveau champ de compétence doit s'accompagner d'une évaluation scientifique systématique ; dans un premier temps, il peut s'agir d'une étude de faisabilité ; dans un deuxième temps, et en fonction des données acquises, un essai clinique pourrait être mis sur pied.

D'une manière globale, jamais auparavant, un tel effort de recherche dans le domaine du SMR de la cure thermale n'avait été réalisé dans aucun pays. Cet effort doit être poursuivi et amplifié, aussi bien dans le domaine de la démonstration du SMR que des autres aspects de la médecine thermale : service médico-économique, approche explicative, éléments précliniques notamment.

Annexe I - Liste des Publications

- * Amieva H, Rullier L, Bouisson J, Dartigues JF, Dubois O, Salamon R. Needs and expectations of Alzheimer's disease family care givers. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2012;60:231-238.
- * Carpentier PH, Blaise S, Satger B, Genty C, Rolland C, Roques C, Bosson JL. A multicenter randomized trial evaluating balneotherapy for chronic venous insufficiency. *J Vasc Surgery*, 2014;59:447-45.
- * Carpentier P, Dubois O. Éducation thérapeutique du patient en médecine thermale. *L'Encéphale*, 2013s.
- * Dubois O, Salamon R, Germain C, Poirier MF, Vaugeois C, Banwarth B, Mouaffak F, Galinowski A, Olié JP. Balneotherapy versus paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. *Complement Ther Med*. 2010 Feb;18(1):1-7.
- * Forestier R, Desfour H, Tessier JM, Françon A, Foote AM, Genty C, Rolland C, Roques CF, Bosson JL. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomised multicentre trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):660-5.
- * Forestier R, Genty V, Waller B, Françon A, Desfour H, Rolland C, Roques CF, Bosson JL. Crenobalneo therapy (spa therapy) in patients with knee and generalized osteoarthritis: A post-hoc subgroup analysis of a large multicentre randomized trial. *Ann Phys Rehabil Med* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2014.03.001>
- * Gin H, Demeaux JL, Grelaud A, Grolleau A, Droz-Perroteau C, Robinson P, Lassalle R, Abouelfath A, Boisseau M, Toussaint C, Moore N. Observation of the Long-term Effects of Lifestyle Intervention during Balneotherapy in Metabolic Syndrome. *Thérapie*. 2013 5-6;68(3):163-167. Epub 2013 Jul 26.
- * Grégoire P, Fardeau ML, Guasco S, Lagièrre J, Cambar J, Michotey V, Bonin P, Ollivier B. *Desulfosoma profundum* sp. nov., a thermophilic sulfate-reducing bacterium isolated from a deep terrestrial geothermal spring in France. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2012 Mar;101(3):595-602.
- * Grégoire P, Fardeau ML, Joseph M, Guasco S, Hamaide F, Biasutti S, Michotey V, Bonin P, Ollivier B. Isolation and characterization of *Thermanaerothermophilum daxensis* gen. nov., sp. nov., a thermophilic anaerobic bacterium pertaining to the phylum "Chloroflexi", isolated from a deep hot aquifer in the Aquitaine Basin. *Syst Appl Microbiol*. 2011 Nov;34(7):494-7.
- * Grégoire P, Bohli M, Cayol JL, Joseph M, Guasco S, Dubourg K, Cambar J, Michotey V, Bonin P, Fardeau ML, Ollivier B. *Caldilinea tarbellica* sp. nov., a filamentous, thermophilic, anaerobic bacterium isolated from a deep hot aquifer in the Aquitaine Basin. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2011 Jun;61(Pt 6):1436-41.
- * Hanh T, Serog P, Fauconnier J, Batailler P, Mercier F, Roques CF, Blin P. One-Year Effectiveness of a 3-Week Balneotherapy Program for the Treatment of Overweight or Obesity, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Vol. 2012 (2012), Article ID 150839, 7 pages
- * Kwiatowski F et al. Long term improved quality of life by a 2-week group physical and educational intervention shortly after breast cancer chemotherapy completion. Results of the 'Programme of Accompanying women after breast Cancer treatment completion in Thermal resorts' (PACThe) randomised clinical trial of 251 patients. *European J of Cancer*. 2013;49:1530-8.
- * Mourgues C, Gerbaud L, Leger S, Auclair C, Peyrol F, Blanquet M, Kwiatkowski F, Leger-Enreille A, Bignon YJ. Positive and cost-effectiveness effect of spa therapy on the resumption of occupational and non-occupational activities in women in breast cancer remission: A French multicentre randomised controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2014 May 29. pii: S1462-3889(14)00056-8.

- * Pagnier I, Didier Raoult D, La Scola B. Isolation and identification of amoeba-resisting bacteria from water in human environment by using an Acanthamoeba polyphaga co-culture procedure. *Environmental Microbiology* (2008) 10(5), 1135–1144.
- * Pécastaings S, Bergé M, Dubourg KM, Roques C. Sessile Legionella pneumophila is able to grow on surfaces and generate structured monospecies biofilms. *Biofouling*. 2010 Oct;26(7):809-19.
- * Secher M, Soto M, Gillette S, Andrieu S, Villars H, Vellas B, Tabone C, Chareyras JB, Dubois O, Roques CF, Dubois B; Multidisciplinary Workgroup. Balneotherapy, prevention of cognitive decline and care the Alzheimer patient and his family: outcome of a multidisciplinary workgroup. *J Nutr Health Aging*. 2009 Nov;13(9):797-806.

Annexe 2

Rôle des éléments thermo-minéraux dans l'effet thérapeutique observé Pr CF Roques

La comparaison de la balnéation en eau thermo-minérale naturelle *versus* eau de réseau chauffée (ou de boues thermo-minérales versus des boues inertes), permet de faire la part du rôle des éléments minéraux présents dans l'eau (ou dans la boue). En effet les deux modalités de balnéation peuvent n'avoir comme seule différence que le contenu en minéraux ; par ailleurs on peut mettre en œuvre un double-aveugle.

Un nombre appréciable de travaux parus dans la littérature internationale de langue anglaise repertoriée et avec facteur d'impact permet d'identifier un certain nombre d'éléments à verser au dossier.

1° CERTAINS TRAVAUX ONT PERMIS DE METTRE EN ÉVIDENCE UNE SUPÉRIORITÉ DE LA BALNÉATION EN EAU MINÉRALE

Elle se manifeste sur l'effet antalgique qui est l'effet bénéfique essentiel recherché lors de la mise en œuvre d'une balnéation chaude. Plusieurs de ces études ont été réalisées en double aveugle.

Cette supériorité peut se manifester de diverses manières :

- a) l'effet analgésique se manifeste plus précocement,
- b) l'effet analgésique est plus fort,
- c) l'effet analgésique dure plus longtemps.

Ainsi, dès 1989, Szucs observait un effet analgésique plus marqué en faveur de la balnéation en eau minérale naturelle de sujets porteurs d'arthrose du genou ; ceci a été retrouvé, par la suite, chez le sujet gonarthrosique par Balint (1997), Kovacs (2002), Yurkturan (2006) et chez le lombalgique par Kulisch (2009), Tefner (2012) ; la précocité d'action a été démontrée par le même auteur. La durée d'action plus importante, confirmée par Kulisch en 2009, avait déjà été observée par Balogh chez le lombalgique (2005) et par Yurkturan (2006) et par Balint (2007) chez le gonarthrosique. Des travaux récents ont montré des résultats de même ordre dans le cas d'arthrose de la main : Kovacs (2012).

- Balint G, Szebenyi B (1997) Non-pharmacological therapies in osteoarthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 11:795-815
- Balint G., Buchanan WW., Adam A., et al. – The effect of the thermal mineral water of Nagybaracska on patients with knee joint osteo-arthritis – a double blind study. *Clin. Rheumatol.*, 2007, 26, 890-894
- Balogh Z., Ordögh J., Gasz A., Németh L., Bender T. – Effectiveness of balneotherapy in chronic low back pain – a randomized single-blind controlled follow-up study. *Forsch. Komplementarmed. Klass. Naturheilkd.*, 2005, 12, 196-201
- Kovács I, Bender T. The therapeutic effects of Cserkeszölő thermal water in osteoarthritis of the knee: a double blind, controlled, follow-up study. *Rheumatol Int.* 2002;21:218-21.

- Kovacs C, Pecze M, Tihanyi Á, Kovács L, Balogh S, Bender T (2012) The effect of sulphurous water in patients with osteoarthritis of hand. Double-blind, randomized, controlled follow up study. *Clin Rheumatol* 31:1437–1442
- Kulisch A, Bender T, Németh A, Szerkeres L. Effect of thermal water and adjunctive electrotherapy on chronic low back pain: a double blind, randomized, follow up. *J Rehabil Med*, 2009; 41: 73–79
- Szucs L, Ratko I, Lesko T, Szoor I, Genti G, Balint G. Double blind trial on the effectiveness of the Puspokladany thermal water on osteo-arthritis of the knee joint. *J R Soc Health*, 1989;109:7-9
- Tefner IK, Németh A, Lászlófi A, Kis T, Gyetvai G, Bender T (2012) The effect of spa therapy in chronic low back pain: a randomized controlled, single-blind, follow-up study. *Rheumatol Int* 32:3163–3169
- Yurtkuran M, Yurtkuran M, Alp A, Nasircilar A, Bingöl U, Altan L, Sarpdere G. Balneotherapy and tap water therapy in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2006;27:19-27

Dans le domaine de la gynécologie, la balnéation thermo-minérale s'avère plus efficace que la balnéation en eau de réseau pour améliorer les douleurs d'origine utérine dans des situations inflammatoires (Zambo, 2008)

- Zámbo L, Dékány M, Bender T (2008) The efficacy of alumcontaining ferrous thermal water in the management of chronic inflammatory gynaecological disorders—a randomized controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 140:252–257

À noter qu'une étude contrôlée a montré la supériorité de la balnéation minérale pour activer le système anti-oxydant (Bender, 2007)

- Bender T., Bariska J., Vaghy R., Gomez R., Kivacs I. – Effect of balneotherapy on the antioxidant system – a controlled pilot study. *Arch. Med. Res.*, 2007, 38, 86-89

On pourrait donc ainsi être en droit d'estimer que le traitement n'a pas qu'une action physique mais que l'élément minéral ajouterait bien une dimension supplémentaire, de nature biochimique.

2° DES OBSERVATIONS COMPARABLES ONT PU ÊTRE EFFECTUÉES LORS DE L'UTILISATION DE BOUES THERMO-MINÉRALES

Pour améliorer la douleur du lombalgique (Evcik, 2007) ou du gonarthrosique (Flusser, 2002 ; Odabasi, 2008)

- Evcik D., Kavuncu V., Yeter A., Yigit I. – The efficacy of balneotherapy and mud-pack therapy in patients with knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine*, 2007, 74, 60-65
- Flusser D, Abu-Shakra M, Friger M, Codish S, Sukenik S. *J Clin Rheumatol*. 2002 Aug;8(4):197-203. Therapy with mud compresses for knee osteoarthritis: comparison of natural mud preparations with mineral-depleted mud.
- Odabasi E., Turan M., Erdem H., Tekbas F. - Does Mud Pack Treatment Have Any Chemical Effect? A Randomized Controlled Clinical Study. *J Altern Compl Med.*, 2008;14:559

3° CERTAINES ÉTUDES N'ONT MONTRÉ D'EFFICACITÉ QUE POUR LE PRODUIT THERMO-MINÉRAL. Ainsi la disparition de l'infiltration éosinophilique de la muqueuse nasale après chirurgie des sinus s'observe si le patient fait des irrigations avec une eau minérale sulfurée ; les patients qui ont irrigué leurs fosses nasales avec du sérum physiologique ne présentent pas de modification de l'infiltration éosinophilique (Staffieri, 2008). On a pu aussi observer que seule l'utilisation des boues thermales comparées à des boues inertes améliorait les douleurs articulaires de polyarthritiques (Codish, 2005). Un gel préparé à partir de boues thermales améliore les douleurs de gonarthrosiques, alors que le gel préparé sans adjonction de boue ne produit aucune amélioration de la douleur du patient (Mahboob, 2009). On a pu observer qu'un gel thermo-minéral appliqué en intra-vaginal avait un effet sur la circulation ovarienne et la sécrétion d'oestrogènes et de progestérone (Artyemuk, 2010).

- Artyemuk NV, Kira EF, Kondratieva TA. Intra vaginal gel prepared from dead sea mud for treating luteal-phase defect. *Int J Gynaecol Obst.*, 2010; 108:72-3
- Codish S, Abu-Shakra M, Flusser D, Friger M, Sukenik S. Mud compress therapy for the hands of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005 Jan;25(1):49-54. Epub 2003 Nov 14.
- Mahboob N, Sousan K, Shirzad A, Amir G, Mohammad V, Reza M, Mansour VA, Hadi V. The efficacy of a topical gel prepared using Lake Urmia mud in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med.* 2009 Nov;15(11):1239-42

Dans ce dernier cas de figure on peut imaginer que l'action de nature biochimique liée à l'élément minéral a une place essentielle.

Il existe donc un certain nombre de pièces dans le dossier qu'on ne peut pas ne pas examiner. Il faut néanmoins reconnaître que ces travaux proviennent pour plusieurs d'une même équipe et que leur puissance statistique est relativement faible dans la mesure où le contrôle du risque de première espèce n'est habituellement pas assuré.