

LA PRESSE THERMALE ET CLIMATIQUE

ANNÉE 2006

143^{ème} Année



Société Française d'Hydrologie et de Climatologie Médicales
PARIS

LA PRESSE THERMALE ET CLIMATIQUE

anciennement Gazette des Eaux
fondée en 1863

Organe de la Société française d'hydrologie et de climatologie médicales

Rédaction

ancien rédacteur en chef

Jean François

rédacteur en chef

Bernard Graber-Duvernay

secrétaires de rédaction

Jean-Baptiste Chareyras

Pascale Jeambrun

Les manuscrits doivent être adressés accompagnés de leur disquette à
Pascale Jeambrun, 64 av des Gobelins,
75013 Paris

© 2006 Société française d'hydrologie et de climatologie médicales, Éditeur Paris

BUREAU DE LA SOCIÉTÉ

Présidente	Dr Pascale JEAMBRUN
Vice-Présidents	Dr Jean-Baptiste CHAREYRAS Dr Bernard GRABER-DUVERNAY
Secrétaire Général	Dr Romain FORESTIER
Secrétaire Gén. Adj.	Dr Alain FRANCON
Trésorier	Dr Denis HOURS
Trésorier Adjoint	Dr Pierre-Louis DELAIRE
Secrétaires de Séance	Dr Anne-Marie BAQUÉ-GENSAC Dr Michel DUPRAT
Archiviste	Dr Jacques BODY
Délégué auprès de l'Institut du thermalisme	Dr André AUTHIER
Délégué auprès des autres Sociétés savantes	Dr. André MONROCHE

Comité de lecture

JC Baguet, professeur de thérapeutique, fac. de méd. de Clermont-Ferrand, **B Bannwarth**, professeur de thérapeutique, fac. de méd. de Bordeaux, **JP Besancenot**, directeur de recherche au CNRS, climat et santé, fac. de méd. de Dijon, **M Boulangé**, professeur émérite de physiologie et hydroclimatologie médicale, fac. de méd. de Nancy, **M Bruhat**, professeur de gynécologie-obstétrique, fac. de méd. de Clermont-Ferrand, **P Carpentier**, professeur de médecine interne, fac. de méd. de Grenoble, **B Fraysse**, professeur d'ORL, CHU de Toulouse-Purpan, **G Gay**, professeur de thérapeutique, fac. de méd. de Nancy, **C Hérisson**, professeur des universités, service de médecine physique et de réadaptation, CHU de Montpellier, **G Lamas**, professeur d'ORL, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, **G Llorca**, professeur de thérapeutique, fac. de méd. de Lyon, **JM Léger**, professeur de psychiatrie, CHU de Limoges, **C Martin**, professeur d'ORL, CHU de Saint Etienne, **JL Montastruc**, professeur de pharmacologie clinique et d'hydrologie, fac. de méd. de Toulouse, **C NGuyen Ba**, professeur d'hydrologie, fac. de pharmacie de Bordeaux, **G Pérès**, service de physiologie et médecine du sport, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, **P Queneau**, professeur de thérapeutique, membre de l'Académie de Médecine, **A Rambaud**, professeur des universités, fac. de pharm. de Montpellier, **CF Roques**, professeur des universités, service de médecine physique et de réadaptation, CHU de Toulouse-Rangueil, **D Wallach**, maître de conférences des universités, médecin des hôpitaux, hôpital Cochin-Tarnier, Paris.

Adresse de la Société française d'hydrologie : 64, av des Gobelins, 75013 Paris.

Fax : 01 45 87 03 38. Courriel : pascale.jeambrun@wanadoo.fr

Site web : www.soc-hydrologie.org

Cotisation à la Société d'hydrologie avec abonnement à la revue 63 €

Prix au numéro : 23 € - Prix étudiant : 15 €

Abonnement : Denis Hours, 7 place d'Aligre, 75114 Bourbon-Lancy

Tél : 03 85 89 04 19 Courriel : denis.hours@wanadoo.fr

<i>Éditorial</i> :	3
--------------------------	---

Documents

Bases méthodologiques de l'évaluation clinique thermale. Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour servir de critères à l'égard des demandes d'avis en matière de thermalisme. P Queneau, B Graber-Duvernay, C Boudène	7
L'Association française pour la recherche thermale (Afreth) en 2006 avec présentation des lauréats 2005. B Graber-Duvernay	19
• Évaluation et maintien de l'état sanitaire des boues thermales au cours de l'usage et du recyclage. Protocole. Christine Roques	21
• Étude du potentiel chondroprotecteur d'éléments traces des eaux minérales et des dérivés thermaux (strontium et manganèse) sur culture de chondrocytes articulaires humains . Protocole. Jean Cambar, B L'Azou, C Toussaint, C Ohayon-Courtès	27
• Évaluation de l'efficacité de la cure thermale dans la prévention du syndrome post- thrombotique après thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Proposition d'un essai thérapeutique randomisé. Protocole. F Poirault et JL Bosson	38
• Évaluation de l'effet d'une cure thermale dans l'otite séro-muqueuse récidivante de l'enfant. Protocole. JL Montastruc, G Durrieu, L Nègre-Pagès	50
• Effets du traitement thermal sur la gonarthrose. Essai clinique randomisé. Traitement thermal versus poursuite du traitement habituel. Protocole. R Forestier, H Desfours, JM Teissier	73
• Recherche de nouvelles espèces bactériennes et virales pathogènes des environnements hydriques de l'homme par co-culture d'amibes. Protocole. B La Scola	97
• Optimisation de la lutte contre les légionelles et autres micro-organismes opportunistes dans les réseaux d'eau minérale naturelle grâce à un pilote "eau thermale". Protocole. C Nguyen Ba, K Dubourg, S Pécastaingl	111

Travaux originaux

Carbothérapie et phénomènes de Raynaud. Un essai clinique randomisé en double insu mené à Royat. R Fabry, P Monnet, J Schmidt, JC Baguet	127
La migraine par prématurité occlusale dentaire. J Thomas, E Thomas	139

Revue thermale

La Société française de thermalisme et de thalassothérapie pour la santé bucco-dentaire, une société presque trentenaire. Ph Vergnes	147
--	-----

En provenance des stations

Une cause iatrogène d'élévation de l'urée et de la créatinine sanguines risquant de fausser l'interprétation des effets de la cure thermale de diurèse. J Thomas, E Thomas	163
"Aériance [®] " : la cure de sevrage tabagique à Luchon, premiers résultats à 3 mois. M Lamas, E André, P Bartsch, JP Ladrix, G Randaxhe, C Taieb	171

Le congrès de l'International Society of Medical Hydrology & Climatology

35 ^e Congrès de l'ISMH. Istanbul du 6 au 10 juin 2006. Compte-rendu CF Roques	179
Notes de voyage. P Jeambrun	182

Notes de lecture	187
-------------------------------	-----

Actes de la société	205
----------------------------------	-----

ÉDITORIAL

L'activité éditrice de notre Société d'hydrologie s'est beaucoup renforcée cette année puisque, à côté de ce numéro 2006 de La Presse thermale, elle a édité le volume d'histoire du thermalisme en préparation depuis longtemps et le compte-rendu du congrès international d'hydrologie de 2003 de La Bourboule dont les organisateurs nous ont demandé de diffuser les travaux.

Le numéro historique mérite une mention spéciale. André Authier, qui en avait la lourde charge, a réussi à rassembler autour de l'excellent travail de René Flurin tout un "florilège" de regards divers sur le thermalisme et son passé, ce qui a nécessité de sa part, à côté de l'inspiration créatrice, la ténacité des démarches auprès des nombreux auteurs sollicités. Le résultat devrait être à la hauteur de ses espérances et des nôtres.

Le fleuron de ce n° 2006 de La Presse thermale est certainement le rapport de l'Académie nationale de médecine (ANM) sur l'évaluation clinique du thermalisme. Il s'agit d'une intervention forte de l'Académie qui réaffirme ainsi son intérêt et sa confiance dans le thermalisme, d'une part en réactivant le rôle de l'ANM par rapport à celui de la récente agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) aujourd'hui en charge de veiller sur la stabilité et la sécurité des produits thermaux, mission que l'ANM exerçait depuis deux siècles et, d'autre part, en jugeant la thérapeutique thermale assez forte pour supporter les contraintes de l'évaluation moderne de son service médical rendu. La nouvelle mission que s'est donnée l'ANM est alors de s'assurer de la valeur thérapeutique d'une eau ou d'une installation thermale. Tout nouveau dossier de demande d'agrément devra contenir désormais une étude clinique attestant de la validité de l'objet de la demande : nouvelle source, nouveau captage ou nouvelle orientation thérapeutique.

Il faut rendre hommage aux auteurs de cette action de l'Académie : Claude Laroche, d'abord, qui donna l'impulsion initiale, puis Patrice Queneau qui en fit une affaire personnelle et ne ménaga ni sa peine ni son temps avec l'aide de Claude Boudène président de la commission du thermalisme et le soutien du secrétaire perpétuel, Jacques-Louis Binet.

L'Académie s'est montrée soucieuse de ne pas alourdir inutilement le coût des dossiers de demande d'agrément. Elle a opté pour des méthodes d'évaluation simples, relativement peu coûteuses, et cependant d'une valeur probante peu différente de celle des méthodes lourdes utilisées pour le médicament.

La politique de l'Afreth (association française de recherche thermale) est tout autre et les projets de recherche qu'elle a accepté de subventionner suivent la règle des essais comparatifs randomisés parce que ce sont les seuls à être pris en considération par les comités de lecture des grandes revues médicales malgré leurs biais et défauts divers, s'agissant d'une thérapeutique non simulable, dont les moindres ne sont pas le coût et la lourdeur d'organisation des études notamment en matière de recrutement.

Pour sa première année l'Afreth a retenu six études dont trois seulement sont des essais cliniques (rhumatologie, ORL et phlébologie). Il faut espérer, évidemment, que ces études aboutiront et qu'elles parviendront à établir l'utilité du thermalisme dans ces indications mais nous avons préféré ne pas attendre pour les faire connaître en publiant leurs protocoles tels qu'a eu à en connaître le conseil scientifique de l'Afreth. Nous l'avons fait pour la valeur informative de ces protocoles et pour ne pas laisser perdre l'effort de leur élaboration au cas, souhaitons le très improbable, où les projets ne parviendraient pas au bout de leur réalisation.

Ajoutons que l'Afreth est consciente des difficultés rencontrées puisqu'elle a décidé de réunir une conférence d'experts sur l'évaluation médico-économique des cures thermales le 16 novembre à Aix-les-Bains et qu'un épidémiologiste spécialiste de l'évaluation des thérapeutiques non médicamenteuses, le Pr P Ravaud, a été invité à rejoindre le comité scientifique.

Tous les essais thérapeutiques ne passent pas par l'Afreth. Seuls le font ceux qui demandent un financement. Cela n'a pas été le cas de l'étude de Royat sur le phénomène de Raynaud, publiée dans ce numéro, déjà accueillie dans *Vasa*, qui apporte incontestablement sa pierre à l'édifice thermal.

Jean Thomas continue à nous faire bénéficier des observations très fines auxquelles il se livre sur ses patients migraineux ou néphropathiques, illustrant ainsi cette autre forme de la recherche thermale qu'est l'utilisation de l'observatoire thermal pour enrichir la clinique.

Philippe Vergnes rappelle, avec une bibliographie quasi-exhaustive, la vitalité de la société française de thermalisme et de thalassothérapie pour la santé bucco-dentaire qui fêtera dans deux ans son trentième anniversaire.

Michelle Lamas nous fait part d'une expérience de sevrage tabagique à Luchon qui paraît prometteuse et confirme l'intérêt de cette ouverture du thermalisme vers la lutte contre les addictions.

Enfin la vie de notre Société est toujours aussi satisfaisante. Le changement de président a donné lieu à de bons discours qu'il faut lire. Le congrès d'Istanbul a marqué une étape de plus dans l'ouverture de notre société sur le thermalisme international. Une autre manifestation viendra confirmer cette ouverture : l'accueil d'intervenants allemands, autrichiens et turcs à la journée de la recherche en médecine thermale, le 17 novembre, à Aix-les-Bains, où s'est inscrite aussi une équipe lyonnaise de spécialistes non thermaux de l'évaluation clinique qui feront part de leur vision de la recherche thermale.

Bernard Graber-Duvernay

DOCUMENTS

BASES MÉTHODOLOGIQUES DE L'ÉVALUATION CLINIQUE THERMALE

Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour servir de critères à l'égard des demandes d'avis en matière de thermalisme¹

Patrice Queneau*, Bernard Graber-Duvernay, Claude Boudene***

**Membres titulaires de l'Académie nationale de médecine*

***Ancien directeur médical des Thermes Nationaux d'Aix-les-Bains*

Depuis l'ordonnance de Louis XVIII en 1820, l'Académie royale de médecine puis l'Académie nationale de médecine (ANM) ont été chargées d'une mission concernant l'examen, la surveillance et l'évaluation des eaux minérales naturelles.

Ces missions ont conduit l'Académie, avec l'aide du Laboratoire national de la santé, à exercer ces responsabilités en veillant avec attention à la sécurité sanitaire des eaux minérales, du thermalisme et des produits thermaux. En complément, la nécessité d'évaluer le Service médical rendu (SMR) s'impose aujourd'hui pour toute thérapeutique y compris, bien sûr, les thérapeutiques non médicamenteuses.

Ainsi le thermalisme peut et doit faire l'objet d'études cliniques exigeantes destinées à évaluer son efficacité mais aussi son utilité thérapeutique, et ceci malgré l'habituelle impossibilité d'insu du malade, avec la difficulté de standardiser les traitements et les techniques thermales, ainsi que les importantes variations individuelles observées avec ce type de thérapeutique.

C'est dans cet esprit que Claude Laroche et Patrice Queneau avaient souligné dans un rapport adopté par l'ANM le 30/01/2001 la nécessité de mener des études pharmacologiques et cliniques afin de fixer les indications thérapeutiques des cures thermales. Ses auteurs soulignaient la nécessité de la mise en place d'un "guide de bonnes pratiques" ou la nécessité d'une "réflexion méthodologique concernant l'évaluation des indications et des pratiques thermales" à laquelle l'ANM a apporté son expérience (cf. annexe 1).

En effet, cette volonté d'évaluation moderne du thermalisme s'inscrit tout naturellement dans la mission de l'ANM, malgré la création en 1999 de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) qui intervient dans les demandes d'agrément concernant toute introduction d'une *eau nouvelle dans les établissements thermaux (nouvelle source, nouveau forage, nouveau mélange, nouveau transport à distance, nouveau trai-*

². Rapport présenté en séance plénière le 25 janvier 2006 et adopté à la quasi-unanimité.

tement de l'eau) et décharge en partie l'Académie nationale de médecine d'une de ses missions traditionnelles en matière de thermalisme, qui était de veiller à la sécurité des produits thermaux.

Dans son *Rapport sur le thermalisme français* d'octobre 2000 [1], l'inspecteur général des affaires sociales (IGAS) Pierre Deloménie écrit : "en pratique, l'Académie se prononce plus sur la sécurité (qualité notamment microbiologique de l'eau) que sur les propriétés favorables pour la santé, ou les indications ou contre-indications relatives à l'utilisation de ces eaux minérales naturelles. L'absence de véritable expertise de nature médicale de sa part amène donc à s'interroger sur le rôle qui lui est dévolu et sa justification".

Il apparaît, en effet, souhaitable que l'Académie se préoccupe davantage de l'évaluation de l'efficacité clinique de la thérapeutique thermale après chaque modification faisant l'objet d'une demande d'agrément.

1. Demandes exprimées à l'Académie nationale de médecine et grilles de réponses

L'avis de l'ANM est sollicité en matière de thermalisme essentiellement dans 2 situations :

- * la demande d'une station thermale en vue d'obtenir *l'autorisation d'exploiter une "nouvelle eau", une "nouvelle technique" ou plus généralement une "nouvelle pratique"*,
- * la demande d'une station thermale en vue de *l'agrément d'une nouvelle "orientation thérapeutique"*.

D'autres situations peuvent théoriquement se présenter qui ne seront pas développées ici : par exemple, la demande d'agrément en vue de la *création d'une nouvelle station thermale*.

L'avis de l'ANM reposera sur l'évaluation de l'efficacité thérapeutique soit de la nouvelle eau dans la ou les orientations agréées de la station, soit de l'eau déjà agréée de la station dans l'orientation thérapeutique nouvelle qui fait l'objet de la demande. Pour ce faire, elle s'appuiera :

- sur l'analogie de la nouvelle eau avec celle des autres eaux de la station ou celles d'autres stations accréditées pour la même orientation thérapeutique,
- et sur des travaux cliniques qui peuvent suivre des protocoles différents selon que l'objectif porte sur l'accréditation d'une nouvelle eau ou d'une nouvelle orientation thérapeutique.

Évaluation clinique de l'intérêt thérapeutique d'une nouvelle eau

Un forage a été pratiqué pour des raisons de contamination ou d'insuffisance de débit de la source en exploitation. La composition de l'eau du forage diffère de celle de la source exploitée. Il est alors *nécessaire d'évaluer le pouvoir thérapeutique de la nouvelle eau*.

Pour ce faire, le forage est raccordé à l'installation existante. Deux cas de figure peuvent se présenter :

- *un agrément provisoire est accordé pendant la durée de l'étude* et les sujets de celle-ci peuvent être des curistes suivant les modalités habituelles, l'Assurance-maladie acceptant la prise en charge de cures thermales effectuées avec une nouvelle eau agréée même provisoirement ;

- ou bien *il n'est pas accordé d'agrément provisoire* : il n'y a donc pas de prise en charge de la cure par l'Assurance-maladie, ce qui conduit en pratique à la *gratuité* des soins, offerts à des patients de la région vivant à leur domicile pour ne pas avoir à leur offrir un séjour à l'hôtel qui risquerait de créer un important *biais de reconnaissance*. Dans ce dernier cas, on utilisera l'équipement thermal alimenté par l'eau nouvelle soit hors saison, soit dans une partie de l'établissement fermée aux curistes. Cependant, il est impératif de ne réaliser de telles études qu'après s'être assuré que des contrôles stricts aient conclu à l'*innocuité* de la nouvelle eau, sur le double plan bactériologique et physico-chimique.

Évaluation clinique pour une nouvelle “orientation thérapeutique”

Ici, l'agrément de l'eau thermale n'est pas en cause. Il s'agit de démontrer que cette eau est apte à soigner les affections relevant de la nouvelle “orientation” demandée.

Il existe là aussi deux cas de figures :

- *un agrément provisoire est accordé pendant la durée de l'étude* et les sujets peuvent être des curistes porteurs d'affections relevant de la nouvelle “orientation” ;

- ou bien *il n'est pas accordé d'agrément provisoire* et le traitement thermal doit être *offert* aux sujets de l'étude. Ceux-ci sont alors recrutés dans le voisinage de la station thermale à moins qu'il n'existe parmi les curistes traditionnels des patients porteurs d'affections relevant à la fois de l'ancienne et de la nouvelle orientation. C'est ce qui se produit, par exemple, lors de la demande d'attribution de l'orientation *Phlébologie* à des stations rhumatologiques, les patients rhumatisants étant souvent porteurs, en plus de leurs rhumatismes, de troubles veineux justiciables de techniques phlébologiques. Les sujets de l'étude d'évaluation phlébologique peuvent alors être recrutés parmi les curistes rhumatisants fréquentant habituellement la station, à condition que ne leur soient pas facturés les soins à visée veineuse qui, en l'absence d'agrément phlébologique, ne seraient pas pris en charge par l'Assurance-maladie. D'autres types de sollicitation (demande de l'orientation rhumatologique par une station bénéficiant de l'agrément pour la phlébologie par exemple) relèvent de la même démarche.

Dans ce dernier cas, l'étude comparera l'évolution clinique de deux groupes de patients, de préférence répartis par tirage au sort, dont l'un ajoutera à sa cure traditionnelle le traitement s'adressant à la nouvelle pathologie.

2. Protocoles d'évaluation clinique

2.1. Recherche clinique répertoriée dans la littérature internationale

Après de nombreux travaux antérieurs, la recherche clinique thermale a su se plier, au cours de la dernière décennie, aux règles modernes de l'évaluation thérapeutique dans le

cadre de la médecine fondée sur des preuves. Des travaux thermaux en France et à l'étranger ont été accueillis dans des revues internationales de spécialité avec comité de lecture.

2.1.1. Recherche clinique thermale en rhumatologie

Méthodes comparatives avec randomisation

a- Méthode dite "cure immédiate - cure différée"

La rhumatologie est de loin l'orientation thérapeutique la mieux inventoriée. Le chapitre Rhumatologie de l'ouvrage de référence, *Médecine thermale, faits et preuves* [2], est le plus fourni. En outre, en 2001, P Queneau, A Françon et B Graber-Duvernay ont pu rassembler 20 essais cliniques randomisés en crénothérapie rhumatologique [3].

En 2006, A Françon et al.(*) ont réuni 30 essais cliniques randomisés publiés en crénothérapie rhumatologique, parmi lesquels 26 l'ont été dans des revues à comité de lecture indexées dans la base de données Medline.

Les premiers travaux français à avoir accédé aux revues internationales proviennent d'universitaires de Nancy spécialisés en santé publique, qui ont évalué l'efficacité de traitements thermaux dans la lombalgie chronique [4-6]. Ils ont mis au point une méthode comparant, chez des lombalgiques recrutés sur place et soumis à un tirage au sort, un traitement thermal appliqué immédiatement versus un traitement thermal différé de 6 mois, les patients du second groupe servant de témoins pour la période antérieure à leur cure. Cette *méthode dite "cure immédiate - cure différée"* a été acceptée par les comités de lecture de revues anglo-saxonnes et a été utilisée par la suite à plusieurs reprises (figure 1).

La même méthode a servi pour des curistes recrutés à distance de la station thermale, la comparaison se faisant entre les patients qui effectuent une cure complète loin de leur domicile et des témoins qui restent chez eux. Ce type d'essai, le plus proche des conditions habituelles de prescription d'une cure thermale, prend en compte le repos et le changement de climat et de rythme de vie. Il a été utilisé par des universitaires parisiens (hôpital Cochin) qui ont évalué le bénéfice clinique à moyen terme d'une cure thermale à Vichy dans l'arthrose du rachis lombaire, de la hanche ou du genou [7].

b - Méthode "cure versus non cure"

Un pas de plus pour se rapprocher des conditions habituelles d'une cure thermale a consisté à évaluer son association avec une thérapeutique complémentaire comme la rééducation fonctionnelle. A cet effet, une étude randomisée a été réalisée par une équipe hollandaise en vue d'évaluer l'efficacité et l'intérêt médico-économique d'une cure thermale chez des patients hollandais souffrant de pelvispondylite rhumatismale, sur trois groupes de 40 patients randomisés, en association avec une séance collective hebdomadaire de rééducation fonctionnelle [8] pendant 6 mois. Les résultats sont appréciés en fonction de critères "composites", associant les symptômes essentiels de la maladie. Ces résultats, à court (4 semaines) et à long terme (40 semaines), s'inscrivent significative-

(*) A. Françon et al. "Journées 2006 de la Société française d'hydrologie : Paysage de la recherche thermale : les domaines où le thermalisme a été évalué : la rhumatologie" *Presse Thermale et Climatique* 2006 (sous presse).



Figure 1 - Méthode “cure immédiate-cure différée”. La cure de la population témoin est différée de six mois. Avantage : durée plus courte que celle des études de cohortes (ct : cure thermique).

ment dans le sens de *rappports coût-efficacité et coût-utilité en faveur de l'association thermalisme-rééducation dans le traitement de la pelvispondylite rhumatismale.*

c - Essais comparant les effets d'une eau thermale à ceux d'une eau non thermale

Ils suggèrent l'existence d'un effet spécifique lié aux propriétés physico-chimiques de l'eau thermale. Seuls ces essais peuvent être réalisés en double insu, celui du patient et de l'évaluateur. Un essai réalisé dans la gonarthrose indique qu'en fin de traitement, la douleur à la pression et à la mobilisation du genou est significativement diminuée dans le groupe traité par l'eau thermale par rapport à celui traité par l'eau d'adduction [9]. Il en est de même dans une étude évaluant l'effet spécifique d'une eau thermale dans la polyarthrite rhumatoïde [10]. Dans cette indication, les patients traités par une eau thermale riche en radon présentent, comparativement à des patients traités par une eau d'adduction dépourvue de radon, une amélioration significative de leurs douleurs (mesurée par EVA) et de leur qualité de vie mesurée par l'échelle *Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS)*, auto-questionnaire comportant 55 questions évaluant cinq domaines de l'activité physique, de la douleur, de l'activité sociale et familiale, du travail et de l'état psychologique [11].

d - Essais comparant une technique thermale à un traitement médicamenteux

Une étude a comparé, dans l'arthrose digitale, les effets d'une étuve thermale locale “Berthollet” pour les mains à l'application locale d'ibuprofène (Dolgit®, ce dernier ayant montré une supériorité par rapport au placebo dans une étude précédente. A la fin des trois semaines de traitement, les patients du groupe “étude thermale Berthollet” présentaient, par rapport au groupe “ibuprofène en topique”, une amélioration significativement plus importante de tous les paramètres étudiés : indice algo-fonctionnel pour les arthropathies de la main de Dreiser (critère principal), douleur (EVA), circonférence des deux articulations les plus hypertrophiées de chaque main, consommation d'antalgiques, force de préhension, index de cotation topographique d'une main rhumatismale (ICTMR) et évaluation de l'amélioration par le patient et l'examineur. A 6 mois, la force de préhension et l'ICTMR restent encore significativement améliorés dans le groupe thermal par rapport au groupe “ibuprofène en topique” [12].

e - Essais mesurant l'effet d'un dérivé thermal versus l'absence de ce dérivé thermal

Comme dans l'étude précédente, la nature du traitement témoin ne permet pas l'insu du patient. Une étude multicentrique italienne a ainsi évalué, dans la fibromyalgie, l'effet d'un traitement médicamenteux par trazodone pendant trois mois associé à l'application locale de boue thermale pendant douze jours versus un traitement par trazodone pendant trois mois sans application de boue thermale. Les patients ayant reçu la boue thermale en supplément de la trazodone ont, par rapport aux autres, une amélioration significative de leurs douleurs à 1, 3 et 6 mois [13].

Méthodes non comparatives

Suivi de cohortes avec répétition des mesures

Une méthode plus simple, du type "avant-après" (dérivée du *malade étant son propre témoin*) expérimentée par la même École de Nancy, a permis une étude de cohorte, publiée en 2001 dans *Joint Bone Spine* [14] (revue à *impact factor* élevé). Cette étude de cohorte impliquait 102 patients atteints d'arthrose du rachis lombaire, de la hanche ou du genou effectuant une cure thermale à Bourbonne-les-Bains. Les patients ont rempli un questionnaire de qualité de vie validé en français, le profil de Duke, à trois reprises : un mois avant la cure, immédiatement avant la cure, et après la fin de la cure. Aucune variation de l'indice n'est observée pendant le mois qui précède la cure alors que l'amélioration apportée par la cure est significative.

Cette méthode est d'application plus simple et moins coûteuse que les méthodes comparatives avec tirage au sort. Sa valeur probante est, cependant, identique dans le cadre de l'évaluation d'une *thérapeutique non simulable telle que le thermalisme, où l'insu des patients est habituellement impossible* [15]. C'est elle que nous proposons de *demandeur aux stations thermales à l'appui d'une demande d'agrément d'une nouvelle eau ou d'une nouvelle orientation.*

2.1.2. Recherche clinique thermale en dehors de la rhumatologie

Les bons travaux acceptés par des revues de spécialités internationales sont beaucoup plus rares qu'en rhumatologie.

En pathologie artérielle (artériopathies oblitérantes des membres inférieurs) : une étude française a permis le suivi à plus de 10 ans d'une cohorte de plusieurs milliers de malades.

En ORL et pneumologie, on peut citer deux travaux universitaires italiens comparant en double aveugle l'action d'une eau thermale contre une eau ordinaire sur le coryza chronique ou les inflammations chroniques des voies respiratoires [16,17], tandis que d'autres travaux français, obéissant à une méthodologie exigeante, sont en cours concernant la sinusite chronique de l'adulte.

En phlébologie, une étude étrangère a montré l'intérêt du thermalisme dans les complications des varices [18], alors qu'en France ce thermalisme est surtout indiqué dans l'insuffisance veineuse et les suites précoces de phlébite. Une autre étude randomisée est en cours.

D'autres travaux ont été publiés en *pédiatrie* (ORL, asthme, psoriasis, dermatite atopique...), mais aussi en dermatologie (brûlures...) chez l'adulte et dans quelques autres orientations thérapeutiques.

3. Méthodologies proposées à l'appui d'une demande d'agrément d'une nouvelle eau ou d'une nouvelle orientation thérapeutique - Recommandations de l'ANM

En l'absence de financement public, il serait illusoire d'attendre d'un exploitant thermal qu'il lance une étude (dont le coût peut atteindre 700.000 euros) dans l'incertitude des résultats et de l'agrément qui assurera le retour de son investissement personnel. D'où la proposition de recourir à des études beaucoup plus simples pouvant apporter cependant des informations utiles pour évaluer l'efficacité d'une nouvelle eau ou étendre l'efficacité de la cure à une nouvelle orientation thérapeutique.

Méthodes comparatives avec randomisation

Considérées comme les plus concluantes par les comités de lecture, elles sont utilisables avec un minimum d'investissements dans une seule circonstance, évoquée plus haut : celle qui concerne la demande d'une nouvelle orientation thérapeutique lorsqu'il existe, parmi les curistes traditionnels de la station, des patients porteurs d'affections relevant à la fois de l'ancienne et de la nouvelle orientation comme la demande d'attribution de l'orientation Phlébologie à des stations rhumatologiques (ou vice versa). L'étude comparera l'évolution clinique de deux groupes de patients randomisés dont l'un ajoutera à sa cure traditionnelle le traitement destiné à la nouvelle pathologie.

Méthodes non comparatives

Le reste du temps, c'est la méthode de l'observation prolongée d'une **cohorte avec mesures répétées** qui convient le mieux aux évaluations tout en restant à la portée des stations thermales [14] (figures 2 et 3).

Cette méthode est classée dans la littérature internationale parmi les *quasi-experimental research designs* [15] qui sont appliqués chaque fois que la méthode randomisée en aveugle (*experimental designs*) ne peut être utilisée pour des raisons éthiques ou d'application pratique liée à la nature du traitement à évaluer, ce qui est le cas habituel du thermalisme, polythérapie ne permettant pas l'insu du malade.

C'est dans ce contexte méthodologique que l'ANM propose des critères exigibles avant de donner un avis favorable à la demande d'une nouvelle orientation thérapeutique ou d'une nouvelle eau.

Ces critères font l'objet des recommandations figurant sur le tableau I.

Certains points du tableau I méritent une attention particulière :

- ***l'investigateur doit travailler en total insu*** : c'est un point majeur ;
- ***la durée de l'étude*** devra atteindre au moins 6 mois et les mesures avoir lieu au moins toutes les 6 semaines ;

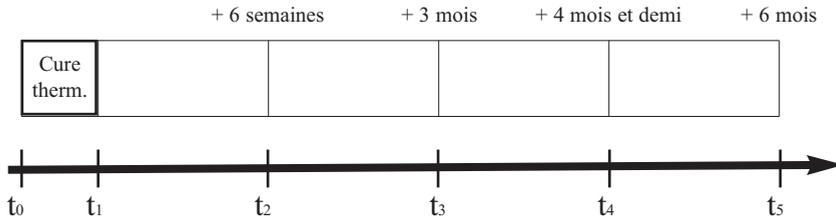


Figure 2 - Cohortes avec répétition des mesures - modèle 1 : l'étude débute AVEC la cure. L'étude commence au début de la cure. Elle se prolonge au moins 6 mois et les mesures ont lieu toutes les 6 semaines. L'état pathologique de départ est indiqué par une seule mesure (t_0).

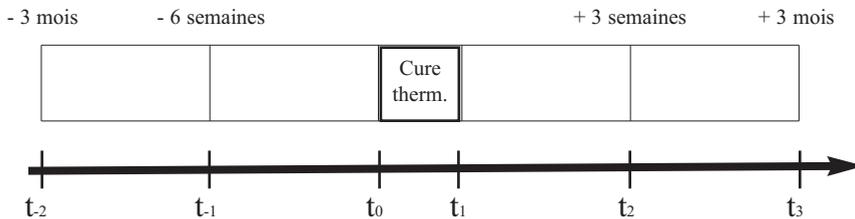


Figure 3 - Cohortes avec répétition des mesures - modèle 2 : l'étude débute AVANT la cure (au minimum 6 semaines ou mieux 3 mois) et se prolonge 3 mois ou plus après la cure. Les mesures ont lieu toutes les 6 semaines. La période témoin est celle qui précède la cure. L'état pathologique de départ est indiqué par 2 ou 3 mesures : t_0 et t_{-1} , voire t_{-2} si l'étude commence à - 3 mois.

- **le recrutement des patients** de l'étude peut se faire à l'occasion d'une cure thermale parmi les curistes présents ou avant la cure si les patients doivent être évalués plus tôt (habitants de la région effectuant ou non la cure) ;

- **le médecin recruteur** pourra être un médecin thermal. Il aura à remplir le questionnaire d'inclusion et à expliquer au patient le déroulement de l'étude : celui-ci consistera à remplir et à renvoyer le(s) questionnaire(s) de suivi à dates régulières (par exemple : 3 mois avant la cure, 6 semaines avant la cure, début de la cure, fin de la cure, 6 semaines puis 3 mois après la cure) en sachant que, plus l'étude sera longue, meilleure sera sa valeur probante ;

- en matière d'évaluation des signes cliniques, il est impératif de privilégier chaque fois que possible les **échelles et questionnaires auto-administrés internationalement validés** ;

- la **nécessité d'un ARC** (assistant de recherche clinique), travaillant en lien étroit avec une structure universitaire médicale (faculté de médecine ou de pharmacie) garante à la fois de compétence et d'indépendance ;

- la réalisation d'un **calcul préalable de la puissance nécessaire** en fonction des écarts attendus sur les critères en cas d'études randomisées ;
- la nécessité de vérifier que les **modifications introduites par la nouvelle installation ne vont pas perturber le fonctionnement de l'établissement** (débit suffisant de l'eau thermale, surfaces de soins et personnels en quantité suffisante) ;
- enfin, une **publication scientifique** de l'étude est hautement souhaitable, si possible dans une revue à comité de lecture, garante d'une indiscutable **valorisation** de l'étude.

CONCLUSION

Pour mieux remplir sa mission statutaire de surveillance de l'usage médical qui est fait des sources thermales dans l'esprit du **Service Médical Rendu**, mission que l'intervention de l'Afssa tend à circonscrire au domaine de l'**utilité thérapeutique**, l'Académie nationale de médecine décide que les dossiers qui lui seront soumis à l'appui de toute **demande d'agrément** concernant une nouvelle eau ou une nouvelle orientation thérapeutique devront désormais comporter au moins une étude clinique respectant les critères figurant sur le tableau I.

*Il est évident que d'autres études cliniques seront nécessaires pour réaliser des **évaluations plus approfondies**, permettant d'obtenir des niveaux de preuves plus élevés.*

Remerciements

- aux membres de la Commission XI de l'ANM :

Membres titulaires : MM. Claude Boudène (Président), Albert German, Etienne Fournier, Léon Le Minor, Charles-Joël Menkès, Jean-Pierre Nicolas, Patrice Queneau (Secrétaire), Alain-A. Safavian,

Membres correspondants : MM. Henri Leclerc, Claude Molina, Eugène Neuzil, Claude Rossignol, Roland Vilaginès ;

- au Dr Alain Françon, rhumatologue et médecin thermal.

Références

1. Deloménie P. *Rapport sur le thermalisme français*. IGAS, octobre 2000.
2. Queneau P, Boulangé M, Françon A, Graber-Duvernay B, Laroche C, Oudot J, Roques C. *Médecine thermale : faits et preuves*. Masson, 2000;282 p.
3. Queneau P, Françon A, Graber-Duvernay B. Réflexions méthodologiques sur 20 essais cliniques randomisés en crénothérapie rhumatologique. *Thérapie* 2001;56:675-84.
4. Constant F, Collin JF, Guillemin F, Boulangé M. Effectiveness of spa therapy in chronic low back pain : a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1995 Jul;22(7):1315-20.
5. Constant F, Guillemin F, Collin JF, Boulangé M. Use of spa therapy to improve the quality of life of chronic low back pain patients. *Med Care* 1998 Sep; 36(9):1309-14. Comment in: *Med Care* 1998 Sep; 36(9):1303-5.

6. Constant F. *Évaluation des cures thermales dans le traitement des lombalgies chroniques*. Thèse de doctorat de l'Université Henri Poincaré, Nancy 1 (Biologie et santé) 1998.
7. N'Guyen M, Revel M, Dougados M. Prolonged effects of 3 weeks therapy in a spa resort on lumbar spine, knee and hip osteoarthritis : follow up after 6 months. A randomized controlled trial. *BJR* 1997;36:77-81.
8. Van Turbergen A, Landewé R, Van Der Heidje D, Hidding A, Wolter N, Asscher M, Falkenbach A, Genth E, Goei Thé H, Van Der Linden S. Combined spa-exercice therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis : a randomized controlled trial. *Arthritis care & Research* 2001;45:430-8.
9. Szucs L, Ratko I, Lesko T et al. Double-blind trial on the effectiveness of the Puspokladany thermal water on arthrosis of the knee-joints. *J Royal Soc Health* 1989;1,7-9.
10. Franke A, Reiner L, Pratzl HG, Granke T, Resh KL. Long-term efficacy of radon spa therapy in rheumatoid arthritis - a randomized, sham-controlled study and follow-up. *Rheumatology* 2000;39:894-902.
11. N'guyen M, Revel M, Dougados M. Prolonged effects of 3 weeks therapy in a spa resort on lumbar spine, knee and hip osteoarthritis : follow up after 6 months. A randomized controlled trial. *BJR* 1997;36:77-81.
12. Graber-Duvernay B, Forestier R, Françon A. Efficacité du berthollet d'Aix-les-Bains sur les manifestations fonctionnelles de l'arthrose des mains. Essai thérapeutique contrôlé. *Rhumatologie* 1997; 49(4):151-156.
13. Bellometti S, Galzigna L. Function of the hypothalamic adrenal axis in patients with fibromyalgia syndrome undergoing mud-pack treatment. *Int J Clin Pharm Res* 1999;19(1):27-33.
14. Guillemin F, Virion JM, Escudier P, De Talancé N, Weryha G. Traitement thermal en pathologie arthrosique : effet sur la qualité de vie à la station de Bourbonne-les-Bains. Effect on osteoarthritis of spa therapy at Bourbonne-les-Bains. *Rev Rhum [Ed Fr]* 2001;8:1198-203. *Joint Bone Spine* 2001 Dec;68(6):499-503.
15. Behi R, Nolan M. Quasi-experimental research design. *Br J Nur* 1996;5(17):1079-81.
16. Marullo T, Abramo A. [Effects of sulphur-arsenic-ferrous water treatment on specific chronic phloglosis of the upper respiratory tract] (en italien). *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1999 Aug;19(4) Suppl 61:5-14.
17. Marullo T, Abramo A. [Effects of one cycle of inhalation crenotherapy with radioactive fluoridated oligomineral] (en italien). *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2000Aug; 20(4)Suppl 63:1-13.
18. Ernst E, Saradeth T, Resch KL. A single blind randomized, controlled trial of hydrotherapy for varicose veins. *Vasa* 1991;20:147-52

Tableau I - Critères exigibles pour que l'ANM donne un avis favorable à une demande de nouvelle eau ou d'une nouvelle orientation thérapeutique

Au moins une étude clinique ainsi réalisée :

* *Étude prospective*

* *Effectifs minimaux en fonction de la méthodologie utilisée et des résultats attendus* (concernant une affection bien définie)

* *Critères d'inclusion et de non inclusion très précis*

* A défaut *d'insu du patient* (presque toujours impossible), *insu de l'investigateur* et des personnes chargées de recueillir les questionnaires

* Critères de jugement le plus souvent "*composites*" pour associer les *symptômes* essentiels de la maladie (la "vraie vie" des malades) évalués par :

- *des échelles symptomatiques validées (douleur, rhinorrhée, surface de peau malade...), et/ou dosages spécifiques (taux de cholestérol...),*
- *des échelles ou indices fonctionnels validés,*
- *la consommation de médicaments et d'autres soins,*
- *la qualité de vie des malades,*
- *l'avis global des malades.*

* Consentement écrit des malades pour participer à l'étude

* Comme pour les essais cliniques médicamenteux :

- accord d'un **CCPPRB** (Comité consultatif de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales) ou d'un **Comité d'éthique**,
- participation d'un **assistant de recherche clinique** (ARC), indépendant de la station,
- conseil d'un **universitaire pour la rédaction et la réalisation du protocole**,
- valorisation de l'étude par une **publication scientifique dans une revue à comité de lecture.**

Annexe

Extrait du RAPPORT présenté par Claude Laroche et Patrice Queneau. au nom de la Commission XI (Climatisme - Thermalisme - Eaux minérales) et adopté par l'Académie le 30 janvier 2001 - A propos du dossier de demande d'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle, à l'émergence et après transport à distance, l'eau du captage Les Capucins situé sur la commune de Saint-Jean-d'Angély (Charente-Maritime).

“Dès maintenant et afin de répondre à la réglementation fixée par le décret du 6 juin 1989 qui devra sans doute être modifié, le rapporteur propose que le dossier de toute nouvelle autorisation d'exploitation de source d'eau minérale naturelle comporte tout d'abord les études hydro-géologiques, physico-chimiques et bactériologiques réglementaires qui seraient soumises à l'avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. En cas d'avis favorable, il pourrait alors être mené une **étude pharmacologique et clinique** dans une structure permettant d'effectuer des soins thermaux. Cette étude permettrait de fixer les indications thérapeutiques qui pourraient être plus tard proposées aux organismes d'Assurance-maladie. L'ensemble de ce dossier serait soumis comme actuellement, à l'avis consultatif de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et de l'Académie nationale de médecine.

Une question aussi importante sur le plan de la santé publique devrait amener l'administration à proposer un cadre pour ces études cliniques sous forme, par exemple, d'un guide de bonnes pratiques, si possible avec l'aide de l'ANAES.

L'Académie serait prête à apporter son concours à une réflexion méthodologique concernant la validation des indications et des pratiques thermales”.

Extrait du Bull. Acad. Natle Méd 2001, 185, n°1:203-206, séance du 30 janvier 2001.

L'AFRETH EN 2006

On se souvient que l'Association française pour la recherche thermale, association loi 1901, a été créée le 17 novembre 2004 sous le triple parrainage du Conseil national des exploitants thermaux (Cneth), de l'Association nationale des maires de communes thermales (Anmct) et de la Fédération thermale et climatique française (Ftcf) dans le but de “promouvoir la recherche scientifique appliquée à l'activité des établissements thermaux, et notamment la recherche clinique” [*Presse thermale et climatique* 2005;142:11-25].

L'Afreth procède par le lancement d'un appel à projets de recherche dans le monde scientifique national, par le dépouillement des propositions reçues, leur évaluation en deux temps par le Conseil scientifique : décision préliminaire d'éligibilité puis analyse approfondie après soumission à des experts et audition d'un rapporteur, pour aboutir à une présentation au Conseil d'administration à qui revient l'acceptation définitive. En 2005, le CA a suivi intégralement les recommandations du Conseil scientifique et il y a tout lieu de penser qu'il en ira de même en 2006 et les années suivantes.

En 2005, 30 réponses sont parvenues dont 17 ont été jugées éligibles et ont donné lieu à expertise et aux rapports qui ont été discutés à la réunion du Conseil scientifique du 28 septembre.

Sept projets ont été jugés satisfaisants, présentés au CA et acceptés. Deux d'entre eux visaient à évaluer l'effet du thermalisme sur une même pathologie, la gonarthrose, en utilisant le même protocole. L'un venait d'Aix-les-Bains, l'autre de Balaruc. Ils ont été réunis en un seul projet qui a été rejoint plus tard par la station de Dax. L'année 2005 a donc donné naissance à six projets. Il s'est ajouté une bourse d'étude destinée à un(e) jeune chercheur.

Ces projets sont publiés dans les pages qui suivent pour l'intérêt des protocoles choisis et des informations présentées.

Le tableau I indique les engagements financiers pris par l'Afreth en relation avec ces six projets et cette bourse d'étude.

L'Afreth a poursuivi ses travaux en 2006 pour la seconde année.

L'appel à projets lancé en octobre 2005 a permis de recueillir 14 projets. Onze d'entre eux ont été jugés éligibles. Neuf dossiers seulement ont été constitués à temps pour être confiés aux experts et aux rapporteurs : deux concernent les voies aériennes, deux la dermatologie, deux les troubles métaboliques (surpoids, diabète), et deux les facteurs de risque (bactériologie, présence de fer).

Seuls deux d'entre eux ont été retenus pour être présentés au Conseil d'administration :

- * Évaluation de l'effet des cures thermales sur l'évolution du surpoids et de l'obésité ;
- * Étude contrôlée de l'efficacité de la crénothérapie sulfurée dans les rhinosinusites chroniques de l'adulte.

Un troisième projet donnera lieu dans un premier temps à une étude pilote financée par l'Afresth pour juger de sa faisabilité, en même temps qu'à une réunion de consensus sur la meilleure méthodologie à utiliser pour l'évaluation médico-économique d'une activité thermale. Il s'agit du projet d'étude : Évaluation de l'impact économique d'une primo-cure thermale sur la consommation médicamenteuse de patients atteints d'insuffisance chronique des membres inférieurs.

Tableau I - Programme de recherche 2005 retenu par le Conseil d'administration le 30 septembre 2005 et actualisé le 24 mai 2006

Titre du projet	Budget actualisé au 24-05-06	Cneth 2/3	Anmct 1/3
Évaluation et maintien de l'état sanitaire des boues thermales au cours de l'usage et du recyclage.	140 000,00 €	93 333,33 €	46 666,67 €
Étude du potentiel chondroprotecteur d'éléments traces des eaux minérales et des dérivés thermaux (strontium et manganèse) sur culture de chondrocytes articulaires humains.	20 000,00 €	13 333,33 €	6 666,67 €
Évaluation de l'efficacité de la cure thermale dans la prévention du syndrome post-thrombotique après thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Proposition d'un essai thérapeutique randomisé.	355 000,00 €	236 666,67 €	118 333,33 €
Évaluation de l'effet d'une cure thermale dans l'otite sérumuqueuse récidivante de l'enfant.	292 000,00 €	194 666,67 €	97 333,33 €
Évaluation du traitement thermal de la gonarthrose : essai randomisé versus poursuite du traitement habituel (Aix-les-Bains, Balaruc, Dax).	469 737,00 €	313 158,00 €	156 579,00 €
Recherche de nouvelles espèces bactériennes et virales pathogènes des environnements hydriques de l'homme par co-culture d'amibes.	14 735,00 €	9 823,33 €	4 911,67 €
Bourse de recherche. Optimisation de la lutte contre les légionelles et autres micro-organismes opportunistes dans les réseaux d'eau minérale naturelle grâce à un pilote "eau thermale".	12 000,00 €	8 000,00 €	4 000,00 €
Frais de gestion 7%	91 243,00 €	60 828,67 €	30 414,33 €
Total du programme de recherche 2005 à financer	1 394 715,00 €	929 810,00 €	464 905,00 €

Projet de recherche Afreth 2005/08

Évaluation et maintien de l'état sanitaire des boues thermales au cours de l'usage et du recyclage

Investigateur principal : Pr Christine Roques

Laboratoire de microbiologie industrielle, EA 3036, IFR 31.

UFR Pharmacie de Toulouse, 35 chemin des Maraîchers.

Établissement de rattachement : UFR Pharmacie, UPS Toulouse III.

Responsable scientifique : JF MERIC

Commune et Établissements thermaux de Balaruc-les-Bains.

1. Présentation de l'étude

La boue thermale est composée d'un substrat, la plupart du temps d'origine tellurique, mis en contact avec une eau thermale. La boue thermale peut donc être considérée comme un dérivé de l'eau thermale.

La boue thermale tient une place importante dans la thérapeutique thermale. En effet, 73 des 102 stations thermales françaises utilisent de la boue thermale dans leurs soins et cela concerne 90 % des curistes soignés en 2003. La boue thermale est principalement utilisée en rhumatologie qui est aussi la principale orientation thérapeutique thermale.

Cependant, dans de nombreux cas, l'obtention de ces boues est limitée dans le temps (une période annuelle) ce qui nécessite des phases de préparation (séchage, stockage), d'utilisation (réhydratation) et surtout de recyclage avec stockage sous forme hydratée. Les stations les plus importantes en rhumatologie pratiquent le recyclage global ou la réutilisation en usage individuel de leurs boues thermales.

Par ailleurs, les pouvoirs publics demandent que les exploitants garantissent la bonne qualité sanitaire de leurs produits thermaux et notamment de la boue thermale.

Cependant, il existe peu de données sur la qualité sanitaire de ces dernières que cela soit avant ou après utilisation ainsi que sur les risques iatrogènes liés à ces pratiques. Le contact de ces boues avec le revêtement cutané des curistes/patients conduit à considérer avec attention leur état sanitaire initial (absence de contamination de la zone géographique de prélèvement), les conditions de préparation/stockage, et surtout de réutilisation afin de maintenir un niveau de qualité microbiologique permettant d'assurer la sécurité sanitaire des patients.

Notre étude, outre la validation de méthodes microbiologiques pour la recherche des micro-organismes dans les boues thermales, propose de faire un état des lieux sanitaire significatif des boues recyclées dans une des grandes stations de rhumatologie (Balaruc-les-Bains), ainsi que le parallèle avec les données physico-chimiques, sur 3 ans. Il sera ainsi possible de déterminer les risques infectieux potentiels liés à l'utilisation de la boue

thermale et à la pratique du recyclage. La seconde phase de l'étude portant sur la ou les méthodologie(s) à employer pour préserver la qualité sanitaire de la boue thermale lors de sa fabrication, de son utilisation et de son éventuel recyclage, elle se basera sur l'analyse des points critiques de la production à la réutilisation de la boue thermale. Le recyclage fera l'objet d'un développement particulier : analyse du risque de contamination interhumaine, évaluation de procédés physiques et/ou chimiques dans la maîtrise du niveau de contamination et le maintien d'une flore résidante compatible avec le maintien des caractéristiques biologiques des boues étudiées.

Notre étude apportera aux professionnels du thermalisme une base de réflexion leur permettant d'appréhender d'une part les exigences des pouvoirs publics en terme de santé publique pour l'utilisation de la boue thermale. D'autre part, elle permettra également de mieux connaître et donc de mieux maîtriser la flore contaminante de ces boues. Ce projet s'inscrit donc comme un outil à destination des exploitants thermaux utilisant des boues pour les aider dans la gestion quotidienne de leur filière boue thermale au sein de leurs établissements afin d'en garantir la qualité sanitaire.

2. Justification de l'étude

Dans toutes les stations où les boues ont une place traditionnelle, la création d'établissements thermaux correspond au souhait de reproduire des conditions naturelles dans des lieux aménagés pour l'accueil des patients. Si l'on considère que le produit utilisé se doit d'être un produit contrôlé, issu d'une eau minérale ou du contact plus ou moins prolongé d'une eau minérale avec des matériaux résultant de processus géologiques et/ou biologiques et utilisés à des fins thérapeutiques dans la station thermale d'origine de l'eau minérale, les notions de contrôle et maîtrise sanitaires apparaissent rapidement prépondérants.

Certains produits tels que les péloïdes (Balaruc-les-Bains), péloses et fangoïdes font intervenir des processus biologiques de "maturation". Classiquement, la boue thermale est ici préparée à partir de sédiments limono-argileux prélevés en milieu lagunaire. Ce sédiment séché au soleil est tamisé pour éliminer les éléments grossiers et obtenir un produit homogène. Ce produit est ensuite imprégné d'eau minérale de Balaruc. Le contact entre ces deux éléments, sédiment et eau, va conduire en quelques jours à la substitution de l'eau interstitielle initiale du sédiment par l'eau minérale et donc à des échanges ioniques. L'eau, la chaleur, les éléments minéraux et organiques définissent un milieu dans lequel vont se développer des bactéries adaptées à de telles conditions.

Cette flore sélectionnée, associée aux caractéristiques physico-chimiques du produit va secondairement permettre le développement d'algues unicellulaires spécifiques. Par ailleurs, les conditions de prélèvement : site et période peuvent influencer sur la nature de cette phase biotique. La phase biotique fait ainsi intervenir des algues, des diatomées, des Cyanophycées et de nombreuses espèces microbiennes en équilibre fragile. Ce pool de matière organique néoformée est responsable de certains effets thérapeutiques revendiqués. C'est le produit transformé qui est appelé péloïde.

Ceci introduit la nécessité d'un contrôle de la flore présente, de sa qualité (absence de contamination) et de sa préservation sur le plan quantitatif et qualitatif afin de maintenir les qualités intrinsèques du produit utilisé et donc sa qualité marchande.

Cette "maturation" nécessite un temps de contact long entre le sédiment et l'eau thermale, temps allant de 4 semaines à plusieurs mois. Cette contrainte, alliée à des périodes de prélèvement limitées dans le temps et à une perte d'environ 10% de boue lors de l'usage, conduit à une réutilisation des boues qui sur le plan sanitaire peut conduire à une altération de la qualité hygiénique du produit. Le risque de présence de micro-organismes d'origine humaine dans les boues recyclées est encore mal évalué et met en balance le nombre élevé de micro-organismes qu'un curiste peut relarguer lors du contact boue/surface cutanée et le fait que la fraction de boue directement en contact avec le revêtement cutané est évacuée au jet et donc essentiellement non recyclée.

L'évolution de la réglementation sur les aspects sanitaires liés aux contacts produit-environnement/patient est en plein essor. Ceci est lié à une évolution de la notion de risque et d'évaluation de ceux-ci, ainsi qu'à une évolution de nos connaissances sur les écosystèmes, leur composition et leur évolution. Dans ce cadre, le recyclage des boues doit faire l'objet d'une attention particulière, avec validation des différentes étapes sur le plan microbiologique et physico-chimique.

Notre projet s'intègre dans une optimisation des méthodes d'évaluation des qualités marchande et hygiénique des boues (prélèvements, traitement des échantillons, ensemencement, analyse), actuellement basées sur les méthodes d'analyse des eaux ; ainsi que dans une approche rationnelle des process de traitement des boues en vue d'un recyclage.

3. Objectifs de l'étude

Le premier objectif de l'étude est d'optimiser les méthodes d'évaluation des caractéristiques microbiologiques (et physico-chimiques) des boues.

Il s'agit ici d'optimiser l'ensemble des étapes d'analyse, du prélèvement au rendu de résultats, en se basant sur les référentiels actuels (normes AFNOR et EN) et les données actuelles de la littérature. Ainsi, nous nous proposons :

- de valider des conditions de prélèvement et un milieu de transport propres à la conservation de la viabilité des différents groupes microbiens présents.

Le concept est ici basé sur l'utilisation d'un milieu de transport caractérisé par une base minérale assurant la préservation de la viabilité des micro-organismes, par la présence d'inhibiteurs de croissance (absence de multiplication durant la conservation) et de substances réductrices améliorant les conditions de préservation des bactéries anaérobies. Nos travaux portent sur une modification de la composition du milieu RTF, avec transfert de l'échantillon en RTF modifié dès le prélèvement.

- d'optimiser la dissociation des agrégats microbiens et biofilms présents au sein du péloïde.

La nature complexe des péloïdes constitue un écueil reconnu dans l'évaluation des caractéristiques microbiologiques et physico-chimiques de ces produits. Actuellement,

les analyses sur sédiments font appel à des méthodes d'homogénéisation mécanique suivie d'une décantation et d'un traitement du surnageant. La dissociation des agrégats microbiens et des floes sera optimisée par des essais de sonication associés ou non à la présence de molécules modifiant la capacité d'adhésion microbienne (notamment EDTA).

- de valider les méthodes de traitement des échantillons pour la détermination des UFC (Unités Formant Colonies) pour les micro-organismes indicateurs.

La réflexion des hygiénistes sur les risques sanitaires liés à l'usage et au recyclage des boues a conduit à différentes propositions basées sur les critères d'analyse de la qualité de l'eau, concernant essentiellement : l'absence de *Staphylococcus aureus*, de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Candida albicans* dans 1 gramme de boue ; moins de 10^2 coliformes fécaux et moins de 10^4 *Clostridium* par gramme de boue. Notre propos est de suivre les taux de micro-organismes indiqués, ainsi que la flore totale selon les indications normatives concernant l'eau. De plus, le travail envisagé comporte une évaluation sur milieux spécifiques et non spécifiques pour la caractérisation d'une flore environnementale. L'accent sera mis sur la détection des micro-organismes potentiellement d'origine humaine afin de plus particulièrement étudier l'impact du recyclage sur le risque de transmission inter-humaine.

- de valider des méthodes alternatives et plus rapides de caractérisation des flores présentes.

Le laboratoire de Microbiologie industrielle de la faculté de Pharmacie de Toulouse développe de nouveaux outils de caractérisation des écosystèmes microbiens.

Parallèlement aux outils de biologie moléculaire que nous utiliserons pour caractérisation de la flore et/ou identification de certaines espèces, l'analyse des échantillons en cytométrie de flux est envisagée. Cette méthode permet une numération de la flore totale, des micro-organismes viables (marquage différentiel iodure de Propidium - Thiazole orange), voire éventuellement de certains groupes microbiens (genres - espèces). Ainsi, la part non cultivable, mais viable, de la microflore présente sera prise en compte.

Ce premier travail, indispensable, a été démarré par les deux partenaires en ce qui concerne la partie culture sur milieux spécifiques et non spécifiques en accord avec les normes françaises et européennes. Il est indispensable à un suivi quantitatif et qualitatif valide de la flore des boues et péloïdes. Les données physico-chimiques essentielles (pH, ...) sont également suivies afin de définir une éventuelle corrélation avec des variations de flore.

Le deuxième objectif de l'étude est d'évaluer et de suivre la complexité de la flore microbienne au cours des différentes phases du process.

- Des prélèvements microbiens seront réalisés au moment du prélèvement, après épannage et séchage, lors de la reconstitution.

- Sur le même échantillon de base, des prélèvements réguliers seront réalisés au cours de l'usage, du stockage et de la réutilisation.

- Ce schéma de prélèvement et d'analyse est prévu sur 3 années ou campagnes successives (sites identiques et différents).

La première campagne de prélèvement a démarré en juillet 2004. Les premières analyses sont en cours sur la base des méthodes de référence et seront poursuivies selon ces méthodes. La mise en place de nouvelles procédures d'évaluation des flores aura lieu progressivement, au cours des campagnes suivantes. Ces données devraient nous permettre de définir :

- la flore de base des boues prélevées et des péloïdes, y compris entre sites et sur campagnes différentes,
- les variations de flore liées aux étapes de préparation des péloïdes,
- les variations de flore liées au recyclage.

Dans ce dernier cas, l'objectif est de définir si certaines conditions de recyclage (actuellement 2 process différents sur le site de Balaruc) permettent un maintien de la flore de base des péloïdes et parallèlement limitent le risque de sélection et de prolifération de micro-organismes d'origine humaine. Ainsi, les micro-organismes détectés seront contrôlés et identifiés pour certaines familles ou genres (*Staphylococcus*, entérobactéries, *Clostridium*...).

Les données physico-chimiques essentielles (pH, teneur en eau, chlorures, ...) sont également suivies afin de définir une éventuelle corrélation avec des variations de flore et de définir le rôle potentiel de ces variables en tant qu'indicateurs de qualité des péloïdes.

Le troisième objectif de l'étude est d'évaluer et éventuellement de valider de nouveaux process de traitement des boues en vue d'un recyclage.

- sur la base des résultats expérimentaux de caractérisation de la flore des boues aux différents stades, une analyse bibliographique sera réalisée sur les traitements physiques (température, UV, sonication,..) et/ou chimiques (inhibiteurs, biocides...) et leur efficacité attendue en fonction des espèces à préserver et à éliminer. Après sélection de process types sur la base de cette analyse et de leur faisabilité sur site, à grande échelle, une première évaluation de leur efficacité sera réalisée en laboratoire.
- Les données physico-chimiques essentielles (pH, teneur en eau, chlorures ...) sont également suivies afin de définir l'impact des traitements sur les caractéristiques physico-chimiques du produit.

Cette partie ne constitue qu'une première approche du problème. Des essais complémentaires sur la compatibilité du process avec les phases biotique et abiotique (maintien des caractéristiques) devront être mis en place. Enfin, des essais sur site devront ultérieurement être envisagés en fonction des résultats.

Au final, les trois objectifs de l'étude devraient nous permettre de proposer :

- des méthodes rationnelles d'évaluation et de suivi de la qualité sanitaire des boues,
- des méthodes rationnelles de suivi et de maîtrise de la qualité biologique des boues (maturation),
- de nouvelles préconisations concernant les conditions de stockage et de recyclage des boues.

4. Critères de jugement - statistiques

Les plannings de prélèvement démarrés en 2004 et prévus en 2005 intègrent les notions de points critiques.

La multiplicité des paramètres à prendre en compte lors de certaines étapes du projet nous amènera à définir des plans d'expérience.

Les résultats feront l'objet d'une analyse synthétique et d'une analyse statistique au fur et à mesure des essais, afin de formaliser rapidement :

- les meilleures conditions d'essai (prélèvement, transport, traitement des échantillons, analyses),
- les conditions optimales de traitement des boues au cours du stockage et du recyclage (entre les 2 process actuels).

Les critères de jugement sont à la fois quantitatifs et qualitatifs, sur les notions :

- de détection de nouvelles espèces,
- de disparition de certaines espèces,
- de modification des ratio entre groupes microbiens (Gram + /Gram - , aéro-anaérobies facultatifs / anaérobies stricts).

7. Rapport et publications

Le présent projet fera l'objet de rapports annuels et d'un rapport au bout des 3 ans de fonctionnement, reprenant les données des 2 investigateurs afin de formaliser l'analyse et l'interprétation des résultats.

Les travaux pouvant faire l'objet de communications écrites ou orales devront être validés par les 2 partenaires en terme de résultats, d'interprétation scientifique et de publication possible. Les remerciements feront apparaître la contribution de l'Afret à ces travaux.

Projet de recherche Afreth 2005/13

Étude du potentiel chondroprotecteur d'éléments traces des eaux minérales et des dérivés thermaux (strontium et manganèse) sur culture de chondrocytes articulaires humains

Investigateur principal : Pr Jean Cambar

Laboratoire de biologie cellulaire, EA 3672, Université Victor-Ségalen Bordeaux 2,
146 rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux

Maîtres de conférences associés :

Dr Béatrice L'AZOU, Laboratoire de biologie cellulaire

Dr Christian TOUSSAINT, Institut du thermalisme

Dr Céline OHAYON-COURTÈS, Laboratoire d'Hydrologie-Environnement

Résumé

Une étude antérieure réalisée par les demandeurs du projet a mis en évidence un passage transcutané préférentiel, chez l'homme (*in vitro*), du strontium et du manganèse à partir d'eaux minérales (Jonzac) et du cuivre et du zinc à partir de boues thermales (Dax et Rochefort). De par leur action sur les os et le cartilage, ces éléments semblent jouer un rôle chondroprotecteur et posséder des propriétés anti-arthrosiques. L'objectif de cette étude est de vérifier l'action du strontium, du manganèse et de leur association sur cultures de chondrocytes humains (celle du cuivre et du zinc sera évaluée ultérieurement).

Au préalable, des tests de cytotoxicité permettront de mesurer la sensibilité des chondrocytes et de déterminer les doses non cytotoxiques. Puis, ces chondrocytes seront traités par des milieux contenant du strontium et du manganèse, seuls ou en association, à des concentrations déterminées lors de l'étude du passage transcutané, dans le but d'étudier la prolifération cellulaire et d'appréhender les modulations de l'expression des constituants majoritaires de la matrice extracellulaire synthétisée (protéoglycannes, collagènes...). Cette étude préliminaire sur chondrocytes normaux doit permettre de valider le modèle choisi et de définir des marqueurs pertinents.

Dans une deuxième phase, cette étude sera poursuivie sur chondrocytes ostéoarthrosiques (ou chondrocytes sains exposés à des stimuli inflammatoires). En effet, il paraît nécessaire de mesurer l'effet du strontium et du manganèse sur la balance synthèse/dégradation des constituants de la matrice cartilagineuse, en présence de divers modulateurs comme IL 1. Cette approche expérimentale chez l'homme, *in vitro*, apparaît comme le pendant indispensable des études cliniques pour une évaluation rapide dans le domaine du thermalisme en rhumatologie.

Mots Clés - *Chondrocytes normaux et arthrosiques, matrice extra-cellulaire, culture cellulaire, éléments minéraux.*

1. Présentation du projet

L'arthrose, dont la prévalence est très élevée, fait aujourd'hui l'objet de nombreuses recherches tant au point de vue de l'étude de sa physiopathologie que de son traitement. L'arthrose est caractérisée par des troubles dégénératifs au niveau des articulations, dont les facteurs étiologiques sont divers (obésité, traumatismes, troubles métaboliques, sénescence, hormones sexuelles, terrain génétique ou dérégulation immunitaire). Quelles qu'en soient les causes, le patient est particulièrement handicapé par les douleurs et les difficultés à se déplacer qu'elles génèrent. Il n'existe pas de traitement spécifique ou de méthode réparatrice permettant la régénération d'un cartilage articulaire fonctionnel, mais essentiellement des traitements palliatifs visant à réduire la douleur et l'incapacité. Le développement de thérapies à visée chondroprotectrice devient aujourd'hui une perspective raisonnable.

Un nombre croissant de maladies ostéo-articulaires sont soignées dans les stations thermales. Plus de 60 % des curistes en rhumatologie viennent pour des problèmes d'arthrose. Par rapport aux thérapies médicamenteuses, les soins à base d'eau thermale sont moins agressifs pour le corps humain et dépourvus d'effets secondaires. Ils entraînent et cela a été souvent étudié, une baisse de la douleur et de la consommation de médicaments après la cure [Constant et coll, 1995 ; N'guyen et coll, 1997 ; Queneau et coll, 2001]. Le thermalisme constitue ainsi un apport intéressant dans la lutte contre les douleurs chroniques ou récidivantes. Le rôle anti-inflammatoire et sédatif des applications de boues thermales a été confirmé par une étude qui a démontré que l'amélioration clinique et la diminution de la prise médicamenteuse sont significatives après application de boue thermale par rapport à une simple application de chaleur [Forestier et coll, 1997 ; Françon et coll, 2000].

Dans la littérature, les effets bénéfiques du thermalisme sur les maladies ostéo-articulaires et, en particulier l'arthrose, ont souvent été rapportés aux propriétés physiques des produits thermaux, aux techniques thermales et à la prise en charge globale des curistes. Cependant, même si une partie des effets des eaux thermales est attribuée à la composition chimique de l'eau, peu d'études en apportent directement la preuve [Elkayam et coll, 1991 ; Szucs et coll, 1989]. Pour autant, la présence de certains éléments contenus dans les eaux minérales et les dérivés thermaux donne à penser qu'ils pourraient leur conférer un rôle chondroprotecteur. En effet, des éléments traces, comme le strontium et le manganèse, contenus dans les eaux minérales et les boues thermales, de par leur tropisme pour les os et le cartilage, pourraient posséder des propriétés anti-arthrosiques. La démarche de notre équipe, pour la mise en évidence des propriétés anti-arthrosiques des eaux minérales et des boues thermales, a consisté, dans un premier temps, à étudier le passage transcutané de différents éléments *in vitro* chez l'homme. Cette étude préliminaire avait montré un passage préférentiel du strontium et du manganèse avec l'eau thermale de Jonzac et du cuivre et du zinc avec les boues thermales de Dax et de Rochefort. Ces résultats permettent de penser que le strontium, le manganèse, le cuivre

et le zinc accèdent aux tissus où ils s'accumulent progressivement et donc pourraient agir au niveau du cartilage.

La seconde étape, qui fait l'objet de cette demande, a pour objectif de vérifier si le strontium, le manganèse et leur association ont un rôle chondroprotecteur.

Bien que l'on ne connaisse toujours pas précisément les mécanismes, il a été montré que l'arthrose est le résultat d'un déséquilibre entre les phénomènes d'anabolisme et de catabolisme du cartilage articulaire, lié à un dysfonctionnement de la cellule constitutive du cartilage, le chondrocyte [Conrozier, 1998]. En effet, cette cellule est alors anormalement stimulée et dysrégulée et ses capacités de dégradation sont augmentées par rapport à celles observées dans un tissu sain. L'utilisation de cultures cellulaires de chondrocytes devient alors un modèle d'étude pertinent pour mieux connaître les modifications métaboliques survenant dans ce tissu.

Le plan d'étude proposé se décompose en 2 phases.

La première phase sera réalisée la première année et justifie le montant demandé. Elle permettra de valider le modèle de culture de chondrocytes choisi et de définir des marqueurs pertinents. Elle se décompose de la manière suivante :

- mise en culture de chondrocytes humains et amplification cellulaire,
- validation du modèle de culture cellulaire par étude de la redifférenciation cellulaire,
- étude des cytokines ou médiateurs impliqués dans la synthèse de la matrice extracellulaire et mise en évidence de la pertinence des biomarqueurs à étudier,
- étude de la cytotoxicité du strontium et du manganèse sur culture de chondrocytes normaux, afin de déduire des doses pharmacologiquement actives et d'évaluer l'action du strontium et du manganèse sur le métabolisme cartilagineux.

En fonction des résultats obtenus, cette étude sera poursuivie, dans une *deuxième phase*, sur chondrocytes ostéo-arthrosiques (ou chondrocytes sains exposés à des stimuli inflammatoires) et permettra de mesurer l'effet du strontium et du manganèse sur la balance synthèse/dégradation des constituants de la matrice cartilagineuse. Cette seconde phase sera entreprise en fonction des résultats obtenus lors de la première phase d'étude et fera l'objet d'une nouvelle demande de financement.

2. Justification de l'étude et hypothèse de l'activité des éléments minéraux (strontium et manganèse) des eaux minérales sur les cartilages

De par leur origine profonde, leur durée de séjour à température élevée au contact des roches et leur circuit hydrothermal souvent complexe, les eaux minérales contiennent de nombreux éléments traces d'origine naturelle dont certains, les oligo-éléments, se retrouvent dans les composants biologiques de l'organisme où ils jouent un rôle important. Les eaux des stations du Sud-Ouest (Charente-Maritime, Gironde, Landes et Pyrénées-Atlantiques) n'échappent pas à la règle et nombreuses sont les eaux minérales de cette région qui contiennent des oligo-éléments en quantité appréciable comme par exemple [Canellas et coll, 1992] :

- le manganèse dans les eaux de Rochefort-sur-Mer (200 Ng/l) et, dans une moindre mesure, dans les eaux de Saubusse, Jonzac, Cambo-les-Bains (autour de 20 Ng/l) ;
- le strontium, présent dans toutes les eaux du Sud-Ouest, en quantités variables : Jonzac et Rochefort-sur-Mer (9 mg/l), Cambo-les-Bains (4,5 mg/l), Eugénie-les-Bains (3,5 mg/l), Saubusse-les-Bains et Préchacq-les-Bains (2,5 mg/l), Dax (1,2 mg/l).

Les données du Laboratoire d'Hydrologie - Environnement confirment ces valeurs dans les captages actuellement en exploitation dans ces stations thermales.

Les boues thermales, constituées d'un substrat argileux et d'eau minérale, sont aussi susceptibles de céder des éléments traces, mais peu de données analytiques sont disponibles sur leurs concentrations [Counilh et coll, 1982].

En partant de l'hypothèse que les éléments traces des eaux minérales peuvent être actifs sur divers organes ou processus physiologiques, il est, au préalable, indispensable de mettre en évidence leur passage transcutané. Suivant cette logique, JJ Dubarry et C Tamarelle [1971 et 1972] ont démontré que des traceurs radioactifs passaient la barrière cutanée et en ont déduit que les éléments contenus dans les eaux minérales pouvaient aussi être absorbés par la peau.

Plus récemment, des travaux rapportent un passage transcutané, après application de boues sur des patients présentant des pathologies rhumatismales, du bore, du baryum, du fer, du zinc et du strontium, alors que les niveaux sériques d'aluminium, de cuivre, de cobalt, de nickel et de manganèse restent inchangés [Sukenic et coll, 1992].

Notre équipe a réalisé deux types d'études du passage transcutané : par applications répétées de boues thermales (Dax et Rochefort) et d'eau minérale (Jonzac). Ces études ont été réalisées *in vitro* chez l'homme en utilisant des cellules de diffusion inspirées du modèle de Franz. Ces cellules comportent deux compartiments, un compartiment supérieur où est placé le produit à tester, maintenu à la température des soins thermaux, et un compartiment inférieur, dit receveur, maintenu à la température de la peau et qui contient du plasma humain. À l'interface de ces deux compartiments est introduit un prélèvement de peau humaine fraîche et entière (derme et épiderme) provenant de plastie abdominale. Les applications de boues ou d'eaux sont répétées 10 fois, entrecoupées d'une phase de repos d'une durée équivalente. Le passage transcutané est mesuré par dosage spectrométrique d'absorption ou d'émission atomiques des éléments traces directement dans le plasma de recueil.

Les études sur les boues thermales de Dax et de Rochefort ont mis en évidence, dans nos conditions expérimentales, le passage transcutané préférentiel du zinc et du cuivre sans pour autant démontrer celui du fer [Toussaint et coll, 1995 ; Ohayon-Courtès et coll, 1995].

Les études faites sur l'eau minérale de Jonzac, dans nos conditions expérimentales, ne révèlent aucune variation en fer, sodium, potassium, chlorure et calcium, quelque soit le temps d'application, alors que les concentrations en manganèse et en strontium sont significativement augmentées. Il existe donc pour ces deux éléments, un passage trans-

cutané *in vitro* chez l'homme [Toussaint C, Ohayon-Courtès C, Nguyen Ba C. Forage Beauregard, Jonzac (17) : étude du passage transcutané des éléments-traces. Rapport scientifique d'étude réalisée à la demande de la Mairie de Jonzac, 2001].

Du fait de leur affinité pour l'os et le cartilage, ces deux éléments pourraient concourir à l'effet des eaux minérales dans le traitement de l'arthrose.

Le strontium est un cation bivalent dont l'affinité pour l'os est connue de longue date. On estime que le strontium se substitue à un ion calcium sur dix au sein du cristal osseux. La mise en évidence d'une action originale du strontium sur le remodelage osseux a justifié la réalisation d'études cliniques, afin d'évaluer l'effet de cet agent pharmacologique dans l'ostéoporose [étude SOTI : Thomas, 2003].

Une étude ancienne, effectuée sur 36 patients, a mis en évidence un effet bénéfique du strontium sur le soulagement de la douleur osseuse [McCaslin et coll, 1959]. Des études, plus récentes, ont confirmé le rôle possible du strontium, administré par voie orale, dans l'amélioration de la douleur et la densité minérale de l'os chez l'homme [Skoryna et coll, 1981 ; Meunier et coll, 2002].

In vitro, l'hypothèse de l'effet bénéfique du strontium sur la dégradation du cartilage dans l'arthrose a été formulée. En effet, il a été montré que le strontium stimule la production de la matrice extracellulaire par le chondrocyte, par une production significative de protéoglycannes [Henrotin et al, 1985, 2001 ; Reinholt et al, 1985].

Le manganèse est un élément essentiel ; il joue un rôle de premier plan dans la constitution d'enzymes et de métalloenzymes. On a souligné son rôle dans le métabolisme des carbohydrates, des lipides et des stérols et dans la phosphorylation oxydative. Le manganèse entre dans le cycle de fabrication et de conservation des os [Missy et coll, 2000]. En effet, ce sont les os qui en retiennent le plus, soit environ 25% du total corporel. Il a été montré que l'association de la glucosamine et du manganèse permet d'optimiser la production des glycosaminoglycannes, et donc des protéoglycannes, un des constituants principaux du cartilage articulaire [Das et Hammad, 2000]. Des études *in vivo* confirment le rôle d'inhibiteur dans la perte de densité osseuse observée chez le rat [Rico et coll, 2000]. D'autre part, le manganèse augmente l'activité de la superoxyde dismutase à manganèse qui intervient dans les mécanismes de protection mettant en jeu la production de radicaux oxygénés. On peut considérer la manganèse-SOD comme une protéine de lutte contre l'inflammation. Mais très peu d'études de l'effet du manganèse sont disponibles sur culture cellulaire.

La mise en évidence d'un passage transcutané d'éléments traces spécifiques justifie l'utilité des essais expérimentaux complémentaires. Pour notre part, nous proposons des études *in vitro* sur cultures cellulaires. Par ailleurs, le passage transcutané étant préférentiel, il semble plus judicieux de tester des solutions simples des éléments intéressants plutôt que l'eau minérale elle-même dont la majorité de la minéralisation ne franchit pas la barrière cutanée. De plus, la complexité de la composition de l'eau minérale ne permettrait pas d'imputer les effets observés à une espèce chimique en particulier.

3. Justification du modèle proposé

Le cartilage est un tissu conjonctif avasculaire dont le rôle est d'assurer le glissement entre les surfaces articulaires et de supporter des charges compressives importantes. Le cartilage articulaire contient un seul type de cellules hautement spécialisées, les chondrocytes, incluses dans une matrice extracellulaire dense composée principalement de fibres de collagène de type II, IX et XI et de protéoglycannes sulfates. Les chondrocytes sont non seulement capables de produire la matrice extracellulaire, mais également les enzymes capables de la détruire [Chevallier et coll, 2005]. Le chondrocyte est donc capable de modifier l'équilibre synthèse/dégradation de la matrice extra-cellulaire du cartilage articulaire par production de cytokines et de facteurs de croissance qui vont réguler son propre métabolisme.

Dans le cas de l'arthrose, les chondrocytes peuvent produire des cytokines pro-inflammatoires provoquant la destruction du cartilage par augmentation de la synthèse et de l'activité, notamment :

- des métalloprotéinases (stromélysine, gélatinase, collagénase),
- des hyaluronidases,
- et d'une ou des agrécannase(s).

Ces enzymes, sécrétées par le chondrocyte, sous formes inactives dans la matrice, vont avoir une activité excessive liée à une augmentation de leur synthèse et à un défaut de leur inhibition par les Tissue Inhibitors of Metalloproteases (TIMPs). De ce fait, les propriétés mécaniques du cartilage se détériorent, ce qui peut expliquer la dégénérescence arthrosique [Goldring, 2000 ; Wu et coll, 2002].

Ainsi, on a pu montrer que les chondrocytes arthrosiques produisent des protéoglycannes spécifiques, des protéines normalement peu exprimées (fibronectine, collagènes mineurs) ainsi que de grandes quantités de métalloprotéases dont les principales sont les collagénases 1 et 3 et les protéoglycannases. Ces enzymes responsables de la dégradation du réseau de collagène seraient responsables d'une hyperhydratation et d'un ramollissement du cartilage [Christgau et coll, 2004 ; Vignon, 2000].

La culture de cellules apporte les moyens essentiels pour l'étude de la physiologie cellulaire puisqu'elle permet de travailler sur des cellules isolées, débarrassées des effets locaux ou systémiques de l'organisme [L'Azou et coll, 1994, 2003]. La culture de chondrocytes articulaires permettra d'étudier la régulation de l'expression des protéines et de mettre en évidence directement l'action des facteurs de croissance et de redifférenciation.

L'objectif principal est d'étudier, dans un premier temps, les mécanismes impliqués dans la dégradation, afin d'étudier la réponse biologique du chondrocyte en terme de quantité de protéines matricielles néo-synthétisées. À partir de ces résultats, il nous sera possible d'étudier l'effet des éléments minéraux (strontium et manganèse) sur les processus de dégradation des articulations.

La mise en jeu des médiateurs et l'équilibre fonctionnel entre les médiateurs qui stimulent la dégradation et ceux qui stimulent la synthèse pourront ensuite être évalués en présence de ces éléments traces contenus dans les eaux minérales.

Notre approche expérimentale permettra, dans une deuxième phase, de mettre en évidence un éventuel effet chondroprotecteur des éléments des eaux minérales, chez l'homme, *in vitro*, ce qui apparaît comme le pendant indispensable des études cliniques pour une évaluation rapide dans le domaine du thermalisme en rhumatologie.

4. Moyens

4. 1. La culture cellulaire de chondrocytes sains

La culture cellulaire est censée répondre à deux exigences majeures : la production de cellules par prolifération et la préservation de fonctions spécialisées.

Le chondrocyte en culture présente une forme polygonale, exprime du collagène de type II (dans 80% des cellules), et montre une absence ou quasi-absence d'expression de collagène I et III. Cependant en culture monocouche, le chondrocyte a un phénotype instable. Dans un premier temps, il sera nécessaire de valider notre modèle de culture cellulaire et de vérifier la conservation du phénotype chondrocytaire pendant la période de culture.

Les modèles de culture sur plastique ont l'inconvénient majeur de ne pas permettre, à ce jour, de conserver les chondrocytes dans un état différencié stable, tout en permettant, cependant, une multiplication importante des cellules [Benya et coll, 1978, 1986]. Cette multiplication s'accompagne d'une production de collagène de type I de plus en plus importante ainsi que d'une diminution de la production du collagène de type II caractéristique du cartilage. À l'inverse, la culture en gel d'agarose ou de collagène de type I ou sur billes d'alginate permet aux chondrocytes de conserver un phénotype articulaire, bien que ne permettant pas la multiplication des cellules.

Notre approche méthodologique propose la multiplication des chondrocytes en monocouche avec perte du phénotype, puis restauration du phénotype dédifférencié par ajout de facteurs spécifiques. Les cellules seront obtenues à partir de chondrocytes articulaires de genou issus de femmes et amplifiés en culture monocouche. Ces cellules seront redifférenciées grâce à l'utilisation de milieux de culture spécifiques contenant des facteurs de croissance. Cette redifférenciation devra se traduire par une inhibition des synthèses des collagènes de type I, III et par la production de collagène, notamment de type II, et de protéoglycane agrécanne [Chambers et coll, 2002].

4.2. Identification des paramètres physiologiques des chondrocytes

Pour évaluer les mécanismes d'action du strontium et du manganèse, il sera indispensable de disposer au préalable de marqueurs biologiques spécifiques. Plusieurs molécules peuvent être proposées comme par exemple des composants matriciels (et/ou leurs produits de dégradation), des cytokines et des protéases (notamment les métalloprotéases matricielles -MMP- et leurs inhibiteurs -TIMPs).

Le cartilage normal exprime de l'IGF et les isoformes majeures du TGFP. Leurs effets principaux sont de stimuler la prolifération tissulaire, d'assurer la synthèse des protéo-

glycannes et du collagène II. D'autres cytokines comme les BMPs (bone morphogenetic proteins) ont été identifiées récemment dans le cartilage de tissus normaux. À l'inverse, les cytokines comme l'IL-1 et le TNF, qui stimulent la dégradation du cartilage, absents dans le tissu normal, sont exprimés dans le cartilage arthrosique [Vignon, 2000 ; Chevallier, 2005]. Ces facteurs de croissance sont d'importants régulateurs de la physiologie du cartilage (différenciation, migration, division, synthèse ou dégradation de la matrice).

4.3. Dosages du strontium et du manganèse

Les dosages de strontium et de manganèse (ainsi que d'autres éléments-traces) seront effectués, dans les milieux de culture, par spectrométrie d'émission atomique. Il sera indispensable, avant d'envisager la supplémentation des milieux par ces deux éléments, de mesurer leur niveau basal. En effet, la composition des milieux de culture, de croissance et de redifférenciation n'est pas connue avec précision. Dans la mesure du possible, selon la densité cellulaire obtenue et la sensibilité, il sera intéressant d'évaluer la quantité de strontium et de manganèse dans le contenu intracellulaire.

5. Déroulement de l'étude

5.1. Mise en culture de chondrocytes humains, amplification cellulaire

Les cellules seront commandées auprès d'un fournisseur de cellules (PromoCell ou Cambrex). Nous avons choisi de travailler sur des chondrocytes humains normaux livrés en phase proliférative (500.000 cellules) et de les amplifier en monocouche dans un milieu de culture spécifique et adapté. À confluence et, selon les études programmées, les cellules seront redistribuées après repiquage dans des flasques ou boîtes de culture de format variable ou directement placées dans des plaques 96 puits pour les études de cytotoxicité ou sur plaques ELISA.

Le milieu de culture utilisé est un milieu complexe, spécifiquement mis au point pour la culture des chondrocytes (Chondrocyte Growth Medium), contenant des facteurs de croissance essentiels. Ce milieu est changé toutes les semaines pendant la durée de l'étude.

Un traitement par un agent inducteur (TGF β ou l'utilisation d'un milieu de redifférenciation proposé par le fournisseur (Chondrocyte differentiation medium) seront réalisés sur les chondrocytes normaux afin de vérifier la modulation du phénotype.

Matériel et fournitures nécessaires : cellules et milieux de culture cellulaire : Cellules NHAC-Kn, milieux de croissance, milieu de redifférenciation. Consommables : Boîtes de culture, pipettes, cônes, tubes eppendorf, tubes stériles. Équipement demandé : Système photographique numérique (Digidoc) adaptable sur illuminateur et microscope inversé (Olympus IT2).

5.2. Validation du modèle de culture cellulaire par étude de la redifférenciation cellulaire

L'évaluation du caractère différencié du chondrocyte sera réalisée en utilisant des méthodes, dans un premier temps qualitatives, par immunocytochimie. Celles-ci reposent sur la mise en évidence, par immunofluorescence, sur lames de verre, de l'expres-

sion des constituants majoritaires synthétisés par les chondrocytes, les collagènes (notamment collagène II). Il sera important de montrer que la culture ne synthétise pas de collagène de type I, synthèse signant la présence d'une population dédifférenciée de type fibroblastique.

Les études quantitatives des collagènes et le rapport collagène I/II seront obtenus par des tests ELISA en utilisant des plaques recouvertes par les anticorps spécifiques. La synthèse de collagène de type II et l'absence de collagène de type I donneront une bonne indication pour affirmer que les chondrocytes ont un phénotype articulaire normal.

L'expression des protéoglycannes sera quantifiée par spectrométrie sur plaque (96 ou 24 puits selon leur sensibilité). Après lavage et fixation, les cellules seront réhydratées et colorées au bleu d'alcan. Le bleu d'alcan est un colorant basique qui se fixe spécifiquement sur les groupements sulfates des protéoglycannes synthétisés. La réaction sera révélée par addition de guanidinium/HCl. L'absorbance sera lue à 595 nm. Le dosage des protéoglycannes sera effectué aussi bien sur lysat cellulaire que dans le milieu de culture. Les résultats seront alors exprimés en μg de glycosaminoglycannes relargués après dosage des protéines totales par test Biorad. Cette étude permettra d'évaluer le taux basal de protéoglycannes dans les cellules de chondrocytes normaux et servira de référence dans nos conditions expérimentales.

Consommables : Plaques 96 puits, plaques 24 puits, lames pour immunofluorescence Labteck, Réactifs : solution de bleu d'alcan, kit de dosage des protéines Biorad, guanidiniumHCl, collagène I, collagène II, facteur de croissance TGF β .

Immunofluorescence : Anticorps collagène I, anticorps collagène II, anti-anticorps fluorescents.

5.3. Étude des cytokines ou médiateurs impliqués dans la synthèse de la matrice extracellulaire et mise en évidence de la pertinence de biomarqueurs à étudier

Afin d'étudier les facteurs participant à l'équilibre de la balance synthèse/dégradation, il sera nécessaire d'exposer les cellules, d'une part à des facteurs anaboliques (comme par exemple le TGF β et, d'autre part, à des facteurs cataboliques (comme par exemple IL-1 α). Ainsi, il sera proposé de doser des métalloprotéases spécifiques comme MMP1 et MMP3 (stromelysine) dans ces modèles expérimentaux. Un dosage ELISA commercialisé permet de quantifier les taux de MMPs sécrétées (formes active et inactive).

Réactifs : Facteur IL-1,6, facteur de croissance TGF β ,

Test ELISA : Plaque MMP1 ou MMP3 ou TIMPs.

5.4. Étude de la cytotoxicité du strontium et du manganèse sur culture de chondrocytes normaux

Les analyses de cytotoxicité seront effectuées dans un premier temps, sur cellules dédifférenciées à fort potentiel de prolifération. Les éléments minéraux seront mis au contact de ces cellules pendant des temps relativement courts. De par l'abondance, dans les chondrocytes, d'organites lysosomiaux, nous avons choisi comme test pour évaluer la

cytotoxicité, le test colorimétrique du rouge neutre. Cette méthode, très sensible, utilise un colorant supravital spécifique des lysosomes, qui pénètre uniquement dans les cellules vivantes, dont la membrane est intègre. La quantité de colorant incorporé dans les cellules est donc proportionnelle au nombre de cellules vivantes.

Ce test sera nécessaire pour définir la durée d'exposition et les concentrations de strontium et de manganèse maximales pour lesquelles aucune mortalité cellulaire n'est observée, ainsi que les concentrations inhibitrices 50 (CI50), concentrations pour lesquelles le nombre de cellules vivantes présentes dans les puits est égale à 50% par rapport aux puits témoins.

Les cellules seront comptées etensemencées dans des plaques 96 puits. À subconfluence, les cellules seront mises en contact de différentes concentrations de strontium et de manganèse. Les cellules, après incubation avec une solution de rouge neutre, seront lavées (solution formol/calcium) puis lysées (solution acide acétique/éthanol). L'intensité de la coloration, proportionnelle au nombre de cellules vivantes, sera mesurée par spectrophotométrie. Les résultats seront exprimés en pourcentage de cellules mortes par rapport à la moyenne des puits témoins.

Les produits utilisés (strontium et manganèse) seront achetés directement en solutions étalonnées, puis dilués directement dans le milieu de culture adapté au type cellulaire.

Consommables plastiques : plaques 96 puits, cônes, pipettes, riptips, embouts pour distributeur répétitif,

Réactifs : Étalon strontium, Étalon manganèse, solution rouge neutre, solution de révélation (Acide acétique/éthanol, formol/calcium).

5.5. Évaluation de l'action du strontium et du manganèse aux doses physiologiquement actives sur le métabolisme cartilagineux.

Il sera important de comparer les résultats obtenus lors des études de cytotoxicité à ceux observés dans les études préliminaires du passage transcutané, pour exposer les chondrocytes normaux à des doses physiologiques susceptibles d'être retrouvées chez l'homme lors des traitements thermaux.

L'action du strontium et du manganèse sera ainsi étudiée :

- par l'expression des marqueurs de redifférenciation, tels que définis par la validation (paragraphe 5.2),
- et par les modifications induites des marqueurs pertinents, précédemment définis (paragraphe 5.3).

Les techniques et le matériel mis en oeuvre dans cette étape du projet seront identiques à ceux exposés précédemment.

6. Conclusion

Cette étude réalisée *in vitro* sur chondrocytes permettra :

- de disposer d'un modèle d'étude rapide des éléments minéraux contenus dans les produits thermaux,

- d'étudier la production locale des cytokines impliquées dans l'équilibre destruction/réparation du cartilage,
- de tester directement l'effet d'éléments minéraux sur la modulation de ces cytokines.

Selon les résultats de cette étude, des essais devront être repris sur un modèle de culture de chondrocytes traités par l'interleukine 1 (IL-1), médiateur majeur dans le processus de destruction du cartilage. Ce modèle est reconnu pour mimer in vitro le déséquilibre de la balance entre chondroformation et chondrorésorption observé in vivo dans les cartilages de sujets arthrosiques [Henrotin et al, 1985]. L'objectif principal de cette deuxième étude sera d'étudier si les éléments minéraux peuvent s'opposer aux effets de différentes métalloprotéases ou de cytokines pro-inflammatoires, ou directement stimuler les facteurs de croissance.

7. Rapports et Publications

Un rapport confidentiel, reprenant l'ensemble des résultats obtenus, sera rédigé et remis à l'Afreth, à la fin de l'étude, soit 1 an après l'attribution du financement.

Selon les résultats, une publication scientifique sera proposée à diverses revues, comme par exemple ; *Journal of Orthopaedic Research* (impact factor 2,167), *Rheumatology International* (impact factor 1,337).

Projet de recherche Afreth 2005/14

Évaluation de l'efficacité de la cure thermale dans la prévention du syndrome post-thrombotique après thrombose veineuse profonde des membres inférieurs

Investigateur coordonnateur : Dr François Poirault

Coordonnateur scientifique : Pr Jean Luc Bosson

Inserm, Université de Grenoble

Résumé

Objectif principal : l'objectif de ce projet est de démontrer avec une méthodologie rigoureuse qu'une prise en charge dans un établissement de cure thermale permet de réduire le risque de survenue d'un syndrome post-thrombotique.

Objectifs secondaires :

- évaluation clinique par l'interrogatoire des symptômes d'insuffisance veineuse (score EVA de gêne fonctionnelle...) évaluée à 1 an et 2 ans lors de la consultation en médecine vasculaire puis par questionnaire téléphonique à 3 ans,
- récurrence de maladie thrombo-embolique à 3 ans,
- nombre d'hospitalisations dans les 3 ans.

Méthodologie : Essai thérapeutique en groupes parallèles, contrôlé (versus placebo), randomisé, en double aveugle.

Nombre total de sujets : 300.

Critères d'inclusion principaux :

- 1^{er} épisode de TVP unilatéral authentifié par écho-doppler veineux, de topographie proximale et/ou distale (avec atteinte du tronc tibio-péronier ou des 2 axes jambiers),
- ayant bénéficié d'un traitement anticoagulant curatif d'au moins 3 mois,
- présentant un œdème et/ou une douleur spontanée avec gêne fonctionnelle à la période de l'inclusion.

Durée totale de l'étude : 3 ans et 9 mois.

Durée de l'étude par sujet : 2 ans pour le groupe A (Cure immédiate), 3 ans pour le groupe B (Cure différée).

Critères de jugement : présence à 1 an d'un syndrome post-thrombotique sévère.

Critères de sécurité : recueil clinique des événements indésirables.

1. Justification de l'étude

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est une pathologie fréquente dont l'incidence est estimée entre 5 et 20 cas pour 10000 habitants/an en population générale

[1]. Ce qui représente environ 150 à 300.000 nouveaux cas par an en France. Le risque immédiat est l'embolie pulmonaire potentiellement mortelle ce qui justifie les nombreux travaux de recherche clinique de ces dernières années. Ces études ont permis de nombreux progrès dans la prise en charge immédiate aussi bien diagnostiques que thérapeutiques. Ces progrès expliquent la réduction importante du nombre de décès par embolie pulmonaire au cours des vingt dernières années observés aux États-Unis [2]. Malgré cela, la MTEV reste un problème majeur de santé publique et la réduction de mortalité liée à la MTEV figure parmi les objectifs définis dans la loi relative à la politique de Santé Publique d'août 2004 [3]. À plus long terme, le syndrome post-thrombotique est à l'origine d'une pathologie invalidante et consommatrice de soins. La fréquence du syndrome post-thrombotique est estimée entre 25 et 60 % à moyen terme (1 ou 2 ans), selon les études et surtout les critères de jugement cliniques ou par explorations vasculaires [4-6]. On sait que la contention élastique [5,6] et une mobilisation précoce [7] sont des éléments thérapeutiques réduisant le risque de syndrome post-thrombotique qui à l'inverse ne semble pas lié ni à la durée ni à l'intensité du traitement anticoagulant [8]. La rééducation n'a jamais été validée dans cette indication par des études méthodologiquement correctes.

L'indication thrombose veineuse profonde en dehors de la phase aiguë est reconnue pour une dizaine de stations thermales en France sans que le bénéfice spécifique ou global de ces cures soit clairement et scientifiquement démontré. L'hémodynamique vasculaire, et singulièrement le retour veineux des membres inférieurs, sont régis par les règles de la physique. C'est ainsi que l'importance de la pompe veineuse du mollet et de la pression hydrostatique dans la physiopathologie du syndrome post-thrombotique rendent naturels le recours aux techniques de balnéothérapie dans la prévention de cette pathologie chez les patients ayant présenté une thrombose veineuse profonde sévère (proximale et obstructive) des membres inférieurs.

Les techniques thermales veineuses ont donc des cibles physiopathologiques bien définies, et les effets hémodynamiques et microcirculatoires de certaines d'entre elles ont été démontrés [9,10]. Le degré de satisfaction élevé des patients qui, chaque année en France, bénéficient d'une cure thermale phlébologique témoigne indirectement des bienfaits qu'ils ressentent, et dans ces indications phlébologiques, la prévention du syndrome post-thrombotique est l'une de celles qui sont les mieux reconnues par le corps médical [11]. Pour autant, il n'y a pas eu de validation véritable de cette indication selon une méthodologie répondant aux canons de la médecine moderne.

2. Objectif(s) et critères de jugement

2.1. Objectif principal

L'objectif de ce projet est de démontrer avec une méthodologie rigoureuse qu'une prise en charge dans un établissement de cure thermale permet de réduire le risque de survenue d'un syndrome post-thrombotique.

2.2. Critères de jugement

2.2.1. Critère de jugement principal

Il s'agit de la présence à 1 an d'un syndrome post-thrombotique sévère défini par la clinique avec soit l'apparition d'un stade C5 ou 6 de la CEAP, soit un score validé et utilisé par Prandoni dans son dernier essai thérapeutique sur la prévention du syndrome post-thrombotique par la contention élastique [6]. Ce score associe l'évaluation de 5 symptômes au niveau de la jambe atteinte (douleur, crampes, lourdeur, prurit, et paresthésie) et 6 signes objectifs (œdème pré-tibial, induration cutanée, hyperpigmentation, nouvelle ectasie veineuse, rougeur et douleur provoquée à la compression du mollet). Chaque item est coté de 0 à 3 par référence à la jambe controlatérale sans thrombose. En l'absence d'ulcère cutané, les patients seront considérés comme ayant un syndrome post-thrombotique sévère si ce score est supérieur ou égal à 15.

2.2.2. Critères de jugements secondaires

- Comparaison de moyenne à 1 an et 2 ans du score d'évaluation du syndrome post-thrombotique (en cas d'ulcère, la note maximale sera affectée).
- Évaluation de la qualité de vie par l'échelle CIVIQ qui est spécifique de l'insuffisance veineuse [16]. Cette auto-évaluation sera réalisée à l'inclusion, un an et deux ans, ainsi qu'en début et fin de cure thermale.
- Intensité moyenne des symptômes d'insuffisance veineuse chronique mesurés par auto-évaluation hebdomadaire répétée par les patients pendant 48 semaines (mesures récupérées, par enveloppe pré-timbrée, à chaque trimestre, avec relance par l'attaché de recherche clinique).
- L'évaluation par écho-doppler à la recherche d'un reflux veineux profond (fémorale commune, fémorale superficielle, veine poplitée, axes jambiers ou superficiel (grande et petite saphène, veines perforantes) selon la méthodologie décrite par Labropoulos. Un reflux sera retenu s'il est supérieur à 1 seconde ou à une demie-seconde selon la topographie veineuse [12,13].
- L'évaluation par écho-doppler de la persistance de thrombus résiduel (facteur de risque de récurrence thrombotique [14]) selon une méthodologie publiée en 1998 et utilisée depuis dans plusieurs études gérées par le Centre d'investigation clinique (CIC) de Grenoble [15].
- Étude de la corrélation entre évolution clinique et évolution en écho-doppler des séquelles veineuses.
- Suivi téléphonique à trois ans avec recueil de l'apparition d'ulcère de jambe, de récurrence de maladie thrombo-embolique, d'accident hémorragique majeur et nombre d'hospitalisations.
- Les traitements anticoagulants et la contention élastique seront recueillis à chaque consultation (inclusion, un an et deux ans avec le médecin vasculaire et en début et fin de cure par le médecin thermal).

3. Plan expérimental

3.1. Type d'étude

- Étude thérapeutique multicentrique,
- Essai comparatif en simple aveugle (évaluation par le médecin vasculaire à 1 an et 2 ans),
- Essai randomisé en groupe parallèle.

3.2. Organisation générale de l'étude et schéma

3.2.1. Tableau du schéma expérimental

Tirage au sort	J0	3 mois	12 mois	15 mois	24 mois	36 mois
Groupe 1 : cure immédiate	a + b	cure a	a + b		a + b	c
Groupe 2 : cure différée	a + b		a + b	cure a	a + b	c

a : score CIVIQ

b : écho-doppler

c : suivi téléphonique

3.2.2. Tableau synoptique de la chronologie des visites et des examens

	Inclusion	Début cure	Fin cure	Visite 1 an	Visite 2 ans
Critères d'inclusion/exclusion	✓				
Signature consentement	✓				
Évaluation clinique	✓	✓	✓	✓	✓
Echo-doppler	✓			✓	✓
Score syndrome post-thrombotique	✓			✓	✓
Traitement en cours	✓	✓	✓	✓	✓
Questionnaire qualité de vie CIVIQ	✓	✓	✓	✓	✓

4. Caractéristiques des sujets

4.1. Calcul du nombre de sujets

Pour démontrer une réduction de la fréquence du syndrome post-thrombotique tel qu'il est défini dans le critère principal (évaluation à 1 an post-inclusion) passant de 35 % des patients avec syndrome post-thrombotique dans le groupe placebo à 20 % dans le groupe cure thermique, pour un risque alpha de première espèce classique de 5 % et une puissance de 80 % il est nécessaire d'inclure 136 patients par groupe. Pour prendre en compte le risque de perdu de vue et/ou de patients inévaluables, on prévoit donc d'inclure 150 patients par groupe soit 300 patients au total.

4.2. Source de recrutement des sujets

Près de 10.000 patients sont vus en consultation d'explorations fonctionnelles vasculaires au CHU par an, sensiblement le même nombre dans les 15 à 20 cabinets libéraux de médecine vasculaire pressentis pour participer à l'étude (accord de principe des 2 ARMV) soit 15 à 20.000 patients/an.

4.3. Critères d'inclusion

Seront proposés pour l'étude les sujets répondant à chacun des critères suivants :

- patient des deux sexes de plus de 18 ans présentant une indication phlébologique de cure thermale avec : un premier épisode de thrombose veineuse profonde authentifié par un échodoppler veineux unilatéral de topographie proximale et/ou distale avec atteinte du tronc tibio-péronier ou des deux axes jambiers (veines tibiales postérieures ET veines péronières),
- ayant bénéficié d'un traitement anticoagulant curatif d'au moins trois mois,
- présentant un œdème (+ 2 cm à la cuisse ou au mollet) et / ou une douleur spontanée avec gêne fonctionnelle (jambe lourde) à la période d'inclusion,
- disponible pour participer à une cure thermale de 18 jours et un suivi de 36 mois,
- volontaire pour participer à l'étude, ayant signé le formulaire de consentement après information adéquate et remise de la note d'information,
- personne affiliée à la Sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

4.4. Critères de non-inclusion

Ne pourront pas être inclus les sujets répondant à au moins un des critères suivants :

- une thrombose distale isolée (un seul axe jambier),
- une thrombose asymptomatique,
- une maladie thrombo-embolique récidivante,
- une insuffisance veineuse connue au stade de lésions cutanées (avec ou sans ulcération) classe C4 ou C5 ou C6 de la CEAP,
- refus du consentement,
- refus de la cure thermale,
- contre-indication au thermalisme (cancer évolutif, troubles psychiatriques, immunodépression avérée).

5. Variables mesurées et méthodes de mesure

5.1. Paramètres cliniques

5.2. Paramètres para-cliniques

6. Traitement ou procédures comparées

6.1. Traitements

Les soins en cure thermale devront faire l'objet d'un consensus entre les différentes stations impliquées.

Les traitements associés anticoagulant, contention et rééducation feront l'objet de recommandations également standardisées, mais seront laissées à l'appréciation de chaque investigateur, le médecin vasculaire et le médecin de cure restant libres de leurs choix thérapeutiques. Un processus d'éducation des patients devra également être proposé en cours de cure thermale.

6.2. Méthode d'allocation aléatoire (randomisation)

Elle sera centralisée avec stratification sur la topographie de la thrombose (proximale ou non) et selon le centre de cure thermale choisi par le patient et son médecin. Le tirage au sort porte simplement sur la séquence thérapeutique : le groupe A bénéficie d'une cure thermale dans la première année suivant le diagnostic de TVP et d'une prise en charge conventionnelle la deuxième année ; le groupe B bénéficie d'une prise en charge conventionnelle la première année après le diagnostic de TVP puis d'une cure thermale la deuxième année. Ainsi chaque patient bénéficiera d'une cure thermale (meilleure acceptabilité de l'étude aussi bien pour le patient que pour le médecin) mais décalée dans le temps. Le suivi à un an (critère de jugement principal) permettra bien de comparer deux groupes randomisés avec ou sans cure thermale. Le suivi téléphonique permettra d'évaluer la rémanence de l'effet thermal (groupe A et B à trois ans) et le bénéfice d'une cure "tardive" par rapport à une cure "précoce" (évaluation à 2 ans post-cure pour le groupe B versus groupe A).

Pour permettre au médecin vasculaire de rester en simple aveugle, la randomisation sera faite après la consultation d'inclusion, directement par le malade qui appellera un numéro vert (CIC Grenoble). Lors de cet appel et dans le formulaire d'information patient on rappellera au patient qu'il ne doit pas parler de sa cure lors des visites à un et deux ans chez son médecin vasculaire. Cette approche a été utilisée avec succès dans le cadre d'une étude monocentrique en station thermale (en cours de publication).

6.3. Déroulement pratique de l'étude

L'inclusion se fait par le médecin vasculaire lors d'une consultation entre 1 et 6 mois après le diagnostic de TVP. Le médecin vasculaire fait l'évaluation initiale clinique plus écho-doppler, renseigne le cahier d'observation électronique et envoie un fax d'inclusion au CIC. Après l'inclusion la randomisation est assurée par le CIC de Grenoble. La cure est programmée en fonction du tirage au sort. Le médecin thermal assure les soins et l'éducation, renseigne le cahier d'observation (évaluation clinique avant et après cure, respect du protocole de soins.....). Le médecin vasculaire revoit son patient à un an et deux ans pour le bilan clinique plus écho-doppler. Il serait nécessaire de pouvoir compter sur la collaboration d'au moins 100 médecins vasculaires libéraux ou hospitaliers pour espérer recruter 300 patients. Pour que la cure puisse être organisée dans les trois mois au plus tard après l'inclusion, la période d'inclusion sera fixée de janvier à septembre. Les honoraires des médecins investigateurs seront versés par le promoteur sur présentation d'une note d'honoraire après validation par le CIC.

6.4. Traitements associés interdits

6.5. Procédure de levée d'aveugle

7. Données techniques sur les cures thermales

Douze des 104 stations thermales françaises sont conventionnées pour la prise en charge de la phlébologie.

Elles sont toutes habilitées pour une deuxième orientation thérapeutique (rhumatologie en général), et parfois pour une troisième orientation. Ainsi, un curiste peut y suivre une cure de 18 jours simple handicap ou double handicap.

Dans ce dernier cas, l'orientation majeure (1^{er} handicap) détermine la gamme des soins. Par exemple, il est possible de bénéficier dans certaines stations d'une cure Phlébologie + Rhumatologie (qui n'est pas identique à une cure Rhumatologie + Phlébologie).

Le médecin prescripteur de la cure thermale décide du choix de l'orientation, et de l'opportunité ou non d'y associer une orientation secondaire. Il porte cette précision sur le formulaire de demande de prise en charge de la cure thermale.

8. Recueil et gestion des données

8.1. Recueil des données

Le recueil des données se fera par l'intermédiaire d'un cahier d'observation électronique ce qui permet un contrôle qualité des données en temps réel (contrôle à la saisie plus contrôle immédiat par l'attaché de recherche clinique avec demandes de correction rapides).

Le cahier d'observation électronique permet également un suivi très précis des inclusions et donc un pilotage fin de l'étude (relance des centres adaptée). La faisabilité de ce type d'approche en médecine vasculaire est démontrée par le succès de l'étude Optimev à laquelle participent près de 400 médecins vasculaires ayant inclus (étude épidémiologique simple) plus de 4000 patients en 6 mois avec un taux de bordereaux en erreur inférieur à 5 %. L'accès au cahier d'observation électronique se fera par l'intermédiaire d'un site web contenant également tous les documents de l'étude sur le modèle du site Optimev (<http://www.optimev.net>).

Par son accord de participation, l'investigateur s'engage au strict respect du protocole expérimental, des *Bonnes Pratiques Cliniques* et de la législation en vigueur. Il se porte garant de l'authenticité des données recueillies dans le cadre de l'étude et accepte les dispositions légales autorisant le promoteur de l'étude à mettre en place un contrôle de la qualité. L'analyse statistique ne sera effectuée qu'après vérification de la saisie et de la cohérence des données. Les données seront archivées par le coordonnateur.

8.2. Monitoring des données

Un monitoring des données sera effectué sur une partie des données par un attaché de recherche clinique (ARC) du CIC de Grenoble. L'ensemble des consentements sera

vérifié ainsi que les critères d'inclusion/non inclusion et les événements indésirables. Un compte-rendu de monitoring sera rédigé par l'ARC et conservé dans le dossier d'étude.

9. Analyse statistique des paramètres mesurés

9.1. Stratégie d'analyse des données

L'analyse se fera en intention de traiter et per protocole. L'analyse du critère principal sera effectuée par un test exact de Fisher. L'analyse des critères secondaires sera effectuée avec la méthodologie des essais en cross over pour l'évolution du score de "Prandoni" à 1 an et deux ans. L'évolution des scores de qualité de vie et de l'auto-évaluation de la gêne fonctionnelle se fera par analyse de variance pour mesures répétées avec un facteur traitement en prenant en compte la période avant cure, l'immédiat post-cure (comparaison avant, après cure) et la période post-cure. À un an, tous les paramètres quantitatifs (qualité de vie) ou qualitatifs (prévalence de reflux ou thrombus résiduel en écho-doppler...) seront testés par une simple comparaison de moyenne ou de pourcentage entre les deux groupes avec ou sans cure (après vérifications des conditions de validité des tests). Tous les tests statistiques se feront au seuil usuel $\alpha = 0,05$. L'évaluation de la prévalence de syndrome post-thrombotique sera présentée avec un intervalle de confiance à 95 % selon les tables de la loi binomiale.

9.2. Lieu d'analyse des données et logiciels utilisés

La gestion des données, l'analyse statistique et l'archivage de la base de données (après procédure de gel de base) se fera sous la responsabilité du statisticien du Centre d'investigation clinique du CHU de Grenoble. L'analyse statistique se fera avec le logiciel STATA version 9 (StataCorp LP 4905 Lakeway Drive College Station, Texas 77845 USA).

10. Effets indésirables

10.1. Modalités de leur détection et de leur documentation

Tout effet indésirable sera consigné sur une feuille spécifique du cahier d'observation. Tous les effets indésirables graves seront notifiés respectivement par l'investigateur au promoteur et par le promoteur à l'autorité compétente Afssaps ou Dgs ainsi qu'au Cpp de ...

10.2. Noms et téléphones des personnes à prévenir en cas de survenue

11. Durée de l'étude

- Durée de l'étude par patient : 3 ans,
- Durée totale de l'étude : 3 ans et 9 mois,
- Date prévue pour le début des inclusions : Janvier 2006,
- Date prévue pour la fin des inclusions : Septembre 2006,
- Date prévue pour la fin de l'étude : Septembre 2009.

12. Aspects matériels et légaux

12.1. Consentement éclairé écrit

Conformément aux Bonnes pratiques cliniques et aux dispositions légales en vigueur, tout sujet présélectionné sera préalablement informé par l'investigateur des objectifs de l'étude, de sa méthodologie, de sa durée, de ses contraintes et des risques prévisibles, des alternatives thérapeutiques possibles et des modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche y compris en cas d'arrêt de l'étude avant son terme. Il sera notamment précisé au patient qu'il est entièrement libre de refuser de participer à l'étude ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Un document résumant les renseignements donnés par l'investigateur lui sera remis.

Après s'être assuré de la bonne compréhension des informations fournies, l'investigateur sollicitera du patient son consentement écrit pour participer à l'étude. S'il accepte, le patient signera le formulaire de consentement (annexe 1) préalablement à la réalisation de l'étude.

12.2. Secret professionnel, confidentialité

L'investigateur est tenu au respect du secret professionnel. Les données recueillies, y compris les résultats des analyses, seront rendues anonymes par tout moyen approprié. Le promoteur et ses représentants sont soumis aux mêmes obligations de secret professionnel que l'investigateur.

Le présent document et ses annexes sont remis à l'investigateur à titre confidentiel et ne doivent être remis ou communiqués qu'aux personnes nommément impliquées dans l'essai avec l'accord ou à la demande du coordinateur.

12.3. Contrat d'assurance

N° de contrat :

12.4. Comité de protection des personnes dans la recherche biomédicale

C.P.P de

12.5. Arrêt prématuré de l'étude

12.5.1. Critères d'arrêt de l'étude pour un sujet qui y participe

- Sujet qui retire son consentement de participation à l'étude.

- ...

12.5.2. Arrêt de l'étude par le promoteur

Le promoteur peut arrêter l'étude à tout moment, pour les raisons suivantes :

- incapacité de l'investigateur à inclure les patients selon le calendrier prévu,
- absence de consentement signé,
- violations majeures du protocole,
- données incomplètes ou erronées.

12.5.3. Arrêt de l'étude par l'investigateur

En cas d'événement indésirable jugé sévère par l'investigateur et pouvant mettre en jeu la santé des patients, l'investigateur peut arrêter l'étude en accord avec le promoteur.

12.6. Amendements au protocole

La prolongation éventuelle de l'essai fera l'objet d'un amendement soumis pour avis au CPP et à l'autorité compétente.

12.7. Anonymat des sujets participant a l'étude

Le recueil des données se faisant par l'intermédiaire d'un cahier d'observation électronique, le fichier informatique (données médicales) sera strictement anonyme : il ne comportera ni le nom, ni le prénom, ni la date de naissance (simplement l'âge et le sexe), ni d'indication sur la domiciliation des patients. Compte tenu de la nécessité de recontacter les patients lors du suivi à 3 ans, les coordonnées (nom, adresse, téléphone...) du patient, d'un proche et de son médecin généraliste seront reçues au CIC du CHU de Grenoble par fax. En aucun cas, ces informations personnelles et nominatives ne seront informatisées, elles serviront uniquement au CIC de Grenoble à obtenir des nouvelles du patient lors du suivi téléphonique. Seul le résultat de l'appel téléphonique sera saisi de manière anonyme sur un fichier.

Le fichier informatique (données médicales) fera l'objet d'une déclaration à la Commission nationale informatique et libertés.

12.8. Assurance qualité

La partie clinique de l'étude sera réalisée en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques.

12.9. Fichier national des recherches biomédicales et période d'exclusion

Les sujets se prêtant à cette étude ne pourront pas participer simultanément à d'autres recherches biomédicales.

À l'issue de leur participation à cette étude, il est prévu une période de ... au cours de laquelle ils ne pourront pas participer à une autre recherche biomédicale.

12.10. Publications

Toutes les données recueillies au cours de cette étude sont la propriété du promoteur de l'étude et ne peuvent être communiquées en aucun cas à une tierce personne sans l'accord écrit de l'investigateur.

Toute publication ou communication (orale ou écrite) sera décidée d'un commun accord entre les investigateurs et respectera les recommandations internationales : "Uniforms Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.cma.ca/publications/mwc/uniform.htm>).

12.11. Archivage

L'ensemble des dossiers de l'étude sera archivé pour une durée de 15 ans, sous la responsabilité du promoteur.

Les documents source, les cahiers d'observation, les originaux des formulaires de consentement, le protocole signé devront être conservés par l'investigateur pendant la durée minimale de 15 ans à compter de la fin de l'étude.

Le coordonnateur organise, au nom du promoteur de l'étude, le stockage dans des locaux appropriés des documents suivants :

- protocole avec annexes, amendements,
- cahiers d'observation (originaux) avec documents annexes,
- document de suivi de l'étude clinique,
- toutes les pièces administratives et correspondances liées à l'étude,
- rapport d'étude.

Références bibliographiques

1. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population : systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25(1):1-5.
2. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998 : an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003;163(14):1711-7.
3. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. *Journal officiel de la République française* :79.
4. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996 Jul 1;125(1):1-7.
5. Brandjes DBM, Buller HR, Heilboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62.
6. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, Tormene D, Mosena L, Pagnan A, Girolami A. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome : a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004 Aug 17;141(4):249-56.
7. Partsch H, Kaulich M, Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. *Int Angiol* 2004 Sep;23(3):206-12.
8. Kahn SR, Kearon C, Julian JA, Mackinnon B, Kovacs MJ, Wells P, Crowther MA, Anderson DR, VAN Nguyen P, Demers C, Solymoss S, Kassir J, Geerts W, Rodger M, Hambleton J, Ginsberg J. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;Feb 23.
9. Colomb M, Ponçot O, Carpentier PH. Effets microcirculatoires cutanés des bains bouillonnants. *Press Therm Climat* 1994;131(3):137-139.
10. Carpentier PH, Fechoz C, Poensin D, Satger B. Influence de l'application de l'eau thermale de La Léchère en spray sur la microcirculation cutanée des membres inférieurs chez le sujet sain. *J.Mal Vasc* 2002;27:211-213.
11. Collège des enseignants de médecine vasculaire : *Rééducation et crénothérapie vasculaires*. In Le VALMI, manuel de médecine vasculaire, 2M2 Editeur, Montmorency 2004:219-223.
12. Labropoulos N, Leon LR Jr. Duplex evaluation of venous insufficiency. *Semin Vasc Surg* 2005 Mar;18(1):5-9.
13. Asbeutah AM, Riha AZ, Cameron JD, McGrath BP. Reproducibility of duplex ultrasonography and air plethysmography used for the evaluation of chronic venous insufficiency. *J Ultrasound Med* 2005 Apr;24(4):475-82.

14. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, Frulla M, Mosena L, Tormene D, Piccioli A, Simioni P, Girolami A. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002;137:985-990.
15. Bosson JL, Riachi M, Pichot O, Michoud E, Carpentier PH, Franco A. Diameters of acute proximal and distal deep venous thrombosis of the lower limbs. *Int Angiol* 1998 Dec;17(4):260-7.
16. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ). *Qual Life Res* 1996 Dec;5(6):539-54.

Projet de recherche Afreth 2005/16

Évaluation de l'effet d'une cure thermale dans l'otite séro-muqueuse récidivante de l'enfant

Pr JL Montastruc *Enseignant d'Hydrologie et de Thermalisme, Pharmacologie Clinique, Pharmaco-épidémiologie, CHU de Toulouse*

Dr G Durrieu *Pharmacologie Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Toulouse*

Mme L Negre-Pages *Pharmacologie Clinique, CHU de Toulouse*

1. Sommaire

2. Présentation de l'étude

Ce projet s'inscrit dans un programme d'évaluation des cures thermales entrepris depuis plusieurs années par les équipes de recherche toulousaines.

Nous avons montré que les méthodes d'étude en pharmacologie clinique peuvent être un modèle méthodologique scientifique [1] pour l'évaluation des pratiques thermales. À cet égard, notre équipe a déjà publié des travaux d'évaluation scientifique rigoureux des cures thermales dans diverses indications :

- évaluation de l'effet des cures thermales sur le bilan lipidique à Aulus-les-Bains [2] ;
- évaluation de l'effet de la cure thermale chez des patients parkinsoniens à Ussat-les-Bains [3].

Nous avons aussi étudié le risque lié à la pratique thermale dans l'étude d'hydropharmacovigilance intensive réalisée à Bagnères-de-Bigorre [4].

Enfin, notre équipe a récemment analysé au niveau national les effets indésirables liés à l'utilisation des vasoconstricteurs ORL utilisés par voie locale ou générale [5].

Toutes ces études ont été publiées dans des revues nationales ou internationales référencées avec comité de lecture. Ce bilan témoigne de l'expérience de l'équipe toulousaine ainsi que de l'intérêt ancien sur le sujet.

2.1. Justification de l'étude

L'otite séro-muqueuse (OSM) est une inflammation sub-aiguë ou chronique de l'oreille moyenne, caractérisée par un épanchement non purulent, de viscosité variable, en rétention dans la caisse du tympan. L'OSM est provoquée par un trouble de ventilation de l'oreille moyenne, attribué généralement à un dysfonctionnement de la muqueuse et/ou de la trompe d'Eustache. Elle se manifeste par un épanchement rétro-tympanique évoluant sur un mode chronique sans inflammation marquée, ni otalgie, ni signes généraux. L'hyposcousie en est le signe clinique dominant, pouvant altérer l'apprentissage du

langage dont le retentissement peut être important en matière de scolarité. L'audiométrie permet de confirmer et de chiffrer l'hypoacousie. On note plusieurs signes associés à l'OSM tels que l'obstruction nasale, les ronflements nocturnes, la rhino-pharyngite, la rhinorrhée ou le reniflement.

Il s'agit essentiellement d'une pathologie de l'enfant. On estime que plus de 80 % des enfants feront au moins un épisode d'OSM dans leur vie. L'âge moyen est de 5 ans.

Le traitement des OSM est multiple. Il repose sur l'utilisation de diverses classes médicamenteuses dont les plus fréquemment prescrites sont les antibiotiques, les corticoïdes par voie générale ou locale intranasale, les antihistaminiques H1 par voie générale, les mucolytiques par voie générale, la corticothérapie et les autres mesures de désinfection rhinopharyngée tels que les lavages des fosses nasales [Anaes, juin 1996]. Ces traitements permettent de faire face aux complications de la maladie mais ne peuvent être utilisés au long cours chez des enfants.

La crénothérapie est également largement utilisée dans la prise en charge de cette maladie mais n'a jamais fait l'objet d'une réelle évaluation.

Nous nous proposons donc de mettre en place une étude permettant d'évaluer l'efficacité de la cure thermale dans l'OSM récidivante, en particulier sur le paramètre de l'audition, dans un groupe d'enfants curistes (groupe traité, cure immédiate) comparé à un groupe d'enfants non curistes (groupe témoin avec cure différée de 12 mois).

Une meilleure connaissance de l'efficacité des cures thermales permettra d'optimiser la prise en charge et d'améliorer de la qualité de vie des patients et de leur famille. Elle permettra en outre de sensibiliser les médecins libéraux (ORL) des régions Midi-Pyrénées et Aquitaine et de renforcer les initiatives entreprises dans ce domaine par les équipes de recherche toulousaines en matière de thermalisme.

2.2. Objectif principal

L'objectif principal est l'évaluation de l'efficacité de la cure thermale sur le seuil auditif chez des enfants âgés de 5 à 12 ans souffrant d'OSM récidivante.

2.3. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal sera le seuil auditif mesuré 3 mois après la cure thermale, à l'aide d'un audiogramme, outil de mesure des capacités auditives permettant d'obtenir des données fiables et reproductibles.

2.4. Hypothèses de l'étude

Cette étude repose sur les hypothèses suivantes :

- 1) la cure thermale améliore le seuil auditif des enfants présentant des OSM récidivantes d'au moins 15 décibels (*hypothèse principale : mesure à 3 mois après la cure*) ;
- 2) la cure thermale diminue les récurrences d'otites séreuses et améliore les signes fonctionnels oto-rhino-laryngés ;
- 3) la cure thermale diminue le recours aux soins médicaux et chirurgicaux ainsi que l'absentéisme des enfants présentant des OSM récidivantes et de leurs parents ;

4) la cure thermale améliore la qualité de vie des enfants et des familles présentant des otites séreuses récidivantes.

2.5. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires d'efficacité viseront à :

- évaluer le seuil auditif à l'aide d'audiogramme à 6, 9 et 12 mois ;
- évaluer le retentissement de la cure thermale sur le nombre de récurrences d'otites séreuses ;
- évaluer les signes fonctionnels oto-rhino-laryngés (aspect de la membrane tympanique à l'otoscopie, obstruction nasale, rhinorrhée, rhinosinusopharyngite) ;
- évaluer le retentissement de la cure thermale sur l'absentéisme (absentéisme scolaire et parental), le recours aux soins (soins médicaux et chirurgicaux, pose d'aérateurs trans-tympaniques, le nombre et le type d'intervenants consultés) ;
- évaluer le retentissement de la cure thermale sur la qualité de vie.

Les objectifs secondaires de sécurité consisteront à recueillir les événements indésirables.

2.6. Type d'étude - Plan expérimental

Il s'agit d'une étude clinique prospective, en ouvert, randomisée en groupes parallèles (cure thermale immédiate versus cure thermale différée).

Les enfants souffrant d'une OSM récidivante respectant les critères d'inclusion seront répartis par tirage au sort dans le *groupe A* (groupe traité, cure immédiate), ou dans le *groupe B* (groupe témoin, cure différée de 12 mois) :

- le groupe A ou groupe traité bénéficiera, dans un délai maximum de 2 mois après le tirage au sort, de la cure thermale pratiquée dans un des deux établissements thermaux volontaires et sélectionnés des villes d'Ax-les-Thermes ou de Luchon. La cure standardisée sera composée de soins thermaux habituels dispensés 6 matinées par semaine pendant 3 semaines consécutives ;
- le groupe B ou groupe témoin bénéficiera de la cure thermale différée, c'est-à-dire 12 mois après le tirage au sort.

Ce plan expérimental offre ainsi une compensation au groupe témoin qui pourra bénéficier également d'une cure thermale.

La durée totale de l'étude sera de 27 mois : 6 mois de préparation administrative, 3 mois de recrutement des patients, 12 mois de recueil de données et 6 mois d'analyse des données et de rédaction des publications.

2.7. Type, nombre de sujets étudiés et justification de ce nombre

La population ciblée sera définie de la façon suivante : garçon ou fille âgé(e) de 5 à 12 ans, ambulatoires, vivant en région Midi-Pyrénées ou Aquitaine, présentant des OSM récidivantes avec ou sans rhino-pharyngite associée, ayant consulté au moins 3 fois dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude pour une otite séro-muqueuse uni ou bilatérale documentée (audiométrie ou tympanométrie). De plus, les patients devront présenter une surdité uni ou bilatérale avec une perte d'au moins 20 dB sur les fréquences 500, 1000 et 2000.

Le nombre de sujets nécessaire repose sur le critère d'évaluation principal, la mesure du seuil auditif. Nous avons pris comme hypothèse un gain d'au moins 15 dB en moyenne au bout de 3 mois après la cure thermique, sur l'audiogramme chez les enfants bénéficiant d'une cure thermique immédiate par rapport aux enfants bénéficiant d'une cure thermique différée. Pour mettre en évidence cette différence, le nombre nécessaire de patients s'élève à 80 par groupe, en prenant en compte un nombre de perdus de vue de 10% ($\alpha=5%$; puissance = 95%).

2.8. Actes réalisés au cours de l'étude

Un total de 6 évaluations cliniques est prévu.

Une visite de sélection et d'inclusion des enfants dans l'étude. Cette visite consistera à présenter l'étude aux parents et à leur enfant, à vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion pour la participation des enfants dans l'étude, à recueillir le consentement éclairé des parents pour la participation de l'enfant dans l'étude (le consentement des enfants aptes à exprimer leur volonté sera systématiquement recherché et recueilli. Il ne pourra être passé outre au refus ou à la révocation du consentement d'un enfant) et à procéder au tirage au sort afin de déterminer dans lequel des 2 groupes (cure thermique immédiate ou cure thermique différée) l'enfant participera à l'étude.

Une visite V0 qui interviendra dans les jours précédant le départ en cure, pour les enfants du groupe "cure thermique immédiate" (visite dite de "pré-cure"), ou avant le début des visites de suivi pour les enfants du groupe "cure thermique différée" (visite dite de "initiation" de l'étude). Cette visite consistera à vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion. Les données recueillies serviront de référence pour l'ensemble de l'étude.

Des visites de suivi à 3, 6, 9 et 12 mois après le début de la cure pour les enfants du groupe "cure thermique immédiate" ou après la visite dite d'initiation pour les enfants du groupe "cure thermique différée".

À chaque visite (V0, V1, V2, V3 ...), les informations recueillies seront :

- les données médicales générales (poids, taille, pathologies associées, traitements associés, interventions chirurgicales) ;
- les caractéristiques cliniques de l'OSM récidivante (examen ORL complet : audiométrie, otoscopie) ;
- les conditions de vie environnementale de l'enfant et de sa famille (conditions scolaires, fratrie, tabagisme familial, habitat, absentéisme scolaire, absentéisme parental, consultations médicales).

Pour évaluer le retentissement de la cure thermique sur la qualité de vie des familles, il sera demandé aux parents de remplir un auto-questionnaire adapté permettant d'explorer la qualité de vie à la visite de sélection/inclusion, à la visite V0, à la visite V1 (Visite de suivi à 3 mois) et à la visite de sortie (auto-questionnaire AUQUEI enfants et MOS SF-36 parents).

Les paramètres recueillis feront l'objet d'une analyse descriptive et statistique (caractéristiques du patient : test de Student ou test du Chi-2 de Pearson ; paramètres

d'évaluation de la cure thermale : test du chi-2 ou analyse de variance (ANOVA) à mesures répétées).

2.9. Résultats attendus et implications potentielles

Les résultats escomptés sont une amélioration de la symptomatologie de l'OSM récidivante, en particulier de l'audition, chez les patients curistes par rapport aux patients non curistes, et une baisse de consommation de soins médicaux.

3. Justification de l'étude

Le contexte scientifique

L'OSM est définie par la présence d'un épanchement dans l'oreille moyenne. Elle est due à l'association d'une inflammation post-infectieuse de la muqueuse de l'oreille moyenne (séquelle d'une affection des voies respiratoires supérieures) et d'une hypoventilation des cavités de l'oreille moyenne par une perturbation du fonctionnement de la trompe d'Eustache. Elle est responsable de la majorité des hypoacusies de l'enfant. À partir d'une revue de la littérature, des experts britanniques de santé publique ont analysé en 1992, les modalités de la surveillance et du traitement chirurgical des OSM de l'enfant [6] et plus récemment en 2004, l'*American Academy of Pediatrics* publiait des recommandations à partir de la médecine par les preuves sur le diagnostic et la prise en charge de l'OSM [7].

L'histoire naturelle de l'OSM n'a été connue qu'à partir de la réalisation d'études longitudinales et prospectives. En effet, la latence de cette affection est telle qu'il est difficile d'en avoir une épidémiologie précise. De plus, l'état de l'épanchement dans l'oreille moyenne est extrêmement variable d'un jour à l'autre.

Une affection fréquente

Selon les études épidémiologiques, 20 à 27 % des enfants de deux ans ont une OSM, dont la moitié environ guérit spontanément dans les trois mois [8]. L'épanchement ne persiste un an ou plus que dans 5 à 10 % des cas. Les rechutes après tarissement sont très fréquentes, et de nombreux enfants ont des épisodes répétés et brefs (de un à trois mois). On estime que 5 % des enfants âgés de deux à quatre ans ont un déficit auditif imputable à une OSM, d'une durée supérieure à trois mois.

Les otites séreuses sont plus fréquentes en hiver et au printemps, sans doute en raison du plus grand nombre d'infections des voies respiratoires supérieures. De 30 à 50% des otites moyennes aiguës bien traitées évoluent vers l'OSM pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois.

Différents facteurs de risque ont été isolés : le sexe masculin, le tabagisme parental et les anomalies anatomiques de la face telles que les fentes palatines, certains syndromes génétiques (trisomie 21, syndrome de Turner, syndrome de l'X fragile), et certaines anomalies de la base du crâne et du nasopharynx.

Première cause d'hypoacousie de l'enfant

La symptomatologie de l'OSM se résume à deux signes : la douleur et l'hypoacousie [9]. La douleur traduit souvent la surinfection du liquide présent dans l'oreille moyenne. Le tableau réalisé est celui d'otites aiguës incessantes, et c'est l'examen à distance de l'épisode aigu qui permet le diagnostic. L'hypoacousie est due à la perturbation du fonctionnement du système tympano-ossiculaire par l'épanchement. Elle est parfois notée par la famille, mais peut passer complètement inaperçue. Le déficit auditif est variable, de 20 à 30 décibels en moyenne, pouvant aller jusqu'à 50 décibels. De plus, il peut varier beaucoup d'un jour à l'autre.

Deux examens importants : l'audiométrie et la tympanométrie

Le diagnostic d'OSM est posé à l'otoscopie. Le tympan apparaît épaissi, dépoli, rétracté, avec parfois un niveau liquide ou des bulles rétrotympaniques. Le diagnostic peut être confirmé par un examen au spéculum pneumatique, montrant la diminution de la mobilité de la membrane tympanique.

L'audiométrie permet le diagnostic d'hypoacousie de transmission. Elle permet également de détecter une hypoacousie d'autre cause. Elle est essentielle pour la décision thérapeutique mais n'est vraiment fiable que chez l'enfant âgé de plus de quatre ans. Pour des raisons de fiabilité et de reproductibilité scientifique, nous avons décidé d'utiliser cet examen dans notre travail.

La tympanométrie (alias impédancemétrie) étudie les variations de la compliance du tympan, modifiée par l'épanchement. Elle affirme l'existence de l'OSM mais ne permet pas la mesure du déficit auditif. Elle est utilisable chez le nourrisson de plus de 6 mois.

Les tests audiométriques avec tympanométrie répétés tous les 3 ou 6 mois permettent de s'assurer de l'absence de retentissement notable sur l'audition.

Le choix de l'attitude thérapeutique face à une OSM est délicat du fait de la labilité de l'épanchement d'un examen à l'autre, de la tendance spontanée de cette affection à la guérison et de la difficulté à apprécier les risques d'une évolution prolongée, notamment celui d'une atteinte irréversible de l'oreille moyenne.

Il est également difficile d'apprécier le retentissement, très variable d'un enfant à l'autre, de l'éventuelle hypoacousie associée. Malgré une abondante littérature à ce sujet, on connaît mal le handicap (difficultés sociales, gêne au langage, trouble des apprentissages scolaires) que pourrait entraîner le déficit auditif secondaire à une OSM. C'est pourtant un des éléments fondamentaux de la discussion thérapeutique. Malgré tout, de nombreux traitements médicamenteux et chirurgicaux sont utilisés pour tenter de réduire le déficit auditif et de prévenir les complications (otites moyennes aiguës récidivantes, passage à la chronicité). Ces traitements permettent de faire face aux complications de la maladie mais ne peuvent être utilisés au long cours chez des enfants. La crénothérapie est également utilisée dans la prise en charge de cette maladie mais n'a jamais fait l'objet d'une réelle évaluation.

Traitements médicamenteux

Les médicaments ont un intérêt très modeste. Les décongestionnants et les antihistaminiques sont inefficaces sur une OSM constituée.

Les corticoïdes (prednisone (Cortancyl®) et dexaméthasone (Décadron® ou autres) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité ; ils auraient un petit effet bénéfique à court terme [10].

Les mucolytiques (acétylcystéine, carbocystéine) sont très largement prescrits en France dans le traitement de l'OSM, dans l'espoir de diminuer la viscosité de l'exsudat et d'aider au drainage des sécrétions. Il n'existe aucune démonstration de leur efficacité dans cette affection.

L'antibiothérapie a fait l'objet de publications nombreuses et contradictoires. Selon deux méta-analyses récentes ayant réuni respectivement 27 et 10 études, les antibiotiques sont efficaces à court terme, en dehors du traitement des surinfections, en aidant à la disparition de l'épanchement [11,12]. Mais c'est un effet limité (il faut traiter six patients pour en améliorer un) et bref. À long terme, c'est-à-dire plus d'un mois après la fin du traitement, il n'y a plus de différence statistiquement significative entre les enfants traités par antibiotique et les autres.

Traitements chirurgicaux

Les interventions ORL pour OSM sont fréquentes. Par exemple, en Angleterre, on estime que, chaque année, environ 5 enfants de moins de 15 ans sur 1 000 subissent une telle intervention, ce qui en fait l'intervention chirurgicale la plus fréquente chez l'enfant [6]. Différentes techniques sont pratiquées : myringotomie (ou paracentèse), pose d'aérateurs transtympaniques, adénoïdectomie, amygdalectomie. Les auteurs britanniques de la revue générale ont retrouvé 19 essais cliniques randomisés publiés comparant différentes combinaisons de ces techniques chirurgicales, dont 3 essais ayant à la fois un groupe témoin non traité et le résultat de l'audiométrie comme critère principal de jugement [6]. Il ne leur a pas été possible de réaliser une méta-analyse en raison de la diversité des populations étudiées, des méthodes et protocoles utilisés et des buts poursuivis. Voici leurs principales conclusions pour ce qui concerne le critère principal de jugement, l'amélioration du déficit auditif :

La myringotomie (ou *paracentèse*) et l'amygdalectomie utilisées seules ne sont pas efficaces. Associée à l'adénoïdectomie, l'amygdalectomie n'apporte pas de bénéfice complémentaire.

L'adénoïdectomie d'une part, et la pose d'aérateurs transtympaniques d'autre part, réduisent le déficit auditif des enfants atteints d'OSM pendant une période de 6 à 12 mois après l'intervention. Cependant, le gain auditif moyen est inférieur à 12 décibels à 6 mois et à 6 décibels à 12 mois. L'amélioration de l'audition induite par la chirurgie diminue avec le temps, du fait de la récurrence de l'OSM dans les groupes traités et de l'amélioration spontanée dans les groupes non traités.

Mis à part un faible risque hémorragique en cas d'adénoïdectomie, les complications de la chirurgie sont surtout celles des aérateurs transtympaniques, c'est-à-dire la survenue

d'une otorrhée purulente sur drain, et à long terme, un risque accru de perforation chronique et de tympanosclérose.

En 1992, les auteurs britanniques de la revue générale notaient que le bénéfice supplémentaire apporté par l'association adénoïdectomie + pose d'aérateurs transtympaniques était très faible par rapport au bénéfice apporté par ces interventions seules. Ils soulignaient aussi que l'hypothèse selon laquelle l'effet de l'adénoïdectomie était plus long, permettant d'éviter des réinsertions successives d'aérateurs, devait être confirmée par des études prolongées [6].

En 1993, des auteurs anglais ont publié les résultats d'une importante étude réalisée chez 228 enfants âgés de 2 à 9 ans présentant une perte de l'audition en rapport avec une OSM bilatérale constatée lors de 3 consultations espacées de 6 semaines [13]. Par tirage au sort, les enfants ont alors fait l'objet soit d'une adénoïdectomie, soit d'une adénoïdectomie associée à une amygdalectomie, soit d'aucun de ces traitements chirurgicaux. De plus, un aérateur transtympanique a été inséré dans l'une des deux oreilles (tirée au sort) de tous les enfants. Les enfants furent revus en consultation une fois par an pendant 5 ans, puis moins souvent ensuite. Le recul d'observation pour chaque enfant est supérieur à 12 ans. Les critères de jugement choisis furent : l'aspect otoscopique du tympan, les modifications tympanométriques et audiométriques.

Selon les critères otoscopiques et tympanométriques, les oreilles traitées par aérateur seul ou par adénoïdectomie seule, ont montré une amélioration similaire, supérieure à celle des oreilles non traitées par chirurgie. Un bénéfice supplémentaire est apporté par l'association adénoïdectomie + aérateur. Les améliorations des critères otoscopiques et tympanométriques sont associées aux améliorations audiométriques.

Dans cette étude, comme dans d'autres, les auteurs ne retrouvent aucune différence d'effet des thérapeutiques selon le sexe de l'enfant. Par contre, l'évolution est moins favorable d'une part, chez les enfants dont les parents fument et d'autre part, lorsque l'intervention a lieu chez des enfants très jeunes (moins de 2 ans et demi).

La crénothérapie

Son objectif est d'améliorer la fonction tubaire. Ses indications sont la persistance d'une OSM au-delà de 3 mois, risque d'évolution vers une poche de rétraction non contrôlable, otite moyenne aiguë récidivante. La prise en charge thermique comporte :

- des soins tubaires : insufflation tubaire et aérosol manosonique,
- des lavages de nez et/ou des sinus et/ou des lavages pharyngés, (chez les atopiques, les lavages de nez sont remplacés par des nébulisations),
- des aérosols soniques en alternance avec des aérosols manosoniques,
- des humages.

La cure dure 21 jours avec 18 jours de soin.

Il n'existe pas d'étude méthodologiquement fiable sur l'intérêt de la crénothérapie dans la prise en charge des otites séreuses. L'étude réalisée à la Bourboule en 1984 sur les aérosols manosoniques avait porté sur un petit effectif de sujets mélangeant des enfants et des adultes, et surtout ne comprenait pas de groupe témoin [14]. Une étude médico-

économique prospective de 1983 à 1986 réalisée par la Cnam aurait montré le bénéfice de 3 cures annuelles consécutives [15]. Cependant, la méthodologie est discutable, d'une part parce que l'amélioration a été jugée de façon subjective par le patient, et d'autre part car il n'y avait pas de véritable groupe témoin.

L'évaluation des cures thermales dans la prise en charge des enfants présentant des pathologies ORL est donc à faire. C'est dans ce cadre que nous proposons cette étude.

Une meilleure connaissance de l'efficacité des cures thermales permettra d'optimiser la prise en charge et d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille. Elle permettra en outre de sensibiliser les médecins libéraux, hospitaliers et thermaux (ORL) des régions Midi-Pyrénées et Aquitaine sur ce thème, et de renforcer les initiatives entreprises dans ce domaine par les équipes de recherche toulousaines en matière de thermalisme.

L'OSM récidivante avec ou sans rhino-pharyngite associée a le mérite d'être définie avec précision, de ne pas comporter trop de formes cliniques différentes et de constituer ainsi un groupe de patients homogènes dont les résultats seront plus facilement interprétables.

4. Objectifs et hypothèses

Voir plus haut (2.2-5) les objectifs, les critères de jugement et les hypothèses à tester.

5. Sujets

5.1. Description de la population et nombre de sujets

La population ciblée par cette étude sera constituée de l'ensemble des enfants âgés de 5 à 12 ans souffrant d'otites séreuses récidivantes avec ou sans rhino-pharyngite associée, ayant consulté au moins 3 fois dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude pour une otite séro-muqueuse uni ou bilatérale documentée (audiométrie ou tympanométrie). Un total de 160 enfants sera inclus dans cette étude (80 enfants par groupe).

5.2. Source de recrutement

Le recrutement des patients se fera avec la collaboration des médecins ORL libéraux et hospitaliers exerçant dans la région Midi-Pyrénées ou Aquitaine et des médecins thermaux des établissements thermaux des villes de Luchon et d'Ax-les-Thermes.

Ces médecins recevront un courrier pour les informer de cette étude et les solliciter pour participer à cette recherche.

Afin de pouvoir participer, les médecins devront :

- avoir la possibilité de recruter au moins 5 patients souffrant d'otites séreuses récidivantes avec ou sans rhinopharyngite sur une période de 12 mois, répondant aux critères de sélection et de non sélection ;
- avoir suivi une information sur le déroulement de l'étude.

Les médecins acceptant de faire partie du projet et remplissant ces conditions seront sollicités pour participer à une réunion d'information et de mise en place de l'étude.

5.3. Critères d'inclusion

Les patients présentant les caractéristiques suivantes pourront être inclus dans l'étude :

- garçon ou fille âgé(e) de 5 à 12 ans,
- ayant consulté au moins 3 fois pour des otites séreuses récidivantes, uni ou bilatérales, documentées (audiométrie ou tympanométrie), durant les 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude,
- n'ayant jamais effectué de cure thermale,
- avec ou sans liquide rétro-tympanique : tympan mat ou niveau hydro-aérique,
- avec ou sans rétraction de la pars tensa,
- existence d'une surdité de transmission uni ou bilatérale avec une perte d'au moins 20 dB sur les fréquences 500, 1000 et 2000, à l'audiogramme,
- bénéficiaire du régime général de la Sécurité sociale,
- pour lequel les parents et les enfants auront donné leur accord de participation à l'étude.

5.4. Les critères de non-inclusion

Les patients présentant les caractéristiques suivantes ne pourront pas être inclus dans l'étude :

- patient ne répondant pas aux critères d'inclusions,
- patient inapte selon l'investigateur à remplir les échelles d'évaluation,
- patient portant des aérateurs trans-tympaniques,
- malformations vélo-palatine,
- tumeur du cavum ou des fosses nasales,
- polypose nasale,
- antécédent d'irradiation de la sphère ORL,
- perforation tympanique ou cholestéatome,
- poche de rétraction fixée ou atticale,
- antécédents de tympanoplastie,
- maladie générale favorisant les infections ORL (dyskinésie muco-ciliaire, mucoviscidose,...),
- patient présentant une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital (i.e. cancer).

6. Traitements, produits ou matériels utilisés pour les besoins de l'étude

6.1. Cure thermale

La prise en charge thermale standard sera prescrite. Elle consiste en :

- des soins tubaires : insufflation tubaire et aérosol manosonique,
- des lavages de nez et/ou des sinus et/ou des lavages pharyngés, (chez les atopiques, les lavages de nez sont remplacés par des nébulisations),
- des aérosols soniques en alternance avec des aérosols manosoniques,
- des humages.

Le traitement dure 21 jours.

6.2. Traitements

Le traitement actuel des OSM repose sur l'utilisation de diverses classes thérapeutiques dont les plus fréquemment prescrites sont l'antibiothérapie, la corticothérapie par voie générale, les antihistaminiques H1 par voie générale, les mucolytiques par voie générale, la corticothérapie locale intranasale et les autres mesures de désinfection rhinopharyngée tels les lavages de fosses nasales. Les enfants du groupe "cure différée" recevront ce traitement de référence. Si nécessaire, ces traitements pourront être prescrits aux enfants du groupe "cure immédiate". La pose d'aérateurs transtympaniques pourra être réalisée si l'investigateur le juge nécessaire.

6.3. Mesures des paramètres d'évaluation

La mesure du seuil auditif sera réalisée à l'aide d'un audiomètre. Les caractéristiques de la membrane tympanique seront appréciées à l'aide d'un tympanomètre et d'une otoscopie. Ces examens seront effectués par des médecins ORL qui pratiquent quotidiennement ces examens. Le questionnaire de qualité de vie AUQUEI a été choisi car il est adapté à une population d'enfants âgés de 4 à 12 ans [16]. De plus, il est accompagné d'un questionnaire "parents" qui permet d'évaluer la qualité de vie de la famille et de l'enfant par les parents.

7. Plan expérimental - déroulement pratique de l'étude

7.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude clinique prospective en ouvert, randomisée en groupes parallèles (cure thermale immédiate versus cure thermale différée), visant à évaluer l'efficacité de la cure thermale sur le seuil auditif, au bout de 3 mois, dans l'OSM récidivante de l'enfant ainsi que sur le nombre de récurrences d'otites, les signes fonctionnels oto-rhino-laryngés (aspect de la membrane tympanique à l'otoscopie, obstruction nasale, rhinorrhée), la prise en charge, le recours aux soins, l'absentéisme et la qualité de vie.

La durée totale de l'étude sera de 27 mois : 6 mois de préparation administrative, 3 mois de recrutement des patients, 12 mois de recueil de données, et 6 mois d'analyse des données et de rédaction des publications.

7.2. Organisation de l'étude pour les volontaires

7.2.1. Pré-sélection des sujets

Un courrier sera adressé aux médecins ORL des régions Midi-Pyrénées et Aquitaine susceptibles d'être intéressés pour participer à l'enquête. Les médecins chargés du recrutement des enfants seront invités à participer à une réunion au cours de laquelle une présentation de l'étude sera organisée.

À l'issue de cette réunion, l'étude sera mise en place au cours d'une réunion animée par l'investigateur principal et le coordinateur de l'étude. Les médecins chargés du recrutement des patients devront participer à cette réunion, au cours de laquelle une session de formation sera organisée. Les points suivants seront abordés : la présentation de l'étude,

les objectifs, les critères de sélection et de non sélection des patients, les questionnaires médecins et patients, ainsi que tous les documents nécessaires au bon déroulement du projet. À cette occasion, le matériel de l'étude (protocole, questionnaires, procédures de l'étude, carte d'ouverture de centre) sera alors remis au médecin ORL en échange du remplissage et de la signature de la carte d'ouverture de centre.

Après que le protocole et les procédures de fonctionnement de l'étude ont été présentés et le cas échéant dûment complétés, le centre (un centre est égal à 1 ORL) sera considéré comme ouvert. Le médecin pourra alors procéder au recrutement des patients.

La cure thermale pourra être prise en charge, une aide financière, plafonnée à 600 €, pourra être accordée aux familles pour la prise en charge financière de la cure thermale de son enfant. Ainsi, les frais d'hébergement et de transport occasionnés pendant la cure dans le cadre de cette étude pourront être remboursés sur présentation des justificatifs de paiement. Le montant global des frais remboursés est plafonné à 600 € par famille d'enfant curiste inclus dans l'étude.

7.2.2. Inclusion définitive et randomisation

Les enfants/parents répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion seront informés au moment de la consultation des objectifs de l'étude et de leur possibilité d'y participer.

Les enfants et les parents ayant donné leur accord écrit pour participer à l'étude, seront interrogés par le médecin qui les examinera et complètera les questionnaires relatifs aux critères sociodémographiques, aux caractéristiques cliniques de l'OSM récidivante, de ses co-morbidités (facteurs allergiques, déficit immunitaire, surinfections), à l'évaluation des conditions de vie environnementale de l'enfant et de sa famille (fratrie, tabagisme familial, habitat, conditions scolaires), aux traitements associés et à la prise en charge.

Les patients respectant les critères d'inclusion et de non-inclusion pourront être inclus dans l'étude. Pour permettre l'organisation de la cure, à l'issue de cette visite, les patients seront tirés au sort afin de définir dans quel groupe ils participeront à l'étude : groupe A "Cure immédiate" ou groupe B "Cure différée".

Un total de 6 évaluations cliniques est prévu à l'inclusion, l'"initiation", à 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois après la visite d'initiation.

Afin de maintenir l'intérêt et la motivation des médecins participants à cette recherche, une animation sera mise en place et basée sur un système d'échange d'information à double flux entre les médecins investigateurs, l'investigateur principal, le coordinateur et le centre de coordination de l'étude. Un tableau de bord bimensuel sur l'état des inclusions sera établi et diffusé.

Des relances téléphoniques pour les médecins qui n'auront pas inclus de patients seront également mises en place.

L'affection des patients dans l'un ou l'autre groupe s'effectuera par tirage au sort par le service de Pharmacovigilance de la Faculté de médecine de Toulouse.

Le jour de l'inclusion, les médecins devront contacter le centre de pharmacovigilance qui procédera au tirage au sort et communiquera le groupe auquel l'enfant sera affecté pour toute la durée de l'étude.

7.2.3. Traitements associés

Les antibiotiques, les corticoïdes par voie générale, les antihistaminiques H1 par voie générale, les mucolytiques par voie générale, les corticoïdes par voie intranasale et les autres mesures de désinfection rhinopharyngée tels les lavages de fosses nasales seront utilisés chez les enfants du groupe “groupe différé”. Si nécessaire, ces traitements pourront être prescrits aux enfants du groupe “cure immédiate”. L’adénoïdectomie et/ou la pose d’aérateurs trans-tympaniques pourront être réalisées si l’investigateur le juge nécessaire. Aucune interdiction concernant les traitements n’est formulée. Tous les traitements associés seront décrits dans le cahier d’observation.

7.2.4. Suivi des volontaires après inclusion

Les enfants souffrant d’une OSM récidivante définie dans les critères d’inclusion ci-dessous seront répartis par tirage au sort dans le groupe A (groupe traité, cure immédiate), ou dans le groupe B (groupe témoin, cure différée de 12 mois) :

- le groupe A ou groupe traité bénéficiera, dans les 2 mois suivant le tirage au sort, de la cure thermale pratiquée dans un des deux établissements thermaux volontaires (Ax-les-Thermes ou Luchon). La cure standardisée sera composée de soins thermaux dispensés 6 matinées par semaine pendant 3 semaines consécutives ;
- le groupe B ou groupe témoin bénéficiera de la cure thermale différée, c’est-à-dire 12 mois après le tirage au sort.

Ce plan expérimental offre ainsi une compensation au groupe témoin qui pourra bénéficier également d’une cure thermale.

Tableau I - Plan expérimental : déroulement des visites

Sélection/Inclusion Consentement Tirage au sort	Visite pré-cure	V 1	V2	V3	V4	
	V0	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	
Groupe 1 : cure immédiate	✓	cure	✓	✓	✓	✓
Groupe 2 : cure différée	✓	✓	✓	✓	✓	cure

Visite de sélection et visite d’inclusion

Les données relatives au patient seront reportées directement sur des questionnaires papier anonymisés et identifiés par les trois premières lettres de leur nom et les deux premières du prénom, un code composé de 5 chiffres (numéro de centre suivi du numéro d’ordre unique). Une liste d’identification des patients sera conservée dans le dossier de l’investigateur pour permettre de faire le lien entre les documents de l’enquête et l’identité du patient.

Après avoir informé le patient, ses parents et/ou son représentant légal, l'investigateur devra s'assurer que le consentement est signé de l'enfant, si celui-ci est apte à exprimer sa volonté, et des deux parents et/ou du représentant légal pour participer à l'étude.

À l'issue de cette visite, les enfants seront tirés au sort afin de déterminer dans lequel des 2 groupes (cure thermique immédiate ou cure thermique différée) l'enfant participera à l'étude. Le tirage au sort sera effectué par le service de pharmacovigilance de la faculté de médecine de Toulouse. Le jour de la sélection, après avoir vérifié les critères d'inclusion et d'exclusion, le médecin devra contacter le service de pharmacovigilance en composant le pour initier le tirage au sort. Le résultat du tirage au sort lui sera communiqué immédiatement au téléphone. Il pourra alors compléter la fiche de notification d'inclusion du patient présentée dans le cahier d'observation, en indiquant le groupe auquel l'enfant aura été affecté à l'issue du tirage au sort qui lui aura été communiqué par téléphone, avant de la faxer à la société LN PHARMA au 05.61.25.34.58.

Un fax de confirmation du résultat du tirage au sort, précisant le groupe d'affectation de l'enfant, sera envoyé au médecin par le service de pharmacovigilance.

Visite de pré-cure ou d'initiation

Un entretien et un examen clinique et ORL complet (audiométrie, otoscopie, tympanométrie) seront effectués au cours de cette visite de manière à vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion.

Les informations devront être recueillies et reportées dans le cahier d'observation de l'étude prévu à cet effet. Il s'agira des données suivantes :

- caractéristiques socio-démographiques du patient ;
- données relatives aux antécédents pathologiques et chirurgicaux du patient ;
- pathologies associées au moment de la visite ;
- caractéristiques cliniques de l'otite séro-muqueuse récidivante, de ses co-morbidités (facteurs allergiques, déficit immunitaire, surinfections) ;
- évaluation des conditions de vie environnementale de l'enfant et de sa famille (fratrie, tabagisme familial, habitat, conditions scolaires, absentéisme scolaire, absentéisme parental, consultations médicales) ;
- auto-questionnaire de qualité de vie enfant (AUQUEI) et parents (MOS SF636) ;
- traitements pris par le patient.

Les signes vitaux seront également mesurés et collectés : le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC).

Un examen ORL complet incluant un audiogramme sera réalisé. Les critères mesurés par audiométrie et la description de la membrane tympanique sont détaillés au § 8.1. Les critères mesurés par le tympanogramme seront : courbe centrée normale, courbe centrée aplatie, courbe plate, courbe décalée vers les pressions négatives, courbe non recueillable ou examen non fait.

Visites de suivi (visite 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois)

Ces visites interviendront après le début de la cure pour les enfants du groupe cure thermique immédiate ou après la visite dite d'initiation pour les enfants du groupe cure thermique différée.

À chaque visite, les évaluations suivantes seront réalisées et reportées dans le cahier d'observation :

- pathologies et événements indésirables survenus depuis la dernière visite ;
- mesure des signes vitaux (poids, taille et indice de masse corporelle ou IMC) ;
- examen ORL complet ;
- nouveaux traitements pris par le patient depuis la dernière visite ;
- auto-questionnaire de qualité de vie (AUQUEI) ;
- évaluation des conditions de vie environnementale de l'enfant et de sa famille (conditions scolaires, absentéisme scolaire, absentéisme parental, consultations médicales).

L'auto-questionnaire de qualité de vie pour les parents (MOS SF-36) sera complété lors de la visite de suivi à 3 mois et lors de la visite de sortie.

7.2.5. Gestion des exclusions en cours d'étude

Sorties prématurées d'essai

En cas de sortie d'essai, les évaluations suivantes seront effectuées et reportées dans le cahier d'observation :

- événements indésirables survenus depuis la dernière visite ;
- nouveaux traitements pris par le patient depuis la dernière visite ;
- mesure des signes vitaux (poids, taille et indice de masse corporelle (IMC)) ;
- examen ORL complet.

Motifs de sortie d'essai

Les patients peuvent sortir de l'essai, s'ils le décident, à tout moment et quelle qu'en soit la raison ou sur décision de l'investigateur. En cas d'arrêt du traitement à l'étude, il conviendra de préciser la raison (survenue d'événements indésirables, manque d'efficacité du traitement, décision du patient ou des parents ou représentant légal, apparition d'un critère de non-inclusion, etc.).

Les patients pour lesquels la pose d'un aérateur trans-tympanique aura été décidée seront sortis d'essai mais resteront dans l'analyse en intention de traiter.

Conduite à tenir

Tous les cas de sortie d'essai doivent être documentés dans le cahier d'observation, dans les pages prévues à cet effet, et l'investigateur doit en préciser la raison. Les patients, quand la situation le permet, sont évalués selon les modalités prévues normalement pour la visite de fin d'étude.

Dans le cas où l'événement entraînant la sortie d'essai entrerait dans la définition d'un événement indésirable grave, l'investigateur se conforme aux démarches décrites au paragraphe 7.2.6.

Pour les patients perdus de vue, le cahier d'observation doit être rempli jusqu'à la dernière visite effectuée.

Les patients sortis d'essai ne seront pas remplacés.

7.2.6 Aspects liés à la sécurité et à la protection des personnes

Critères d'exclusion en cours d'étude : l'adénoïdectomie et/ou la pose d'un aérateur trans-tympanique entraîneront l'exclusion du patient (voir § 7.2.5).

Événements indésirables

Définition d'un événement indésirable : "Toute manifestation nocive et non voulue subie par une personne participant à un essai clinique, qu'elle soit considérée ou non comme liée au(x) médicament(s) de l'étude et quelle que soit la cause de cette manifestation".

Définition d'un événement indésirable grave : "Toute manifestation nocive et non voulue, subie par une personne participant à un essai clinique qui, quelle que soit la dose :

- entraîne le décès,
- met en jeu le pronostic vital immédiat (c'est-à-dire qu'il y a un risque réel de décès au moment de survenue de l'événement),
- entraîne l'hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation,
- entraîne une invalidité ou incapacité, permanente ou significative,
- est une anomalie congénitale,
- autre événement médicalement important".

Certains événements qui entraînent une hospitalisation peuvent ne pas faire l'objet d'une transmission aux autorités de santé, après accord de celles-ci. Exemple : hospitalisation pour bilan annuel d'un diabétique...

Recueil et transmission des données

- Événement indésirable non grave

Tout événement indésirable non grave survenant au cours de l'étude, y compris durant les fenêtres d'arrêt thérapeutique, sera enregistré sur un des formulaires d'événement indésirable inclus au cahier d'observation.

L'investigateur devra en préciser la date de survenue, la sévérité, les mesures correctrices mises en route et l'évolution ; il émettra en outre son avis sur la relation possible avec le traitement étudié.

- Événement indésirable grave

En cas d'événement indésirable grave, l'investigateur doit remplir immédiatement le formulaire d'événement indésirable grave et l'adresser immédiatement (dans les 24 heures et de préférence par télécopie) daté et signé au Dr Haleh Bagheri / Dr Geneviève Durrieu Tél. : 05 61 25 51 12 - Fax : 05 61 25 51 16, Centre régional Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance (CRPV), Faculté de Médecine 37 allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cedex. Il doit téléphoner immédiatement (le jour même) au CRPV Midi-Pyrénées (Dr Haleh Bagheri/ Dr Geneviève Durrieu) en cas de décès ou d'événement mettant en jeu le pronostic vital et joindre la photocopie de tous les résultats disponibles et examens entrepris avec leur date de réalisation, en faisant accompagner les données biologiques des valeurs de référence du laboratoire.

Suivi des événements indésirables

L'investigateur doit prendre toutes les mesures appropriées pour assurer la sécurité des patients, notamment il doit suivre l'évolution de tout événement indésirable (clinique, biologique ou autre..) jusqu'au retour à la normale ou jusqu'à consolidation de l'état du patient.

Pour tout événement médicalement pertinent : événements indésirables graves, sortie d'étude pour événement indésirable non grave, anomalie biologique ou autre dont le

suivi est spécifié dans le protocole, l'investigateur doit faire pratiquer toute investigation complémentaire recommandée par le protocole et fournir au promoteur, au fur et à mesure de leur réception, tous résultats permettant d'évaluer le cas : résultats d'examens complémentaires, comptes-rendus hospitaliers ou anatomopathologiques...

7.3. Organisation de l'étude pour les investigations

7.3.1. Randomisation

Un total de 160 patients (80 par groupe) sera randomisé. La randomisation aura lieu après la vérification de l'ensemble des critères d'inclusion et de non-inclusion. La liste de randomisation sera établie par l'unité de Pharmaco-épidémiologie. Les demandes de randomisation seront gérées par le responsable de la coordination de l'étude.

7.3.2. Gestion des données mesurées ou générées

Les données seront recueillies directement au moment de la consultation en face à face, sur des questionnaires papiers. Ces questionnaires seront ensuite récupérés, au fur et à mesure, par le moniteur de l'étude lors des visites de monitoring et conservés au centre de coordination de l'étude.

L'information recueillie pendant l'étude sera classée, vérifiée, codée et saisie en temps réel au niveau du centre responsable de la saisie et de la gestion des données.

La maintenance de la base de données sera sous la responsabilité du coordonnateur de l'étude et du responsable du traitement de l'information. Une fois ce traitement de l'information réalisé, la base de données sera gelée et ne contiendra que des questionnaires exploitables.

Tous les ordinateurs seront protégés par un mot de passe et ne seront accessibles qu'aux membres de l'équipe de recherche.

7.3.3 Coordination (voir § 10.1)

8. Critères de jugement

8.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal sera le seuil auditif mesuré 3 mois après la cure thermale, à l'aide d'un audiogramme, outil de mesure des capacités auditives permettant d'obtenir des données fiables et reproductibles. Les critères mesurés lors de l'audiométrie tonale seront :

- la conduction osseuse (CO) à 500, 1000 et 2000Hz,
- la conduction aérienne (CA) à 500, 1000 et 2000 Hz.

Ces mesures seront effectuées sur l'oreille gauche et droite.

8.2. Critères de jugement secondaires

- le seuil auditif à l'aide d'un audiogramme à 6, 9 et 12 mois (voir § 8.1) ;
- le nombre de récurrences d'otites séreuses à 3, 6, 9 et 12 mois ;
- les signes fonctionnels oto-rhino-laryngés à 3, 6, 9 et 12 mois ;
- aspect de la membrane tympanique à l'otoscopie. Les descriptions possibles de la membrane sont : tympan normal ; niveaux hydro-aériques ; tympan mat ; myringosclé-

rose ; rétraction de la pars tensa ; perforation et cholestéatome.

Seront aussi recueillies la présence des données cliniques suivantes : oreille sèche ; otorrhée séreuse ; otorrhée séro-muqueuse ; otorrhée purulente ou mucco-purulente ; obstruction nasale qui peut être absente, légère, modérée, sévère ou complète avec respiration à prédominance buccale ; rhinorrhée claire fluide (séreuse), claire épaisse (muqueuse ou séro-muqueuse), purulente ou mucco-purulente, absente, moyennement abondante ou très abondante ; rhino-sinuso-pharyngite (nombre d'épisodes).

Seront aussi pris en compte l'absentéisme scolaire (nombre de jours d'absence) à 3, 6, 9 et 12 mois ; l'absentéisme parental (nombre de jours d'absence) à 3, 6, 9 et 12 mois ; le recours aux soins (soins médicaux et chirurgicaux : pose d'aérateurs trans-tympaniques, le nombre et le type d'intervenants consultés) à 3, 6, 9 et 12 mois ; qualité de vie par l'auto-questionnaire AUQUEI à la sélection, 0, 3, 6, 9 et 12 mois : cet auto-questionnaire, largement validé, comporte 32 items ("Échelle fermée") et une question ouverte ("Échelle ouverte") et explore la qualité de vie de l'enfant d'un point de vue des affects, de son corps, de ses activités, de ses relations aux autres et des éléments extérieurs à lui-même [16]. Cet outil a déjà été utilisé chez l'enfant malade chronique ; il apparaît bien adapté aux objectifs fixés dans notre étude. Ce questionnaire est accompagné d'un questionnaire "parents" qui permet d'évaluer la qualité de vie de la famille à la sélection, 0, 3 et 12 mois. L'évaluation de la qualité de vie des familles sera réalisée au moyen d'un auto-questionnaire générique (MOS SF-36) permettant d'évaluer un profil de qualité de vie lié à la santé quelle que soit la maladie étudiée. Il est constitué de 36 items regroupés en 8 dimensions ou sous-échelles évaluant dans le mois précédant, l'activité physique (10 items), la vie et les relations avec les autres (2 items), les douleurs physiques (2 items), la santé perçue (5 items), la vitalité (4 items), les limitations dues à l'état physique (4 items), la santé psychique (5 items) et l'évolution de la santé perçue (1 question). Les résultats sont donnés sous la forme de scores pondérés par sous-échelle.

9. Statistiques

9.1. Justification de l'effectif

Le nombre de sujets nécessaire repose sur le critère d'évaluation principal, la mesure du seuil auditif. Nous avons pris comme hypothèse un gain d'au moins 15 dB en moyenne au bout de 3 mois après la cure thermique, sur l'audiogramme chez les enfants bénéficiant d'une cure thermique immédiate par rapport aux enfants bénéficiant d'une cure thermique différée. Pour mettre en évidence cette différence, le nombre nécessaire de patients s'élève à 80 par groupe, en prenant en compte un nombre de perdus de vue de 10% ($\alpha = 5\%$; puissance = 95%).

9.2. Stratégie d'analyse des données

Les caractéristiques des patients feront l'objet d'une analyse descriptive et seront comparées, par le test de Student pour les variables quantitatives, et par le test du Chi-2 de Pearson pour les variables qualitatives.

Une analyse descriptive sera réalisée pour les paramètres d'évaluation de la cure thermale. Les données qualitatives seront décrites en présentant les fréquences de chacune des modalités de ces variables. Pour les variables quantitatives seront calculés : la fréquence, la médiane, la moyenne, l'écart-type et les valeurs extrêmes.

L'analyse statistique sera réalisée en intention de traiter (ITT). L'analyse comparative de deux variables qualitatives fera appel au test du chi-2. L'analyse comparative de deux variables quantitatives utilisera une analyse de variance (ANOVA) pour le critère principal et une ANOVA à mesures répétées pour les critères secondaires.

Les tests comparatifs seront interprétés en utilisant un risque alpha fixé à 5%. Les analyses statistiques seront réalisées en utilisant le logiciel SAS (Version 9.1).

9.3. Tests statistiques utilisés pour chaque analyse et leur justification

(voir § 9.2)

9.4. Lieu d'analyse des données et responsable

(voir §10.1)

10. Aspects médico-légaux

10.1. Responsables et lieux de recherche

- Responsable de la recherche : Pr Jean-Louis Montastruc, Faculté de Médecine Service d'Hydrologie et de climatologie médicales, Laboratoire de médecine thermale, Service de Pharmacologie clinique, 37 Allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cedex. Courriel : montastruc@cict.fr Tel. 05 61 14 59 60.

- Co-responsable de la recherche : Dr Geneviève Durrieu, Service de Pharmacologie clinique, 37 Allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cedex. Courriel : durrieu@cict.fr Tel. : 05 61 14 59 07 poste 4447.

- Responsable de la gestion et de la coordination de l'étude : Mme Laurence Nègre-Pages, LN Pharma, 25 rue Ozanne, 31000 Toulouse. Courriel : laurence.negrepages@easyconnect.fr Tel. 05.61.25.34.58.

- Coordinateur de l'étude : Pr Olivier Deguine, Service ORL, Hôpital Purpan, CHU Toulouse.

- Investigateurs principaux : Pr Elie Serrano, Service ORL, Hôpital Rangueil, CHU Toulouse et Pr Bernard Fraysse, Service ORL, Hôpital Purpan, CHU Toulouse.

- Co-investigateurs : Pr Darrouzet, Pr Bébéar, Pr Stoll du Service ORL du CHU Bordeaux ; médecins ORL volontaires de la région Midi-Pyrénées et Aquitaine ; établissements thermaux volontaires de la région Midi-Pyrénées des villes d'Ax-les-Thermes et de Luchon.

- Conseil méthodologique : Dr Maryse Lapeyre-Mestre, Service de Pharmacologie clinique, unité de Pharmaco-épidémiologie, Faculté de Médecine, 37 Allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cedex. Tel. 05 61 14 59 03.

- Responsable de la saisie et de l'analyse des données : Pr Olivier Rascol, Service de Pharmacologie clinique, Faculté de Médecine de Toulouse.

10.2. Engagement de l'investigateur - Bonnes pratiques

Les procédures décrites dans ce protocole concernant la conduite, l'évaluation et la documentation de l'enquête sont conçues pour s'assurer que le médecin investigateur respecte les principes éthiques définis dans la déclaration d'Helsinki, qui l'accepte et y veillera tout au long du projet de recherche. L'étude sera conduite conformément aux articles L.4113-6, L.4113-9 et L.4113-10 du Code de la Santé publique. Une copie datée et signée du curriculum vitae de chaque investigateur et co-investigateur sera fournie au promoteur avant le début de l'essai.

10.3. Assurance qualité

Contrôle de qualité par l'investigateur

L'investigateur responsable de l'étude s'assure de la bonne organisation et de la qualité de l'étude, notamment en ce qui concerne le respect du protocole, le recueil des données et, d'une manière générale, les Bonnes pratiques cliniques.

Contrôle de qualité par l'équipe de monitoring

Des attachés de recherche clinique assureront un monitoring téléphonique et des visites de monitoring sur site tout au long de l'étude. Au cours de ces visites, ils monitoreront les cahiers d'observations, vérifieront la cohérence et le remplissage des cahiers d'observation. La société de data management validera les contrôles de cohérence et sera en charge du suivi et de la relance des demandes de corrections et des documents manquants.

L'anonymat du patient doit être respecté et les informations vérifiées lors de ces contrôles doivent rester confidentielles.

Audits et inspections

Conformément aux réglementations nationales, l'Afreth ou les autorités compétentes doivent pouvoir réaliser à leur discrétion un audit ou une inspection afin de vérifier l'application des exigences réglementaires et le respect des Bonnes pratiques cliniques.

En signant le présent protocole, l'investigateur autorise l'accès à ses dossiers de l'étude aux auditeurs du Service assurance de qualité clinique de l'Afreth et aux inspecteurs des Autorités de santé. Les auditeurs de l'Assurance de qualité clinique évaluent l'exactitude et l'adéquation des données et s'assurent que les études cliniques sont réalisées conformément aux Bonnes pratiques cliniques et aux recommandations en vigueur. Ces personnes, liées par le secret professionnel, ne divulgueront pas les informations à caractère personnel qu'elles seront amenées à connaître.

Au cours de ces audits ou inspections, les données figurant dans les cahiers d'observation seront comparées aux documents sources. L'ensemble de la documentation à conserver par l'investigateur ainsi que la comptabilité des produits à l'étude seront également vérifiés.

Dans tous les cas, les auditeurs de l'Afreth, ou les auditeurs indépendants désignés par l'Afreth, aideront l'investigateur à préparer une éventuelle inspection des Autorités de santé.

10.4. Aspects réglementaires

10.4.1 Le promoteur

L'Afreth est le promoteur de cette étude. Les procédures décrites dans ce protocole concernant la conduite, l'évaluation et la documentation de l'enquête sont conçues pour assurer que le promoteur (Afreth) et le médecin respectent les principes éthiques définis dans la déclaration d'Helsinki.

L'étude sera conduite conformément aux articles L.4113-6, L.4113-9 et L.4113-10 du Code de la Santé publique.

10.4.2 Comité Consultatif de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale (CCPPRB)

La pratique des praticiens par rapport à leur patient est modifiée par cette étude. L'accord du Ccprb est donc nécessaire. Le dossier sera soumis au Comité consultatif de protection des personnes en recherche biomédicale de Toulouse avant le démarrage de l'étude.

10.4.3. Informatique et Liberté

Les données recueillies dans le cadre de l'étude sont indirectement nominatives. Une demande d'avis auprès du Comité consultatif national sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé a été déposée le et l'autorisation de traitement de données indirectement nominatives a été rendue le Le fichier des médecins généralistes étant nominatif, il fait aussi l'objet d'une déclaration ordinaire auprès de la Cnil.

10.4.4. Lettre d'intention

Conformément aux Bonnes pratiques, l'Afreth notifiera cette étude aux autorités compétentes.

10.4.5 Attestation d'assurance

L'Afreth certifie pour cette étude avoir souscrit une assurance.

10.4.6. Convention financière

Les médecins participants à l'étude étant rémunérés, un dossier sera déposé avant le début de l'étude, pour demande d'avis auprès du Conseil national de l'Ordre des médecins.

10.4.7. Bonnes pratiques

L'étude sera conduite selon les recommandations de bonnes pratiques cliniques internationales (GCP).

10.5. Évènements indésirables

cf 7.2.6.2

10.6 Cahier d'observation

Document joint au protocole.

10.7 Modifications et amendements

Il est spécifié que toute annexe ou documentation rattachée à ce protocole est considérée comme en faisant partie. Aucun changement ou amendement ne pourra être apporté à ce protocole par l'investigateur ou par le promoteur après approbation et signature des deux parties, à moins que ces changements ou amendements n'aient été discutés et approuvés par l'investigateur et le promoteur. Toute modification sera présentée sous forme d'amendement écrit et signé par l'investigateur et le promoteur, et rattachée au texte original du protocole. Certains amendements peuvent nécessiter une modification du formulaire de consentement éclairé. Le Ccprb doit être informé de tout amendement au protocole et son accord préalable est requis pour toute modification concernant la sélection des patients ou leur suivi.

10.8 Anonymat des sujets

Les sujets participant à cette étude seront identifiés par les trois premières lettres de leur nom et les deux premières du prénom. Une liste d'identification des patients sera conservée dans le dossier de l'investigateur.

L'investigateur s'assurera que l'anonymat de chaque personne participant à l'étude est respecté. Aucune information permettant l'identification des personnes ne sera communiquée à des tiers autres que ceux réglementairement habilités à détenir cette information (et qui sont tenus au secret professionnel).

10.9. Conservation des données dans le(s) centre(s) investigateur(s)

L'investigateur devra s'assurer que les données de l'étude et les dossiers des patients seront conservés pendant la période maximum permise par l'établissement hospitalier ou l'exercice privé. Conformément aux GCP-ICH, l'investigateur devra s'assurer que les codes d'identification des patients seront conservés pendant au moins 15 ans après la fin ou l'arrêt de l'étude. Tout centre désireux de procéder à la destruction de données devra, au préalable, en informer l'Afret et les membres du comité scientifique.

11. Rapport et publication

Aucune publication (abstract, poster, communication, manuscrit) ne peut être effectuée sans l'accord conjoint des membres du comité scientifique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Montastruc JL et Montastruc P. La pharmacologie clinique : un modèle pour l'étude scientifique du thermalisme ? *Press Therm Climat* 1989;126 (1):5-7.
2. Cazes A, Llau ML, Lapeyre-Mestre M, Barousse-Barbe C, Thouvenot JP, Louvet, Montastruc JL. Étude des effets d'une cure thermale à Aulus-les-Bains sur le bilan lipidique. *Press Therm Climat* 1997;134(3):193-196.
3. Brefel-Courbon C, Desboeuf K, Thalamas C, Galtizky M, Senard JM, Rascol O, Montastruc JL. Clinical and economic analysis of spa therapy in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2003;18:578-84.

4. Montastruc JL, Dutkiewicz R, Llau-Bousquet-Melou ME, Lapeyre-Mestre M. Effets indésirables des cures thermales : à propos d'une étude prospective systématique à Bagnères-de-Bigorre. *Press Therm Climat* 1999;136:669-73.
5. Olivier P, Dugue A, Montastruc JL. Adverse cardiovascular and central neurologic reactions to sympathomimetics used as nasal decongestants : results of the French National Pharmacovigilance Survey. *Thérapie* 2003;58:361-6.
6. The treatment of persistent glue ear in children. *Effective Health Care* 1992;4:1-16.
7. American Academy of Pediatrics : Clinical Practice guidelines Otitis media with effusion. *Pediatrics* 2004;113:1412-1429.
8. Danish approach to the treatment of secretory otitis media. Report of the Danish consensus conference, Copenhagen 1987. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;146:1-28.
9. Narcy P et coll. Les otites séro-muqueuses de l'enfant. *Ann Pédiatr* 1984;31(11):939-943.
10. Giebink GS et coll. A controlled trial comparing three treatments for chronic otitis media with effusion. *Pediatr Infects Dis J* 1990;9(1):33-39.
11. Williams RL et coll. Use of antibiotics in preventing recurrent acute otitis media and in treating otitis media with effusion. A meta-analytic attempt to resolve the brouhaha. *JAMA* 1993;270:1344-1351.
12. Rosenfeld RM et Post Jc. Meta-analysis of antibiotics for the treatment of otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;106:378-386.
13. Maw R et Bawden R. Spontaneous resolution of severe chronic glue ear in children and the effect of adenoidectomy, tonsillectomy and insertion of ventilation tubes (grommets). *Br Med J* 1993;306:756-760.
14. Gaillard de Collogny L, Meunier A, Bedu M. Les aérosols manosoniques dans le traitement des otites séro-muqueuses dans le cadre de la crénothérapie à la Bourboule. *Press Therm Climat* 1986;123(4):155-157.
15. Laroche C. Suivi d'une cohorte de 3000 curistes thermaux pendant trois ans par le Service national de contrôle médical du régime général. *Bull Acad Natl Med* 1987;171(7):869-886.
16. Manificat S, Dazard A, Cochat P, Nicolas J. Évaluation de la qualité de vie en pédiatrie : comment recueillir le point de vue de l'enfant. *Arch Pédiatr* 1997;4:1238-1246.

Projets de recherche Afreth 2005/19 et 2005/22 réunis

Effets du traitement thermal sur la gonarthrose. Essai clinique randomisé. Traitement thermal versus poursuite du traitement habituel.

Médecin coordonnateur principal : Dr Romain Forestier

15 avenue Charles-de-Gaulle 73100 Aix-les-Bains

Médecins Coordonnateurs associés

Dr Hugues DESFOURS *Balaruc-les-Bains*

Dr Jean-Max TEISSIER *Hôpital thermal, Dax*

Centre de Coordination : Centre d'investigation clinique, CHU de Grenoble

Conception et écriture du protocole : Dr Romain Forestier, Dr Alain Françon.

1. Résumé

La gonarthrose est la deuxième localisation arthrosique extra-vertébrale après l'arthrose des mains mais la première par le nombre de patients symptomatiques et par le handicap fonctionnel qu'elle occasionne.

Un certain nombre de recommandations de bonnes pratiques cliniques ont concerné la gonarthrose. Les plus connues sont celles de l'Eular (European league against rheumatism) et celles de l'Acr (American college of rheumatology). Aucune ne cite la cure thermique parmi les traitements recommandés. Nous pensons que cette absence est expliquée par un niveau de preuve d'efficacité du traitement thermal jugé insuffisant par les experts de l'Eular même s'il existe malgré tout plusieurs essais thérapeutiques qui ont évalué le traitement thermal de la gonarthrose.

L'objectif principal de la recherche est l'évaluation de l'effet du traitement thermal dans la gonarthrose avec augmentation du nombre de patients présentant une amélioration cliniquement pertinente (Womac + Eva douleur) dans le groupe traitement thermal par rapport à une prise en charge conventionnelle.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation de l'effet thérapeutique spécifiquement pour chacun des centres thermaux d'Aix-les-Bains, Balaruc et Dax ; l'augmentation du nombre de patients acceptant leur symptomatologie (symptôme cliniquement acceptable ou Sca) ; l'évaluation de la qualité de vie (SF36) ; l'évaluation des rapports bénéfice/risque, coût/efficacité, coût/utilité du traitement thermal dans la gonarthrose.

Population concernée : patients âgés de plus de 50 ans et présentant une gonarthrose douloureuse depuis au moins trois mois. La population sera recrutée localement dans la région des stations d'Aix-les-Bains, de Balaruc-les-Bains et de Dax. Les critères de classification sont ceux de l'Acr.

Il est nécessaire d'inclure 402 patients pour pouvoir observer une différence cliniquement significative entre les deux groupes constitués après tirage au sort aléatoire et pouvoir évaluer cette efficacité en prenant en compte les spécificités de chaque centre participant.

Essai randomisé incluant 402 patients dans chacun des trois centres répartis par tirage au sort en deux groupes : ceux du premier groupe effectueront une cure thermale complète, y compris la surveillance médicale par un médecin de la station. Parallèlement, ils poursuivront leur traitement habituel selon les indications de leur médecin traitant et se verront remettre un livret d'éducation et d'information. La cure thermale débutera immédiatement après le tirage au sort (au plus tard dans le mois qui suit) ; ceux du deuxième groupe poursuivront leur traitement habituel après le tirage au sort et se verront remettre un livret d'éducation et d'information, une séance de balnéothérapie de quelques jours leur sera proposée au terme des 6 mois de suivi. Pour évaluer cette séance de balnéothérapie, une évaluation de leur amélioration (Womac + Eva douleur) sera faite par courrier à 9 mois. La même évaluation à 9 mois sera faite pour le 1er groupe.

Dans les deux groupes, les patients seront autorisés à prendre tous les médicaments qui paraîtront nécessaires à leur médecin.

Les patients seront examinés, aux mêmes dates, par un médecin examinateur extérieur, indépendant du thermalisme, qui ne connaîtra pas le groupe d'appartenance du patient. Conformité à la loi française de protection des personnes dans les essais thérapeutiques (loi Huriet-Serusclet), avis du comité d'éthique, recueil du consentement éclairé, assurance.

Randomisation en insu selon la méthode de Zelen (randomisation du consentement) pour éviter de révéler au groupe témoin l'existence d'un autre groupe.

Les patients seront "naïfs" vis-à-vis du thermalisme. La randomisation se fera à l'insu des soignants et de la personne en charge de l'analyse statistique.

L'analyse aura lieu en intention de traitement : les patients seront analysés dans le groupe dans lequel ils ont été randomisés, même s'ils n'ont pas reçu le traitement prévu. Les perdus de vue seront considérés comme des échecs (hypothèse du biais maximum).

Le contrôle de qualité, la coordination et le traitement statistique de l'étude sont assurés par le Centre d'investigation clinique (CIC) de Grenoble.

Le protocole sera enregistré dans le registre des essais cliniques pour donner la possibilité de publication dans les grandes revues sur le site www.clinicaltrial.gov

La durée de l'étude est fixée à 9 mois, date de la dernière évaluation pour les deux groupes.

2. But de la recherche

L'objectif de l'étude est de mesurer l'efficacité clinique, à 6 mois, les effets indésirables et, si possible, l'impact économique d'un traitement thermal dans la gonarthrose (cet impact économique ne s'applique que pour le centre d'Aix-les-Bains).

2.1. Situation du sujet dans la littérature

La gonarthrose est une pathologie fréquente. Ainsi, une enquête américaine avait mesuré une prévalence de 6,1% chez les adultes de plus de 30 ans [Lawrence 1989]. La préva-

lence de la gonarthrose augmente avec l'âge. Ainsi elle a été estimée à 40% de la population de plus de 75 ans [Cicutini 1995]. En France, on ne connaît pas la fréquence exacte de la gonarthrose dans la population mais on sait qu'elle représente 7,3% des motifs de consultation en rhumatologie. Elle est donc légèrement plus fréquente que les lombalgies qui représentent 6,1% [Carter 1986].

Elle retentit fortement sur le quotidien des patients et occasionne des coûts importants pour la protection sociale [Levy 1993]. Une étude française récente estimait les coûts directs de l'arthrose en France à 1,6 milliards d'euro en 2002 [Le Pen 2005]. Une moitié était imputable aux dépenses hospitalières (800 millions d'euro). L'arthrose a nécessité 13 millions de consultations et des dépenses de médicament s'élevant à 570 millions d'euro. Ces dépenses se sont accrues de 156% par rapport à 1993 en raison d'un accroissement du nombre de patients traités (+54%) et du coût par patient (+2,5% par an). Cette étude concernait aussi bien l'arthrose rachidienne que les formes périphériques mais compte tenu de la fréquence de la gonarthrose, une part non négligeable de ces dépenses lui est imputable.

2.1.1. Traitements de la gonarthrose

Un certain nombre de revues de la littérature et de recommandations pour la pratique ont déjà été réalisées pour la gonarthrose. Les plus connues, et qui ont été actualisées à plusieurs reprises, sont les recommandations de l'Eular [Eular 2000, 2003] et les recommandations de l'Acr [Acr 2000, 2002].

Aucune de ces recommandations ne conseille d'utiliser le traitement thermal alors que celui-ci est couramment utilisé en Europe et en particulier en France dans le traitement de cette pathologie [Boulangé 1999].

Même si la qualité méthodologique de ces recommandations a été critiquée [Pencharz 2002], elles n'en restent pas moins une référence du fait de leur diffusion et de l'absence de travail de meilleure qualité sur le sujet.

2.1.2. Évaluation de la crénothérapie

Différents essais thérapeutiques thermaux de bonne qualité ont conduit à ce que le traitement thermal soit reconnu dans le traitement de la lombalgie chronique [Anaes 2000, Van Tulder 1998, Verhagen 2003].

Plusieurs essais prospectifs contrôlés randomisés ont déjà évalué l'effet des traitements thermaux pour les principales autres indications revendiquées par la crénothérapie en rhumatologie : lombalgie chronique, coxarthrose, arthrose des mains, fibromyalgie, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, cervicalgie chronique [Konrad 1992, Pratzel 1993, Collin 1993, Guillemain 1994, Constant 1995, Graber-Duvernay 1997, Llorca 1995, Yurkturan 1997, Constant 1998, Elkayam 2000, Franke 2000, Neumann 2001, Buskila 2001, Van Tubergen 2001, Van Tubergen 2002, Evcik 2002, Forestier 2004 et 2005].

Un certain nombre de ces essais concernent, au moins pour partie, la gonarthrose [Szucs 1989, Wigler 1995, N'guyen 1998, Sukenik 1999, Forestier 2000, Fioravanti 2000, Guillemain 2001, Kovacs 2002, Tishler 2004, Yilmaz 2004]. Une estimation réalisée, à

partir de ceux où la variation du critère principal et l'écart-type sont disponibles, estime l'effet traitement à 0,42 ce qui correspond à un effet modéré [Forestier 2000, Guillemin 2001, Kovacs 2002, N'guyen 1998].

2.2. Justification du recours à la méthode

Il n'est pas possible de recourir à un groupe placebo pour l'évaluation d'un traitement physique en raison de l'impossibilité d'un insu du patient [Boutron 2003 et 2004].

Notre étude, à vocation pragmatique, a pour objectif de mesurer l'effet à 6 mois d'un traitement thermal complet, en prenant en compte non seulement l'éventuel effet des propriétés physico-chimiques des agents thermaux (eau, boue, vapeur) mais également celui des techniques de soins adjuvantes (balnéation, jets d'hydrothérapie, massages) ainsi que l'effet du suivi médical.

Le recrutement local des patients ne permet pas de connaître l'effet du dépaysement dans l'évaluation de la cure thermale. En revanche, il permet de mieux préciser l'effet du traitement thermal proprement dit. De surcroît, il facilite beaucoup la procédure d'évaluation dans la mesure où il n'est pas possible de faire revenir 3 et 6 mois plus tard pour une visite d'évaluation des patients dispersés sur tout le territoire français comme le sont les patients habituels des stations thermales.

La plupart des revues de la littérature sur les traitements insistent sur l'importance de l'insu du médecin examinateur, parfois du soignant et de l'évaluation statistique [Chalmers 1981, Van der Heijden 1995, Verhagen 1998a et 1998b, Gross 2001, Van Tulder 1997]. Il est également important de préserver l'insu de la randomisation [Kunz 1998, Moher 1998], de réaliser une analyse en intention de traiter [Hollis 1999].

Les auteurs du protocole constatent que, quelle que soit la méthodologie employée, l'absence d'insu du malade entraîne toujours un biais, notamment le biais de préférence thérapeutique. À leur connaissance, il n'existe pas de travaux rigoureux démontrant qu'un type de biais est plus important ou moins important qu'un autre. Les auteurs espèrent que les indices cliniques choisis correspondent à des situations concrètes, moins sujettes à interprétation, et que la méthode de randomisation de Zelen (méthode de randomisation du consentement) diminuera le biais lié au mécontentement du groupe témoins qui ne reçoit pas de traitement supplémentaire mais simplement un livret d'éducation et d'information.

Pour limiter l'influence de l'effet placebo dans le groupe traité par soins thermaux, on décide de choisir un critère de jugement qualitatif. Une méta-analyse récente a montré que l'effet placebo n'était significatif que sur les variables continues et dans les essais portant sur la douleur [Hrobjartsson].

2.2.1. Évaluation économique

Les essais thérapeutiques thermaux incluant une étude médico-économique sont rares en France [Cnam 1987, Allard 1997 et 1998, Montastruc 2002] et n'ont pas permis de préciser l'impact économique global du thermalisme dans notre pays en raison d'insuffisances méthodologiques [Schilliger, Graber-Duvernay 1998]. Il existe un essai plus rigoureux, réalisé en Hollande, mais celui-ci concerne la spondylarthrite ankylosante. Il

montre que le traitement thermal a un intérêt dans le traitement de cette pathologie [Van Tubergen]. Nous avons réalisé, plus récemment, un essai médico-économique sur la cervicarthrose qui ne permettait de dégager aucune différence significative en raison d'un manque de puissance mais qui évoquait la possibilité d'un intérêt médico-économique de la cure thermale et surtout des champs électromagnétiques pulsés dans la cervicalgie chronique [Forestier 2004 et 2005] par rapport à la poursuite du traitement habituel.

2.2.2. Évaluation des effets indésirables

Peu de travaux prospectifs ont cherché à évaluer les effets indésirables et les complications survenus pendant une cure thermale [Gerbaud 1994, Graber-Duvernay 1994, Dutkiewicz 1999]. En l'absence de groupe contrôle, ils n'ont pas permis de mesurer l'imputabilité éventuelle de ces complications à la cure.

Dans la plupart des essais d'efficacité précédemment cités, le recueil des effets indésirables est parfois imprécis et le nombre de patients probablement insuffisant pour autoriser une estimation exacte de leur fréquence.

3. Description du protocole

3.1. Choix du comparateur

Il est possible de comparer le traitement thermal à un des traitements proposés par le comité d'expert de l'Eular. Même si la bibliographie réalisée à cette occasion n'est pas exhaustive et que les critères de sélection des essais peuvent être discutés [Pencharz 2002].

* L'exercice physique serait en théorie bien adapté mais il y a un fort risque de facteur de confusion dans la mesure ou il sera difficile de l'interdire aux patients de l'autre groupe sans poser un problème éthique, compte tenu de son efficacité et de son innocuité [Fransen 2003]. De surcroît, les visites médicales réalisées au cours de la cure comportent habituellement des conseils d'hygiène de vie. Dans cette pathologie, elles comporteront tout naturellement une recommandation d'activité physique et des conseils de réduction pondérale si nécessaire.

* Le paracétamol (acetaminophen[®]) est un autre candidat potentiel car il est efficace et bien toléré [Towheed 2003] mais son usage, très répandu, risque de poser des problèmes pratiques identiques à ceux l'exercice physique.

* Les antiarthrosiques d'action lente seraient de meilleurs candidats. Ils sont recommandés comme les précédents en raison d'un bon rapport bénéfice risque [Towheed 2001]. Ils semblent, de prime abord, bénéficier d'un effet thérapeutique important [Eular 2003]. Cependant, une récente revue systématique de la littérature constatait l'existence probable d'un biais de publication ce qui fait suspecter que l'effet thérapeutique est moins important que ce que donne l'analyse de la littérature publiée [Mc Alindon 2000]. Les différentes spécialités contenant du chondroïtine sulfate et les insaponifiables de soja sont remboursées en France et risquent de poser les mêmes problèmes que les précédents comparateurs. Par contre, la Glucosamine n'est disponible que sous forme de compléments alimentaires et n'est donc pas fréquemment prise par les patients. Elle pourrait de surcroît permettre de constituer un groupe placebo.

* Dernière alternative, la comparaison avec la poursuite du traitement habituel qui est plus facilement acceptable avec la méthode randomisation de Zelen exposée plus loin. L'adhérence à la poursuite du traitement habituel pourrait être augmentée en proposant aux patients un livret d'éducation et d'information sur l'arthrose et de conseils sur l'exercice physique en début d'étude. Des essais préalables ont montré que la seule information des patients sur la nécessité d'un exercice physique n'apportait pas d'amélioration significative dans la gonarthrose [Ravaud 2004]. Une méta-analyse Cochrane avait déjà fait cette constatation précédemment [Fransen 2003].

On décide de retenir la poursuite du traitement habituel. Concrètement, on propose de donner aux patients le livret d'éducation et d'information conçu par le service de rhumatologie de l'hôpital de Cochin dans le groupe témoin et dans le groupe thermal afin que le traitement thermal soit la seule différence entre les deux groupes. Pour minimiser le biais de déception du groupe témoin, on proposera des séances de balnéothérapie après 6 mois pour une meilleure adhésion au protocole.

3.2. Nombre de patients à inclure

3.2.1. Évaluation préliminaire

Nous avons réalisé une évaluation préliminaire au cours de l'été 2005. Celle-ci a concerné 13 patients présentant une gonarthrose selon les critères de l'Ac. Ils ont été inclus de façon consécutive à partir d'une liste de patients vus en consultation pour débiter une cure thermale pendant la période considérée.

L'échelle Womac était remplie pendant la consultation par le patient, en présence du médecin du centre de recherche. Ensuite celui-ci posait les questions de l'indice de Lequesne selon la formulation proposée par l'auteur.

Le nombre de patients améliorés d'au moins 10 points sur l'échelle Womac est de 7/13 (Tableau I)

3.2.2. Estimation statistique du nombre de patients à inclure

S'il s'agit de l'hypothèse "le traitement thermal avec les conseils d'éducation (livret) et la poursuite du traitement habituel" est-il supérieur ou inférieur aux seuls "conseils d'éducation (livret) et la poursuite du traitement habituel ?" nous sommes en situation bilatérale.

En l'absence de données précises concernant l'évolution de la douleur mesurée à 6 mois dans la gonarthrose chronique, nous formulons les hypothèses suivantes : la proportion de patients améliorés à 6 mois sera de 50% pour le groupe " traitement thermal " (voir ci-dessus), et la proportion de patients améliorés à 6 mois sera de 25% pour le groupe "poursuite du traitement habituel". Il s'agit d'une estimation à partir de l'effet placebo habituel dans le traitement de la douleur.

Le risque α de 1^{ère} espèce consenti sera égal à 5%.

Le risque β de 2^e espèce consenti sera égal à 20% (puissance statistique de 80%).

Selon logiciel *N_query software*, le nombre de patients à inclure en test bilatéral est égal à 58 par groupe, soit 116 patients au total par centre.

Si l'on formule l'hypothèse d'un nombre de 15% de patients sortis d'étude, perdus de

Tableau I : Évolution de l'indice WOMAC entre le début et la fin de la cure

Code patient	J0	J20	différence
f	97.5	57.5	-40
l	102.5	69	-33.5
e	132.5	100	-32.5
b	47.5	22.5	-25
g	130	115	-15
c	55	45	-10
h	125	115	-10
a	67.5	60	-7.5
i	80	77.5	-2.5
j	72.5	82.5	10
k	97.5	112.5	15
m	120	135	15
d	85	105	20

vue ou ayant interrompu l'étude, le nombre minimum de patients à inclure dans l'essai sera égal à 134 patients dans chaque centre (67 par groupe au minimum). Cet effectif doit être atteint pour répondre à l'objectif secondaire qui est l'évaluation de chaque centre pris individuellement. Pour éviter un effet centre, le nombre maximal de patients par centre sera de 200 (100 par groupe).

La période de recrutement sera prolongée de quelques mois si cette limite maximale n'est pas atteinte.

3.3. Recrutement

Les patients, avertis par voie de presse et d'affiche et souhaitant participer à l'essai, prennent rendez-vous par téléphone pour le printemps 2006. Cette date correspondra à leur consultation médicale C1. Les affiches seront exposées dans les salles d'attente des médecins et des kinésithérapeutes ainsi que dans les officines de pharmacie et dans les salles d'accueil des laboratoires biologiques du canton.

3.4. Critères de sélection des patients

L'objectif des critères de recrutement est d'inclure le maximum de patients ayant une gonarthrose afin d'avoir un échantillon représentatif [Rothwell 2005] tout en évitant différents facteurs de confusion et les contre-indications aux traitements.

3.4.1. Critères d'inclusion

Les critères diagnostics retenus sont ceux de l'Acr [Altman 1986] traduits par Loyau [Loyau 1990] : douleur des genoux et au moins 1 des trois critères suivants : âge > 50 ans, raideur matinale < 30 minutes, crépitements articulaires, et la présence d'ostéophytes à la radiographie du genou (sensibilité 94%, spécificité 87%).

Par ailleurs on ajoute :

- radiographie du genou effectuée depuis moins de 3 ans (pour la cotation de la sévérité de l'arthrose), cliché de face, en schuss, axial de rotule ;
- intensité de la douleur actuelle sur l'échelle visuelle analogique (Eva) $>$ ou $=$ 30 mm.

3.4.2. Critères de non-inclusion

- Arthrose limitée au compartiment fémoro-patellaire : l'arthrose fémoro-patellaire a une évolution capricieuse et imprévisible qui rend difficile l'observation d'un effet thérapeutique.
- Cure thermale réalisée dans le passé (patients non naïfs vis-à-vis de la cure thermale).
- Syndrome dépressif sévère, psychose.

3.4.3. Contre-indications

- Déficit immunitaire, cardiopathie évolutive, néoplasie évolutive, infection ; ou intolérance prévisible aux soins thermaux (intolérance à la chaleur, aux bains, à la piscine...)
- Exercice professionnel lié au thermalisme.
- Traitements antérieurs du genou : massages, physiothérapie, acupuncture depuis moins de 1 mois ; infiltration depuis moins de 3 mois ; AINS depuis moins de 5 jours ; antalgiques depuis moins de 12 heures, modification du traitement médicamenteux à visée anti-arthrosique remontant à moins de trois mois.

Ces critères volontairement assez larges permettront, nous l'espérons, de recruter une population de patients représentatifs dans cette étude à vocation pragmatique qui compare deux stratégies thérapeutiques : livret d'éducation simple ou cure thermale + livret d'éducation.

3.5. Modalités d'allocation

Les patients seront répartis en deux groupes après tirage au sort. Ce tirage au sort sera réalisé par l'assistant de recherche clinique du CIC de Grenoble, à l'insu des autres acteurs de l'étude. Le support utilisé par l'ARC sera un logiciel mis à disposition du CIC de Grenoble par la Société Clininfo à Lyon.

Le tirage au sort sera stratifié par centre selon une méthode de randomisation centralisée au CIC de Grenoble.

Afin de limiter le biais de déception des patients, qui est objecté au groupe témoin des études thermales [Halder 1994], on utilisera la méthode proposée par Zelen [Zelen 1979 et 1990]. Cette méthode consiste en une randomisation des patients avant l'obtention du consentement éclairé.

Les patients du groupe contrôle reçoivent le livret d'éducation et d'information et une séance de balnéothérapie à l'issue des 6 mois de suivi. Ils sont interrogés pour savoir s'ils l'acceptent. S'ils déclinent la proposition, ils reçoivent le traitement thermal mais leurs résultats sont analysés avec le groupe contrôle (analyse en intention de traitement). Dans les études publiées avec cette méthode, le taux de changement de groupe est de l'ordre de 5 à 15 % maximum ce qui est acceptable avec une analyse en intention de traiter permettant quand même de dégager un éventuel bénéfice du traitement à l'étude.

Pour vérifier que ce taux n'est pas supérieur à 15 %, nous prévoyons un bilan de la randomisation après l'inclusion de 50 patients. Si le taux de changement de groupe est supérieur à 15 % (plus de 8 patients), des mesures seront prises avec les médecins examinateurs pour corriger ce taux excessif. Si le taux est supérieur à 30 % (plus de 16 patients), le conseil scientifique de l'étude envisagera un amendement au protocole vis-à-vis de la méthode de randomisation.

La *méthode de randomisation de Zelen* a déjà été utilisée avec succès dans le passé [Korvic 1992, Schellings 1999]. Pour certains, elle a comme autre avantage de diminuer le nombre de refus d'entrée dans l'étude [Armstrong 1981]. D'autres ont calculé que cet avantage n'était significatif que dans un scénario unilatéral où un produit nouveau était comparé à un traitement de référence alors qu'il est plutôt délétère dans un scénario bilatéral où les deux produits sont équivalents (dans ce cas, le nombre de refus est plus élevé dans le groupe consentement randomisé que dans le groupe consentement éclairé) [Gallo 1995].

Une revue publiée en 2006 démontre que sur 58 études cette méthode a été utilisée prioritairement pour limiter les biais plus que pour augmenter le recrutement [Adamson 2006].

Cette méthode n'est pas en contradiction avec les règles d'éthique et elle est acceptable par les comités de protection des personnes (Cpprb). Elle peut poser des problèmes éthiques dans certaines situations particulières : ainsi certains ont constaté que les sujets les plus susceptibles de refuser la méthode de Zelen étaient également les plus susceptibles de se retrouver dans le groupe du traitement expérimental [Snowdown 1999]. Cette constatation a été réalisée sur une étude de néonatalogie. Nous pensons que le problème éthique ne se pose pas de la même façon pour la gonarthrose et avec une évaluation du traitement thermal qui n'est pas, au sens propre, un traitement expérimental (même s'il est peu évalué) et il n'y a donc pas de perte de chance de la part du patient.

3.6. Description des interventions évaluées

3.6.1. Traitements thermaux et traitements habituels

Les soins thermaux et les livrets d'éducation et d'information seront pris en charge par le promoteur.

Après randomisation, les patients seront répartis en deux groupes

* Soit le groupe "traitement thermal" : le traitement thermal commencera le plus tôt possible après le tirage au sort (après la consultation C1, idéalement dans le mois qui suit). Les patients pourront poursuivre tout traitement qui paraîtra nécessaire à leur médecin traitant et mettront en pratique le livret d'éducation et d'information qui leur est remis en début de cure.

* Soit le groupe contrôle. Les patients pourront poursuivre tout traitement qui paraîtra nécessaire à leur médecin traitant et mettront en pratique le livret d'éducation et d'information qui leur est remis en début de cure. Une séance de balnéothérapie leur sera proposée après les 6 mois de suivi.

3.6.2. Date du traitement thermal

Le traitement thermal sera débuté au printemps 2006.

3.6.3. Durée du traitement thermal

La durée du traitement thermal sera celui d'une cure thermale soit 18 jours consécutifs à l'exception du dimanche.

3.6.4. Composition du traitement thermal

Le traitement thermal sera standardisé dans chaque station et comprendra une combinaison de soins à base de mobilisation en piscine, applications de boue, douches, bains et éventuellement massages et vapeur thermale.

La proportion des différents soins sera déterminée par consensus entre les médecins participants de la station. Il sera le même pour tous les patients soignés dans une même station.

3.6.5. Composition de la balnéothérapie du groupe témoin

Les séances de balnéothérapie comportent un accès pendant 3 jours à la piscine thermale intérieure et extérieure à 35°, au sauna et au hammam, une séance de mobilisation en piscine par jour sous la direction d'un kinésithérapeute.

3.6.6. Localisation des traitements

Le traitement thermal sera administré dans les différents établissements thermaux des stations concernées par l'étude. Il sera délivré en soins externes sans hospitalisation. Les patients seront expressément autorisés à consulter leur médecin traitant s'ils le jugent utile à tout moment de l'étude.

La poursuite du traitement habituel sera réalisée, comme dans la période précédant l'étude, par le médecin traitant.

3.7. Critères de jugement

3.7.1. Critère principal

Le critère principal sera la comparaison du nombre de patients améliorés dans les deux groupes.

Un patient sera jugé comme amélioré si la sous-échelle fonction de l'indice Womac à 6 mois est améliorée d'au moins 9,1 par rapport à la valeur initiale et/ou si sa douleur actuelle est améliorée de 19,9 mm. Ces valeurs correspondent au plus petit changement cliniquement pertinent (PCCP, en anglais MCII *Minimal clinically important improvement*) pour ces deux critères de jugement [Tubach 2005a].

Les améliorations inférieures à cette valeur seront considérées comme des échecs du traitement. Les patients améliorés mais qui auraient quand même besoin de recourir à une intervention chirurgicale pendant la période d'étude seront également considérés comme des échecs afin d'éviter de réaliser une sélection à posteriori des répondeurs.

L'indice Womac servira de base au calcul du critère de jugement principal. Il a été mis au point par Bellamy [1988]. Il comporte 22 questions pouvant prendre des valeurs entre 0 et 10 soit 220 points au maximum. Il est plus utilisé maintenant que l'indice de Lequesne car plus sensible au changement (voir référence). Par contre des travaux de validation complémentaires se sont avérés nécessaires pour calculer la différence cliniquement pertinente alors que la pertinence de l'indice de Lequesne est perceptible

d'emblée en raison de son caractère purement qualitatif.

Il servira également pour le calcul du symptôme cliniquement acceptable par le patient (SCAP) qui a l'avantage d'être moins dépendant du statut initial que le PCCP [Tubach 2005b] mais qui est également moins sensible.

La mesure de la douleur sera réalisée par échelle visuelle analogique (Eva) selon Huskinson [1974]. Nous utiliserons une des méthodologies recommandées par la Haute autorité de santé (Has, ex-Anaes) en 1 mesure [Anaes 1999] : douleur habituelle au cours des 8 derniers jours.

3.7.2. Critères accessoires

- Le symptôme cliniquement acceptable par le patient (Scap). Il est calculé à partir de l'Eva de la douleur et de l'indice Womac, comme le plus petit changement cliniquement pertinent. La douleur jugée comme cliniquement acceptable est de 32 mm pour la gonarthrose. L'indice Womac jugé cliniquement acceptable est de 31 points. Cette notion dont le concept semble récent paraît la plus pertinente pour l'évaluation d'une thérapeutique puisqu'en principe, elle permet de distinguer des autres, les patients qui ont atteint un statut fonctionnel qui leur paraît acceptable [Tubach 2005b]. Choisir le Scap comme critère principal aurait été risqué en raison de son probable manque de sensibilité qui pourrait nécessiter des effectifs de patients prohibitifs pour le budget de l'étude.

- Évaluation clinique : poids, taille (calcul de l'indice de masse corporelle), flexion active du genou, gonflement articulaire, épanchement articulaire, crépitements articulaires, flexion en degrés.

- Évaluation radiologique. Sévérité radiologique de la gonarthrose : la mesure d'interligne articulaire sur les clichés initiaux sera réalisée sur les clichés standard disponibles à l'aide d'une loupe graduée.

- Questionnaire SF 36 : le questionnaire SF 36 est une échelle générique de qualité de vie [Ware 1992]. Il est validé en français [Leplège 1998]. Il comprend 36 questions à partir desquelles on calcule huit dimensions et deux scores agrégés (la dimension physique et la dimension psychique) [Leplège 2001]. La correction des données manquantes et les différentes méthodes d'ajustement et de calcul des scores seront réalisées selon la procédure recommandée par le manuel. Les scores des différentes dimensions s'échelonnent entre 0 : moins bon état de santé et 100 : le meilleur.

Un travail récent a montré que ce critère était susceptible de varier significativement après une cure thermique pour gonarthrose [Yilmaz 2004].

- La consommation médicamenteuse dans les 72 heures précédentes : antalgiques (en mg de paracétamol et en équivalent morphine (voir annexe) ; AINS (rapportés en mg et en pourcentage de la dose maximale) [N'guyen 1989] ; corticoïdes (en mg équivalent prednisone) [Vidal 2005] ; myorelaxants benzodiazépines : % de la dose maximale ; nombre d'infiltrations ; nombre d'injection d'acide hyaluronique.

Pour éviter tout risque de confusion ultérieure la mesure de consommation médicamenteuse sera rapportée à la consommation journalière.

La consommation médicamenteuse sera évaluée par l'assistant de recherche clinique qui devra chercher à préciser si celle-ci est consommée en raison de la gonarthrose ou d'une

autre pathologie. Les doses d'équivalence des AINS et des morphiniques sont reproduites en annexe.

Les hospitalisations seront consignées et chiffrées par l'assistant de recherche clinique car cette information n'est pas disponible auprès de la Cpm en raison du mode de remboursement des hospitalisations qui passe par l'intermédiaire du budget global et des caisses pivot.

- Les traitements physiques du genou : massages, tractions, manipulations, physiothérapie... : nombre de séances.
- Opinion globale du patient sur son état de santé : échelle semi-quantitative en 7 points.
- Opinion globale du médecin évaluateur sur l'état de santé du patient : échelle semi-quantitative en 7 points.
- Consommation et coût de soins. Elle sera mesurée par la Cpm de Savoie, dans les six mois précédant l'étude et pendant la durée de l'étude (sous réserve de l'accord et de la collaboration de la Cpm de Savoie). Il faudra communiquer à la caisse le nom, le prénom, la date de naissance et le numéro de sécurité sociale de l'assuré. L'appartenance au groupe traité ou au groupe témoin ne sera pas connu de la caisse pour qui le patient sera étiqueté simplement "groupe A" ou "groupe B".

La caisse mesurera : les consultations (cotées en C et Cs), les visites (cotées en V et Vs), les gestes techniques médicaux ou chirurgicaux cotés en K ou en KC, les actes de biologie cotés en B, les actes de radiologie cotés en Z, les actes d'imagerie lourde scanner ou Irmn, les actes de masso-kinésithérapie cotés en AMK, les actes infirmiers (AMI), les cures thermales (STH), les indemnités journalières. Les prestations versées représentent la totalité des actes.

Pour l'analyse de la consommation de soins remboursés, il sera calculé les montants moyens remboursés en euro pour tous types de soins confondus ; les montants moyens remboursés en euro, soins hors hospitalisation ; les montants moyens remboursés en euro, hospitalisations (en précisant l'hôpital et le service concernés, le ou les motifs d'hospitalisation).

Il sera précisé, si possible, le nombre de cures effectuées précédemment pour l'orientation "Rhumatologie".

Dans l'interprétation des données, il faudra tenir compte de plusieurs facteurs qui influent sur la fiabilité du recueil : la caisse n'a connaissance que des médicaments délivrés sur ordonnance ; la caisse n'a connaissance que des médicaments remboursables et ne note pas toujours les prescriptions.

La Cpm de Savoie ne couvre que 60% environ des assurés sociaux de Savoie. Il ne sera pas possible de connaître la consommation de soins des patients rattachés aux autres caisses (certains fonctionnaires, artisans et commerçants, agriculteurs).

Les patients ont 2 ans pour adresser leurs feuilles de maladie. Un recueil 3 à 4 mois après les actes sous-estime donc la consommation médicale. Pour palier à cet inconvénient, il est prévu que la caisse procède au recueil de données exactement 4 mois après la fin de l'étude. Selon la Cpm, la sensibilité de la méthode de recueil est de 99,5% et le volume d'erreur imputable à des erreurs de saisie (spécificité) est inférieur à 1%.

La caisse est tenue, par le secret professionnel, à ne pas divulguer d'informations nominales sur les patients. Elle communiquera donc des scores globaux du groupe A et du Groupe B de façon anonyme sans faire figurer le nom des patients.

3.8. Critères pronostiques

Au moment de la visite d'inclusion C1 seront notés : l'âge, le sexe, l'ancienneté de l'épisode actuel de gonarthrose ; la préférence du patient ; la sévérité radiologique de la gonarthrose en stades de Kellgren et Laurence (voir annexe) ; les signes de diffusion de la maladie arthrosique.

3.9. Insu

L'insu concernera le personnel soignant de l'établissement thermal, le statisticien de l'étude et les Caisses d'Assurance-maladie. Pour le personnel soignant de l'établissement, aucune différence ne devra être faite pour la prise en charge d'un patient de l'étude et un patient hors protocole.

Le secrétariat de chaque centre connaîtra l'appartenance des sujets aux deux séries, rappellera les rendez-vous et enquêtera sur les sorties d'étude.

Afin de préserver l'insu du personnel soignant, le secrétariat demandera également au patient appartenant au groupe soins thermaux de ne pas dévoiler qu'il participe à l'étude lors de la réalisation des soins. Le médecin thermal notera à chaque consultation le respect de cet insu.

3.10. Événements imprévus, abandons, ruptures du protocole

On gardera la totalité des questionnaires d'examen des patients y compris ceux qui auront été exclus afin de déterminer sur quelle proportion de la population s'est effectué l'essai et si les caractéristiques de cette population sont comparables à la population non-incluse.

Les causes d'abandon, de ruptures du protocole ou événements imprévus seront systématiquement renseignés et consignés séparément pour chaque patient par le secrétariat de l'étude et/ou le médecin examinateur et/ou l'assistant de recherche clinique.

Les abandons de traitement non renseignés feront l'objet d'un rappel téléphonique de la part du médecin examinateur.

Les effets indésirables seront recueillis par l'assistant de recherche clinique en fin de traitement.

3.11. Analyses prévues et aspects statistiques

3.11.1. Contrôle de qualité

Les données seront saisies par le médecin examinateur sur un cahier d'observation électronique géré par la Société Clininfo à Lyon.

En cas de manque d'une donnée, l'ARC contactera le médecin examinateur concerné pour essayer de la compléter.

3.11.2. Analyse en intention de traiter

L'analyse des résultats se fera en "intention de traiter". Elle portera donc sur tous les patients randomisés au début de l'étude, qu'ils aient ou non effectivement suivi le

traitement alloué : les erreurs de groupe et les interruptions de traitement avant ou au début de celui-ci.

Si un patient a refusé le groupe dans lequel il a été randomisé, il sera quand même considéré comme faisant partie de celui-ci mais bénéficiera du traitement proposé dans l'autre groupe.

3.12. Tests statistiques

L'analyse statistique sera faite par le CIC de Grenoble après procédures habituelles de data management et gel de base. L'analyse sera faite avec le logiciel Stata 9 sous OSX. L'analyse est en intention de traiter. Le statisticien sera en aveugle. Il n'est pas prévu d'analyse per-protocole.

L'analyse descriptive porte sur l'ensemble des variables recueillies. Elle utilisera les descripteurs usuels (nombre et fréquence pour les variables qualitatives, médiane et interquartile pour les variables continues).

Un tableau montrant la comparabilité initiale des deux groupes randomisés sera présenté avec l'ensemble des variables démographiques ou cliniques pertinentes sans test statistique.

Les tests statistiques seront faits avec le risque d'erreur de première espèce usuel $\alpha = 0,05$.

Le critère principal sera testé à l'aide du Chi 2 sans correction de continuité si les conditions de validité sont vérifiées, ou sinon par un test exact de Fisher. Les critères complémentaires usuels pour les essais thérapeutiques (risque relatif et IC 95 %, réduction de risque relative et IC 95%, nombre de patients nécessaires pour observer une amélioration cliniquement pertinente) seront également présentés.

Le principe de l'analyse sera identique pour les critères secondaires qualitatifs. Pour les variables continues (Eva, Womac....), on fera une analyse de variance pour mesures répétées (comparaison M0-M6, comparaison avant-après cure ou balnéothérapie, comparaison M0, M6 et M9) avec un facteur traitement et analyse de l'interaction répétitions x traitement.

3.13. Enregistrement du protocole

Le caractère maintenant systématique du biais de publication et la généralisation de la non publication des essais négatifs par les laboratoires pharmaceutiques a incité les éditeurs des principales revues scientifiques à proposer un enregistrement des protocoles préalable au recrutement des patients [de Angelis 2004].

En effet, le report sélectif des seuls résultats positifs modifie la perception que les acteurs du système de santé peuvent avoir d'un traitement et pourrait donc conduire à utiliser ce traitement à mauvais escient.

En l'absence de structure française assurant cet enregistrement on déclarera le protocole au comité international ce qui permettra (en passant) une publication dans ces revues si l'étude est de suffisamment bonne qualité méthodologique. L'adresse Internet est www.clinicaltrial.gov.

4. Chronologie de l'étude

4.1. Répartition des tâches des différents intervenants

Le secrétariat de chaque centre aura la charge de remettre les questionnaires au patient à la première visite, de prendre les rendez-vous auprès des thermes et du médecin thermal et de programmer la deuxième consultation chez le médecin examinateur.

Un médecin évaluateur examinera et interrogera le patient lors de la visite d'inclusion et des visites de surveillance J30, 3 mois et 6 mois. Le médecin évaluateur sera un intervenant extérieur à la station thermale.

Le CIC de Grenoble effectuera un mailing à 9 mois (à tous les patients inclus) pour évaluation de l'amélioration des patients (Womac + Eva) du groupe sans cure ayant bénéficié d'une balnéothérapie.

Les médecins thermaux de la station, dont les concepteurs du protocole cités plus haut, effectueront une surveillance médicale habituelle de la cure des patients inclus dans le groupe thermal. Ils se comporteront comme ils le font avec leurs patients habituels. Ils seront également chargés de consigner et de rapporter au centre de coordination (CIC de Grenoble) tous les effets indésirables constatés au cours de la cure. Ils n'interviendront donc pas dans l'évaluation clinique des patients.

La Cpm de Savoie réalisera le recueil de données économiques comportant la mesure des prestations remboursées parallèlement à l'étude pour les patients réalisant leur cure à Aix-les-Bains uniquement.

L'ARC coordonnera la totalité de l'étude, devra se rendre disponible pour résoudre tous les problèmes pratiques ou théoriques pouvant survenir lors du déroulement de l'étude. Il assurera la randomisation et les visites de monitoring durant l'étude.

Le statisticien assurera la conception du protocole d'analyse et sa réalisation.

L'établissement thermal assurera le traitement thermal des patients du groupe considéré.

4.2. Trois mois avant le début de l'étude

L'assistant de recherche clinique soumet le protocole au Cpprb et apporte éventuellement les modifications requises si le comité d'éthique en demande.

Une fois le protocole accepté par le comité d'éthique, il fait une déclaration à la Cnil.

Le CIC de Grenoble fournira tous les supports papiers nécessaires à la réalisation de l'étude et formera les médecins examinateurs à la saisie sur Internet du cahier d'observation.

Il fait également une déclaration au comité international des éditeurs de revue scientifique, www.clinicaltrials.gov qui est sponsorisé par la *National Library of Medicine*.

4.3. Un mois avant le début de l'étude

Chaque centre diffuse les annonces dans la presse locale, les cabinets médicaux, les cabinets de kinésithérapie.

Chaque secrétariat gère les rendez-vous avec le médecin examinateur.

Le CIC de Grenoble fournira tous les documents papier nécessaires à l'inclusion des patients.

L'assistant de recherche clinique effectue la randomisation des patients lors de l'appel du médecin recruteur et le confirme par fax, en cas de volonté de la part du patient de changer de groupe, le médecin informera par écrit le CIC de ce changement.

4.4. Visite d'inclusion J0 (Consultations C1 à J0)

Elle a lieu au cabinet du médecin examinateur.

Il est prévu 2 consultations à l'heure, soit 8 par matinée en tenant compte des personnes qui ne seront pas admises dans l'étude (l'excédent prévu est de 20%).

La secrétaire accueille les patients et leur remet le livret d'évaluation (questionnaire diagnostic, pronostic et évaluation), leur explique comment remplir les auto-questionnaires. Le médecin examinateur de l'étude examine les malades et complète les différents questionnaires. Il donne au patient toutes les précisions nécessaires à la compréhension des questions. Il lui explique la nécessité de signer le formulaire de consentement et la possibilité de sortir de l'étude à tout moment.

À la fin de l'examen et du recueil de données de la première visite :

- si le patient n'est pas admissible ou s'il refuse de participer à l'étude, le médecin en note la raison ;
- si le patient est admissible dans l'étude, le médecin téléphone au CIC de Grenoble pour obtenir le groupe auquel appartient le patient. Le CIC confirme la randomisation par fax. Le médecin informe le patient du traitement qui lui sera délivré. Poursuite du traitement habituel (il remettra le livret d'évaluation sur l'utilité des exercices) ou traitement thermal (il remettra le livret d'évaluation et prendra rendez-vous avec l'établissement thermal pour le début des soins). Le médecin ne doit pas donner au patient d'information sur l'autre groupe.

Le formulaire d'information correspondant sera remis au patient. Si le patient accepte le groupe alloué, on lui fait signer le formulaire de consentement.

Si le patient n'accepte pas le traitement qui lui est proposé, on lui parle alors de l'autre alternative thérapeutique et on lui propose de poursuivre l'étude en recevant l'autre traitement. S'il accepte, on lui donne le formulaire d'information correspondant et on lui demande de signer le consentement. Le médecin devra informer par écrit le CIC (sur fax d'inclusion) du changement de groupe.

Si le patient décline les deux propositions, le médecin en informe par écrit (sur fax d'inclusion) le CIC de Grenoble.

Le traitement débutera le plus rapidement possible après la visite d'inclusion, (idéalement dans le mois qui suit)

Il sera demandé aux patients de se rendre disponibles pour la surveillance de l'étude, c'est-à-dire 30 jours plus tard pour la consultation C2, 3 mois plus tard pour la consultation C3 et 6 mois plus tard pour la consultation C4.

Les questions relatives à la consommation de soins (pour Aix-les-Bains seulement), occuperont la dernière place du questionnaire afin qu'elles n'interfèrent pas avec les autres questions.

Le CIC de Grenoble affectera un numéro d'essai pour chaque patient inclus (au moment de la randomisation sur le fax d'inclusion). Ce numéro, qui garantit l'anonymat, identifiera le patient tout au long de l'essai.

Deux circonstances peuvent amener le médecin à redoubler la consultation : absence de radiographie documentant l'épisode de poussée de gonarthrose actuel ; ou présence d'une pathologie d'étiologie ambiguë qui demande l'intervention d'un spécialiste. Dans ce dernier cas, le patient est adressé à un rhumatologue choisi, pour raison pratique, dans la liste des concepteurs de l'étude qui n'acceptera l'inclusion que si la pathologie entre bien dans les critères d'inclusion de l'étude.

Le secrétariat fixe le rendez-vous de C2 un mois plus tard.

4.5. Surveillance du traitement thermal (J0 à J20)

Elle sera effectuée par un médecin thermal choisi par le patient sur une liste de volontaires avec l'aide de la secrétaire. Afin de préserver l'insu du personnel soignant des thermes, les médecins thermaux rempliront une fiche de prescription de soins thermaux identique à celle utilisée habituellement. Les médecins thermaux volontaires rempliront également une fiche de surveillance relatant le bon déroulement de la cure et ou les effets indésirables éventuels. Cette fiche sera communiquée uniquement au CIC de Grenoble sauf nécessité médicale urgente. La fiche est disponible en annexe.

Il y aura trois consultations systématiques de surveillance de cure (S1, S2 et S3). Elles seront systématiquement programmées (début, milieu et fin de cure). En cas de nécessité, à la demande du patient ou du médecin thermal, une ou plusieurs consultations supplémentaires (sans supplément) pourront avoir lieu pendant la cure thermique. Le médecin thermal devra alors remplir un questionnaire supplémentaire qu'il remettra au CIC de Grenoble à la fin de la période de traitement thermal.

Lors des consultations de surveillance de cure, le médecin thermal vérifiera systématiquement la tension artérielle du patient, la tolérance au traitement thermal, les événements pathologiques notables, leur moment de survenue, leur traitement et l'éventuelle survenue d'une hospitalisation, les modifications ou interruptions éventuelles du traitement thermal. Tous ces éléments seront consignés avec précision sur les questionnaires S1, S2, S3 voire S Supplément et dans le dossier clinique du médecin. Ces renseignements seront communiqués à l'assistant de recherche clinique.

4.6. Consultation C2 à J30 (J30) (+ ou - 7 jours)

Elle est effectuée dans le local du médecin examinateur.

Le secrétariat de l'étude récupère la feuille d'horaire si le patient appartient au groupe curiste pour vérifier l'observance et l'assiduité.

Le médecin examinateur remplit le questionnaire E2 qui comporte uniquement des questions concernant les critères de jugement, les éventuels effets secondaires observés.

Fixation du rendez-vous à 3 mois.

4.7. Trois mois après le début de l'étude

Consultation C3 à J 110 (M3), trois mois après la consultation C2.

Le médecin intervient à nouveau pour les mêmes investigations qu'à C2. Il relit les questionnaires remplis par le patient et fait préciser les éventuelles données manquantes. Il complète le questionnaire de mesure de la consommation de médicaments en rapport avec la gonarthrose.

4.8. Six mois après le début de l'étude

Consultation C4 à J 200 (M6), trois mois après la consultation C3 et six mois après le début de l'étude.

Le médecin intervient à nouveau pour les mêmes investigations qu'à C2 et C3 et remplit le questionnaire d'évaluation E4.

4.9. Dix mois après le début de l'étude

L'assistant de recherche clinique contacte la Cpm pour qu'elle réalise le recueil de données économiques de la période de six mois précédent le début de l'étude (pour les patients d'Aix-les-Bains uniquement). On considère qu'à 3 mois, la sécurité sociale a rassemblé plus de 98% des dépenses effectuées par les assurés.

Il communique les noms, prénoms, adresses et professions des patients ainsi que leur numéro de sécurité sociale. Il signale la date exacte de début des soins. Pour les témoins, la date de début des soins est choisie, par convention, le même jour que le curiste le plus proche de la liste alphabétique. Pour préserver l'insu de la Cpm, il remplace le traitement reçu par la lettre A et B.

5. Assurance

La responsabilité civile est supportée par le promoteur (Afreth). Elle couvrira tout événement indésirable pouvant survenir pendant l'étude.

Une assurance de responsabilité civile a été prise auprès de la société d'assurance AXA police N° 574312.

6. Confidentialité, recueil et traitement des données

La confidentialité des données sera assurée par l'affectation d'un numéro d'anonymat pour chaque patient participant à l'étude. Les fichiers d'étude sont anonymes (chaque individu aura un numéro). Pour des raisons pratiques, le nom, le prénom, la date de naissance et le N° de sécurité sociale seront communiqués à la Cpm pour connaître la consommation de soins des patients inclus dans l'étude. Il est prévu de garder un insu de la Cpm vis-à-vis du traitement reçu par le patient.

7. Publication

Toutes les données recueillies au cours de cette étude sont la propriété du promoteur de l'étude et ne peuvent être communiquées en aucun cas à une tierce personne sans l'accord écrit de l'investigateur.

Toute publication ou communication (orale ou écrite) sera décidée d'un commun accord entre les investigateurs et respectera les recommandations internationales : “*Uniforms Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*” (<http://www.cma.ca/publications/mwc/uniform.htm>)

Objectif de publication : Canadian Medical Association Journal, Arthritis rheum, osteoarthritis and cartilage, Revue du Rhumatisme ou autre revue scientifique à comité de lecture.

8. Aspects financiers

Budget global estimé : 300 000 euros

Cette étude a reçu le soutien financier de l’Afreth, du Conseil général de la Savoie et de la région Rhône-Alpes.

Références bibliographiques

- 1 [ACR 2000] Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. American college of rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
- 2 [ACR 2002] Update of ACR guidelines for osteoarthritis : the rôle of the coxib. Schnitzer TJ, American college of rheumatology. *J Pain Symptom Manag* 2002 23(4suppl):524-30.
- 3 [Adamson 2006] Adamson J, Cockayne S, Puffer S, Torgerson DJ. Review of randomised trials using the post-randomised consent (Zelen’s) design. 1: *Contemp Clin Trials* 2006 Jan 30.
- 4 [Allard 1997] Allard P, Deligne J, Van Bockstael V, Duquesnoy B. Is spa therapy cost-effective in rheumatic disorders ? *Press Therm Climat* 1997;134:50-60.
- 5 [Allard 1998] Allard P, Deligne J, Van Bockstael V, Duquesnoy B. Is spa therapy cost-effective in rheumatic disorders? *Joint Bone Spine* 1998;65(3):173-80.
- 6 [Altman 1986] Altman et coll The american college of rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49.
- 7 [Anaes 1999] *Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l’adulte en médecine ambulatoire*. Agence nationale d’accréditation et d’évaluation en santé. Recommandations et références professionnelles. Février 1999.
- 8 [Anaes 2000] Delcambre B, Jeantet M, Laversin S, Aubergé T, Crenn O, Forestier R, Frasier M et coll. Diagnostic, prise en charge et suivi des malades atteints de lombalgie chronique. *Pratiques médicales et thérapeutiques* 2001:18-23.
- 9 [Armstrong 1981] Armstrong PW, Watts DG. Clinical trial : randomisation before consent. *Biomedicine* 1981;34(2):65-6.
- 10 [Bellamy 1988] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith H, Campbell J, Sitt LW. Validation study of WOMAC : a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcome to antirheumatic drug therapy in patient with osteoarthritis of the hip and knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833-40.
- 11 [Boulangé 1999] Boulangé M, Guénot C, Fourmier B, Gueguen R. Prévalence de la maladie rhumatismale et incidence du suivi des cures thermales chez les consultants âgés de 55 à 64 ans des Centres français d’examens de santé. *Press Therm Climat* 1999;136(3):149-56.

- 12 [Boutron 2003] Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud P. Methodological difference in clinical trial evaluating nonpharmacological and pharmacological treatments of hip and knee osteoarthritis. *JAMA* 2003;290(8):1062-70.
- 13 [Boutron 2004] Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud P. Blinding was judged more difficult to achieve and maintain in nonpharmacologic than pharmacologic trial. *J Clin Epidemiol* 2004;57(6):543-50.
- 14 [Bradley 1991] Bradley JD et coll. *New Engl J Med* 1991;32:87-91.
- 15 [Buskila 2001] Buskila D, Abu-Shakra M, Neumann L, Odes L, Shneider Evgeni, Flusser D, Sukenik S. Balneotherapy for fibromyalgie at the dead sea. *Rheumatol int* 2001;20:105-8.
- 16 [Carter 1986] La morbidité rhumatismale observée dans leur activité de consultation par les médecins rhumatologues appartenant au réseau épidémiologique de la Société française de rhumatologie (RESFR) *Rev Rhum* 1986;53(5):325-9.
- 17 [Chalmers 1981] Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials* 1981 May;2(1):31-49.
- 18 [Cicuttini 1995] Cicuttini F, Spector T. Osteoarthritis in the aged, epidemiological issues and optimal management. *Drug Aging* 1995;6:409-20.
- 19 [Cnam 1987] Enquête du service national de contrôle médical de la CNAMTS. Suivi d'une cohorte de 3000 curistes durant 3 ans. *Études et enquêtes* (échelon national du service médical) 1987,3.
- 20 [Collin 1993] Collin JF, Constant F, Heberth B. Évaluation de l'efficacité comparée de la boue et du Berthollet sur l'arthrose des mains à Aix-les-Bains. Journée pratique d'hydrologie thérapeutique. MEDEC, Paris 1993.
- 21 [Constant 1995a] Constant F, Collin JF, Guillemin JF, Boulangé M. Effectiveness of spa therapy in chronic low back pain: a randomized clinical trial. *J Rheum* 1995;22,1315-20.
- 22 [Constant 1995b] Constant F, Collin JF, Boulangé M. Analyse bibliographique critique de la littérature médicale internationale dans le domaine des recherches thermales. *Press Therm Climat* 1995;132 (2):79-85.
- 23 [Constant 1998] Constant F, Guillemin F, Collin JF, Boulangé M. Spa therapy appears to improve the quality of life of sufferers from chronic low back pain. *Medical Care* 1998;36 (9):1309-14.
- 24 [de Angelis 2004] De Angelis C, Drazen M, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic C, Overbeke J, Schroeder T, Sox H, Van der Weyden M. Clinical trial registration: a statement from the international committee of medical journal editor. *CMAJ* 2004;171(6).
- 25 [Denoeud 2005] Denoeud L, Mazieres B, Payen-Champenois C, Ravaud P. First line treatment of knee osteoarthritis in outpatients in France : adherence to the EULAR 2000 recommendations and factors influencing adherence. *Ann Rheum Dis* 2005 Jan;64(1):70-4.
- 26 [Dutkiewicz 1999] Dutkiewicz R, Llau-Bousquet-Melou ME, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Effets indésirables des cures thermales : à propos d'une étude prospective systématique à Bagnères-de-Bigorre. *Press Therm Climat* 1999;136(1):9-13.
- 27 [Elkayam 1991] Elkayam OD, Wigler I, Tishler M, Rosenblum I, Casoi D, Segal R, Fishel B, Yaron M. Effect of Spa therapy in tiberias on patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1991;18(12):1799-1803.
- 28 [Elkayam 2000] Elkayam O, Ophir J, Brener S, Paran D, Wigler I, Efron D, Even-Paz Z, Politi Y, Yaron M. Immediate and delayed effects of treatment at the Dead Sea in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19(3):77-82.

- 29 [Eular 2001] EULAR recommendation for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing comitee of international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT) *Ann Rheum Dis* 2001;59(12):936-44.
- 30 [Eular 2003] Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth, Bijlsma JWJ, et coll. EULAR recommendations 2003 : an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis : Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
- 31 [Evcik 2002] Evcik D, Kizilay Burçak, Gökçen Ersoy. The effect of balneotherapy on fibromyalgia patient. *Rheumatol Int* 2002;22:56-59.
- 32 [Fioravanti 2000] Fioravanti A, Bisogno S, Nerucci F, Cicero MR, Locunsolo S, Marcolongo R. Valutazione dell'efficacia e della tollerabilita della fangobalneoterapia radioattiva nelle gonarthrose. Studio comparativo versus marconitherapia. *Minerva Med* 2000;91(11-12):291-98.
- 33 [Forestier 1997] Forestier R, Françon A, Guillemain A. Évaluation du traitement thermal des rhumatismes, revue générale. *Rhumatologie* 1997;49(4):141-50.
- 34 [Forestier 2000] Forestier R. Magnitude and duration of the effect of two spa therapy courses on knee and hip osteoarthritis. An open prospective study in 51 consecutive patients. *Joint Bone Spine* 2000.
- 35 [Forestier 2004] Forestier R, Françon A, Guillemot A, Graber-Duvernay B, Saint-Arroman F, Mohamed Slikh, Bernard Duplan. Effect of spa therapy and pulsed electromagnetic magnetic fields on chronic neck pain : randomized clinical trial. Congrès français de rhumatologie 2004; Rev Rhum 2004.
- 36 [Forestier 2005] Forestier R, Françon A, Graber-Duvernay B, Bertolino C, Saint-Arroman F, Guillemot A, Slikh M, Duplan B. Intérêt médico-économique des champs électromagnétiques pulsés et de la cure thermale dans la cervicalgie chronique. Essai clinique randomisé. *Semaine de rhumatologie d'Aix-les-Bains* avril 2005.
- 37 [Franco 2001] Françon A, Graber-Duvernay B, Forestier R, Palmer M. Surveillance des événements infectieux dans une population de curistes présumés vulnérables. *Press Therm Climat* 2001;138:55-65.
- 38 [Franke 2000] Franke A, Reiner L, Pratzel HG, Franke T, Resch KL. Long-term efficacy of radon spa therapy in rheumatoid arthritis, a randomized, sham-controlled study and follow-up. *Rheumatology* (Oxford) 2000 Aug;39(8):894-902.
- 39 [Fransen 2003] Fransen M, McConnell S, Bell M. Exercise for osteoarthritis of the hip or knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD004286.
- 40 [Gallo 1995] Gallo C, Perronne F, De Placido S, Giusti C. Informed versus randomised consent to clinical trial. *Lancet* 1995;346(8982):1047-8.
- 41 [Gerbaud 1994] Gerbaud L et coll. Le suivi épidémiologique des curistes dans les stations thermales : à propos de deux ans d'expérience à La Bourboule et à Saint-Nectaire. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1994;42:450-6.
- 42 [Graber 1994] Graber-Duvernay B, Forestier R. Enquête prospective sur les effets indésirables et les pathologies de rencontre observés dans un échantillon de 6 000 curistes à Aix-les-Bains. *Bull Epidemiol Hebd* 1994;35:161-3.
- 43 [Graber 1997] Graber-Duvernay B, Forestier R, Françon A. Efficacité du Berthollet d'Aix-les-Bains sur les manifestations fonctionnelles de l'arthrose des mains - Essai thérapeutique contrôlé. *Rhumatologie* 1997;49(4):151-6.
- 44 [Graber 1998] Graber-Duvernay B. Lettre à la rédaction à propos de l'article : Évaluation médicale et médico-économique de la cure thermale en rhumatologie. *Rev Rhum* (Ed. Fr.) 1998;65,10:663-4.

- 45 [Gross 2001] Gross AR, Aker PD, Goldsmith CH, Peloso P. *Physical medicine modalities for mechanical neck disorders* (Cochrane Review). In The Cochrane Library,1,2001,Oxford: Update Software.
- 46 [Guillemin 1994] Guillemin F, Constant F, Collin JF, Boulangé M. Effectiveness of spa therapy in chronic low back pain. *Br J Rheum* 1994;33:148-51.
- 47 [Guillemin 2001] Guillemin F, Virion JM, Escudier P, De Talance N, Weryha G. Effect on osteoarthritis of spa therapy at Bourbonne-les-Bains. *Joint Bone Spine* 2001 Dec;68(6):499-503.
- 48 [Halder 1994] Hadler NM. Spa therapy was effective in spa therapy. *ACP J Club*. 1994 Jul-Aug;121 Suppl 1:14.
- 49 [Hrobjartsson] Hrobjartsson A, Gotche PC. Is the placebo powerless ? An analysis of clinical trial comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001;344:1594-602.
- 50 [Hollis 1999] Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis ? Surveys of published randomized trials. *BMJ* 1999;319:670-4.
- 51 [Huskinsson 1974] Huskinsson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974;4:1127-31.
- 52 [Koes 1996] Koes BW et coll. Spinal manipulation for low back pain. An update systematic review of randomized clinical trial. *Spine* 1996;15:21(24)2860-71.
- 53 [Konrad 1992] Konrad K, Tatrai T, Hunka A, Vereckei E, Korondi I. Controlled trial of balneotherapy in treatment of low back pain. *Ann Rheum Dis* 1992 Jun;51(6):820-2.
- 54 [Korvic 1992] Korvic JA, Peacock JE, Muder RE, Wheeler RR, Yu V. Addition of rifampin to combination antibiotic therapy for pseudomona aeruginosa bacteriemia : prospective trial using Zelen protocol. *Antimicrob Ag Chem* 1992;36(3):620-5.
- 55 [Kovacs 2002] Kovacs I, Bender T. The therapeutic effect of Cserkeszölő thermal water in osteoarthritis of the knee : a double blind, controlled, follow-up study. *Rheumatol Int* 2002;21:218-21.
- 56 [Kunz 1998] Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox : Review of empirical comparison of randomized and non randomized trials. *BMJ* 1998;317:1185-90.
- 57 [Laplanche 1987] Laplanche A, Com-Nougué C, Flamant R. *Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique*. Flammarion, Paris, 1987.
- 58 [Lawrence 1989] Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL, Mc Duffee FC, Medsger TA, Felts WR et coll. Estimates of the prevalence of the selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol* 1989;16:427-41.
- 59 [Le Pen 2005] Le Pen C, Reygrobelet C, Gérentes I. Les conséquences socio-économiques de l'arthrose en France. Étude COART France. *Rev Rhum* 2005;72:1326-30.
- 60 [Leplège 1998] Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger. The French SF 36 health survey : translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J clin epidemiol* 1998;51(11):1013-23.
- 61 [Leplège 2001] Leplège A, Ecosse E, Pouchot J, Coste J, Perneger T. *Le questionnaire MOS SF36. Manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores*. Éditions scientifiques techniques et médicales, Paris 2001.
- 62 [Lequesne 1987] Lequesne M, Mery C, Samson M, Gérard P. Indices of severity for osteoarthritis of the hip and knee. *Scand J Rheumatol* 1987;Suppl 65:85-89.
- 63 [Lequesne 1993] Lequesne M, Lamotte J, Samson M. Les indices de qualité de vie et les indices fonctionnels dans l'arthrose *Rev Rhum* [Ed. Fr.], 1993;60(5bis),235-295.
- 64 [Levy 1993] Levy F, Ferme A, Perocheau D, Bono I. Les coûts socio-économiques de l'arthrose en France. *Rev Rhum* 1993;60:635-75.
- 65 [Llorca 1995] Graber-Duvernay B, Llorca G, Larbre JP, Briançon D, Duplan B. Évaluation de l'efficacité de la cure thermale d'Aix-les-Bains sur la lombalgie chronique de l'adulte. Étude prospective contrôlée en vraie grandeur. *Press Therm Climat* 1997;134(3):170-7.

- 66 [Loyau 1990] Loyau G, Caroit M, Bontoux D. Définition et critères diagnostiques de l'arthrose. *Rev Rhum* 1990;57(9bis):55-95.
- 67 [Mc Alindon 2000] Mc Alindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis : a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000 Mar 15;283(11):1469-75.
- 68 [Moher 1998] Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen T. Does quality of report of randomized trials affects estimates of intervention efficacy reported in meta-analysis ? *Lancet* 1998;352:609-13.
- 69 [Neumann 2001] Neumann L, Sukenik S, Bolotin A, Abu-Shakra M, Amir M, Flusser D, Buskila D. The effect of balneotherapy at the Dead Sea on the quality of life of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol* 2001;20(1):15-9.
- 70 [N'guyen 1989] Dougados M, N'guyen M, Listrat V, Amor B. Score d'équivalence des AINS. *Rev Rhum* 1989;56:251 (résumé1134).
- 71 [N'guyen 1997] N'guyen M, Revel M, Dougados M. Prolonged effects of 3 weeks therapy in a spa resort on lumbar spine, knee and hip arthritis : follow-up after 6 months. A randomized controlled trial. *Br J Rheum* 1997;36:77-81.
- 72 [Pencharz 2002] Pencharz JN, Grigoriadis E, Janz GF, Bombardier C. A critical appraisal of clinical practice guidelines for the treatment of lowerlimb osteoarthritis. *Arthritis Res* 2002;4(1):36-44.
- 73 [Pratzel 1993] Pratzel HG, Legler B, Aurand K, Baumann K, Franke T. Wirksamkeitsnachweis von Radonbadern im Rahmen einer kurortmedizinischen Behandlung des zervikalen Schmerzsyndrom. *Phys Rehab Kur Med* 1993;3:76-83.
- 74 [Ravaud 2004] Ravaud P, Giraudeau B, Logeart I, Larguier JS, Rolland D, Treves R et coll. Management of osteoarthritis (OA) with an unsupervised home exercise program and/or patient administered assessment tool. A cluster randomised controlled trial with a 2X2 factorial design. *Ann Rheum Dis* 2004;63(6):703-8.
- 75 [Rothwell 2005] Rothwell PM. External validity of randomised controlled trial : " to whom do the results of this trial apply ? ". *Lancet* 2005;365(9453):82-93.
- 76 [Schellings 1999] Schellings S, Kessels AG, Ter Riet G, Sturman F. The Zelen design may be the best choice for a heroin-provision experiment. *J Clin Epidemiol* 1999;52(6):503-7.
- 77 [Schilliger] Schilliger P, Bardelay G. *La cure thermale. Savoir évaluer et prescrire*. Éditions Frison-Roche:93-101.
- 78 [Snowdown 1999] Snowdown C, Elbourne D, Garcia J. Zelen randomization : attitudes of patients participating in a neonatal clinical trial. *Control Clinical Trial* 1999;20(2):569-72.
- 79 [Sukenik 1999] Sukenik S, Flusser D, Codish S, Abu-Shakra M. Balneotherapy at the Dead Sea area for knee osteoarthritis. *Isr Med Assoc J* 1999 Oct;1(2):83-5.
- 80 [Szucs 1989] Szucs L, Ratko I, Lesko T, Szoor I, Genti G, Balint G. Double-blind trial on the effectiveness of the Puspokladany thermal water on arthrosis of the knee-joints. *J R Soc Health* 1989; Feb 109(1):7-9.
- 81 [Tishler 2004] Tishler M, Rosenberg O, Levy O, Elias I, Amit-Vazina M. The effect of balneotherapy on osteoarthritis. Is an intermittent regiment effective ?
- 82 [Towheed 2001] Towheed TE, A Inastasiades TP, Shea B Houpt J, Welch W, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Sys Rev* 2001:CD002946.
- 83 [Towheed 2003] Towheed TE, Judd MJ, Hochberg MG, Wells G. *Acetaminophene for osteoarthritis* (Cochrane methodology review). In the Cochrane library, 2003. Chichester, UK : John Wiley and sons, ltd.

- 84 [Tubach 2005a] Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, Bombardier C, Felson DT, Hochberg MC, Van Der Heijde D, Dougados M. Evaluation of clinically relevant changes in patients-reported outcome in knee and hip osteoarthritis : the minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):29-33.
- 85 [Tubach 2005b] Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, Bombardier C, Felson DT, Hochberg MC, Van Der Heijde D, Dougados M. Evaluation of clinically relevant states in patient reported outcome in knee and hip osteoarthritis : the patient acceptable symptom state. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):34-37.
- 86 [Van der Heijden 1995] Van Der Heijden G, Beurskens A, Koes B, Assendelft W, De Vet H, Bouter L. The efficacy of traction for back and neck pain. A systematic, blinded review of randomized clinical trial methods. *Phys Ther* 1995 Feb;75 (2):93-104.
- 87 [Van Tubergen 2001] Van Tubergen A et coll. Combined spa-exercise therapy is effective in patient with ankylosing spondylitis : a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 2001;45:430-38.
- 88 [Van Tubergen 2002] Van Tubergen A et coll. Cost-effectiveness of combined spa exercise therapy in ankylosing spondylitis : a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 2002;47(5):459-67.
- 89 [Van Tulder 1997] Van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain. A systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. *Spine* 1997 Sep 15;22(18):2128-56.
- 90 [Van Tulder 1998] Van Tulder M, Goossens M, Wadell G, Nachemson A. Chap 12 : conservative treatment of chronic low back pain. In *Treatment of chronic low back pain* ; Nachemson A, SBU 5-11-1998.
- 91 [Verhagen 1998a] Verhagen AP, De Wet HCW, De Bie RA, Kessels AGH, Boers M, Bouter LM, Knipschild PG.. The delphi list. A criteria list for quality assessment of randomized clinical trial for conducting systematic review developed by delphi consensus. *J Clin Epid* 1998;1235-41.
- 92 [Verhagen 1998b] Verhagen AP, De Wet HCW, De Bie RA, Kessels AGH, Boers M, Knipschild PG. Balneotherapy and quality assessment: interobserver reliability of the Maastricht criteria list and the need for blinded quality assessment. *J Clin Epidemiol* 1998;51(4):335-40.
- 93 [Verhagen 2003] Verhagen AP, De Vet HCW, de Bie RA, Kessels AGH, Boers M, Knipschild PG. *Balneotherapy for rheumatoid arthritis and osteoarthritis* (Cochrane review). The cochrane Library, Issue I 2003. Oxford:update software.
- 94 [Vidal 2005] Dictionnaire Vidal des médicaments.
- 95 [Ware 1992] Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36 item short form health survey (SF 36) : I conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
- 96 [Wigler 1995] Wigler I, Elkayam O, Paran D, Yaron M. Spa therapy for gonarthrosis : a prospective study. *Rheumatol Int* 1995;15:65-8.
- 97 [Yilmaz 2004] Yilmaz B, Goktepe AS, Alaca R, Mohur H, Kayar H. Comparison of a generic and a disease specific quality of life scale to asses a comprehensive spa therapy program for knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2004;71:563-6.
- 98 [Yurkturan 1997] Yurkturan M, Kaharaman Z, Sivrioglu K, Dogan M. Balneotherapy in low back pain. *Eur J Phys Med Rehabil* 1997;7(4):120-3.
- 99 [Zelen 1979] Zelen M. A new design for randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1979;31(22) :1242-5.
- 100 [Zelen 1990] Zelen M. Randomized consent design for clinical trial : an update. *Stat Med* 1990;9(6):645-56

Projets de recherche Afreth 2005/21

Recherche de nouvelles espèces bactériennes et virales pathogènes des environnements hydriques de l'homme par co-culture d'amibes

Investigateur principal : Pr Bernard La Scola

Unité des Rickettsies, CNRS UMR 6020, Faculté de Médecine de Marseille

Courriel : bernard.lascola@medecine.univ-mrs.fr

Établissement de rattachement : Unité des Rickettsies, CNRS UMR 6020, IFR 48, Faculté de Médecine de Marseille. Chef de service : Pr Didier Raoul

1. Résumé

Après la découverte de la capacité de *L pneumophila* à proliférer dans les amibes, de nombreuses autres *Legionella* ainsi que d'autres genres bactériens et des virus associés aux amibes ont été isolés de l'eau. Il a ensuite été démontré pour certains d'entre eux, qu'ils ont la capacité d'entraîner des infections chez l'homme. Ces investigations ont porté essentiellement sur les réseaux d'eaux hospitaliers dans le but d'investiguer des cas de pneumonies nosocomiales. Toutefois, les eaux thermales ainsi que d'autres environnements hydriques auprès desquels l'homme est en contact, n'ont pas été étudiés à la recherche de ces bactéries. Or, les *Legionella*, mais aussi d'autres genres bactériens comme *Balneatrix alpica*, ont été responsables d'infections parfois épidémiques en milieu thermal. Nous proposons de faire une étude exhaustive des agents associés aux amibes dans les réseaux d'eau, notamment thermaux, afin de rechercher des pathogènes humains potentiels selon la procédure que nous avons déjà utilisée dans les hôpitaux. La recherche de ces agents permettra de reconnaître des pathogènes humains autres que *L pneumophila* dont il faudra éventuellement contrôler la prolifération afin de garantir une eau sans risque microbiologique. La recherche des pathogènes se fera par co-culture avec des amibes du genre *Acanthamoeba*. L'identification des pathogènes isolés sera réalisée par séquençage du gène de l'ARN 16S ribosomique. Les souches isolées qui sont de nouvelles espèces seront déposées dans des collections internationales.

2. Présentation du projet

2.1. Justification

Après la découverte de la capacité de *L pneumophila* à proliférer dans les amibes, de nombreuses autres *Legionella* ainsi que d'autres genres bactériens et des virus associés aux amibes ont été isolés de l'eau. Il a ensuite été démontré, pour certains d'entre eux, qu'ils ont la capacité d'entraîner des infections chez l'homme. Ces investigations ont

porté essentiellement sur les réseaux d'eaux hospitaliers dans le but d'investiguer des cas de pneumonies nosocomiales. Toutefois, les eaux thermales ainsi que d'autres environnements hydriques auprès desquels l'homme est en contact n'ont pas été étudiés à la recherche de ces bactéries. Or, les *Legionella* mais aussi d'autres genres bactériens comme *Balneatrix alpica* ont été responsables d'infections parfois épidémiques en milieu thermal. Nous proposons de faire une étude exhaustive des agents associés aux amibes dans les réseaux d'eau, entre autres thermaux, afin de rechercher des pathogènes humains potentiels selon la procédure que nous avons déjà utilisé dans les hôpitaux. La recherche de ces agents permettra de reconnaître des pathogènes humains autres que *L pneumophila* dont il faudra éventuellement contrôler la prolifération afin de garantir une eau sans risque microbiologique. La recherche des pathogènes se fera par co-culture avec des amibes du genre *Acanthamoeba*. L'identification des pathogènes isolés sera réalisée par séquençage du gène de l'ARN 16S ribosomique. Les souches isolées qui sont de nouvelles espèces seront déposées dans des collections internationales.

2.2 Objectif principal

L'objectif général de ce projet est de faire l'inventaire des espèces pathogènes amibes et donc pathogènes humains potentiels dans l'environnement et d'y isoler de nouvelles espèces pour les caractériser. Notre objectif est de cibler toutes les sources potentielles d'exposition de l'homme et notamment les rivières et cours d'eau, les fontaines, les égouts, les boues d'épuration et industrielles, les tours aéro-réfrigérantes, les réservoirs de production d'eau municipale, les eaux thermales, l'eau de forage de nappes phréatiques ainsi que les puits à usage privé. Afin d'avoir un panel large de type de prélèvements, 500 seront réalisés.

2.3 Originalité du projet

L'originalité du projet réside d'une part dans la technique d'isolement et d'autre part dans la diversité des environnements investigués. La technique utilisée est une co-culture avec des amibes de l'espèce *A polyphaga*. Nous avons déjà dans notre laboratoire utilisé cette technique pour la recherche de pathogènes d'amibes uniquement dans les eaux des services hospitaliers, notamment dans les unités de soin intensif. Les seuls travaux existants menés par simple détection moléculaire dans les milieux que nous allons tester démontrent la présence de nombreuses nouvelles espèces dont des espèces inconnues de *Legionella*.

2.4 Méthodologie

Les prélèvements d'eau seront réalisés par un thésard recruté pour les besoins de cette étude. Ils comporteront des prélèvements de rivières et cours d'eau, les fontaines, les égouts, les boues d'épuration et industrielles, les tours aéro-réfrigérantes, les réservoirs de production d'eau municipale, l'eau de forage de nappes phréatiques ainsi que les puits à usage privé. La technique utilisée pour isoler les bactéries intracellulaires d'amibes repose sur l'utilisation de microplaques à cupules à fond plat de 1 cm² contenant une monocouche d'amibe de l'espèce *A polyphaga*. Un premier screening consistera, sur des

prélèvements forcément polymicrobiens, à cloner les différentes souches par sous-cultures successives, autant par repiquage sur des géloses BCYE que sur des cultures d'amibes fraîches.

Nous proposons d'utiliser un outil d'identification moléculaire des bactéries isolées. Un premier screening d'identification par amplification et séquençage d'un fragment du gène de l'ARN 16S ribosomique sera réalisé. L'analyse ultérieure se fera par amplification et séquençage de gènes plus polymorphiques. Les séquences obtenues seront ensuite comparées à celles actuellement disponibles dans GenBank en utilisant le programme Blast (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>).

Les nouvelles espèces seront caractérisées puis déposées dans des collections officielles de micro-organismes (CIP, Institut Pasteur, CCUG, Université de Göteborg). Les bactéries ainsi isolées pourront être utilisées comme antigènes dans des études séro-épidémiologiques réalisées en micro-immunofluorescence et testées contre des sérums de patients présentant des pneumonies et des contrôles représentés par des patients infectés par d'autres bactéries ou présentant d'autres syndromes cliniques ainsi que des séries de sérums provenant de donneurs de sang sains. Dans l'objectif de réalisation de ces études, notre laboratoire possède déjà une collection de plusieurs centaines de sérums.

2.5 Résultats attendus

Le premier intérêt du sujet est de déterminer la diversité des espèces de pathogènes d'amibes présentes dans l'environnement humain. Le second intérêt est de permettre l'isolement et la caractérisation de nouvelles espèces de pathogènes d'amibes, notamment intracellulaires, avec pour corollaire la possibilité ultérieure à court terme de réalisation d'études séro-épidémiologiques et à plus long terme, l'intégration de ces espèces dans les panels d'antigènes pour la sérologie à visée diagnostique et éventuellement la détection de leurs antigènes dans les urines. Par rapport aux études antérieures réalisées sur l'eau des réseaux hospitaliers, il est possible de tabler sur la découverte d'une vingtaine de nouvelles espèces.

3. État de la question et justification de l'étude

3.1. L'eau comme réservoir de pathogènes

L'évidence de l'existence de nouveaux pathogènes humains potentiels vient essentiellement des avancées obtenues dans la connaissance des infections nosocomiales. Les réservoirs des pathogènes responsables d'infections nosocomiales peuvent être scindés en réservoirs animés et inanimés. Les réservoirs animés, qui sont les mieux connus, sont représentés par les patients (flore cutanée et digestive) et par le personnel soignant (flore cutanée essentiellement). Les réservoirs inanimés, moins bien connus, comprennent l'eau, l'air et les surfaces. Il n'existe actuellement aucune étude démontrant le rôle des surfaces comme réservoir d'infections nosocomiales et il est admis qu'un simple nettoyage à l'aide de détergent est suffisant dans un but évident de propreté [Vesley D, Environmental service, p 818-823, 1996. In Mayhall CG, Hospital epidemiology and

infection control. Williams and Wilkins, Baltimore]. Le rôle de l'air comme réservoir est aussi discuté. S'il est démontré qu'une filtration efficace réduit la quantité de microorganismes véhiculés par l'air, son rôle dans la prévention des infections nosocomiales n'est pas démontré [Vesley D, Environmental service, p 818-823, 1996. In Mayhall CG, Hospital epidemiology and infection control. Williams and Wilkins, Baltimore]. En revanche, de nombreuses études rapportent des cas d'infections nosocomiales liées à des pathogènes de l'eau. C'est notamment le cas des systèmes de respirateurs en réanimation [Reinarz JA, J Clin Invest 1965;44:831-839] ou des canaux d'endoscopes [Earnshaw JJ, J Hosp Infect 1985;6:95-97]. D'autres réservoirs hydriques ont été identifiés comme des robinets ou des poires de douches dans des cas d'infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* ou à *Legionella pneumophila* [Wilson MG, JAMA 1961;1765:1146-1148. Bollin GE, Appl Environ Microbiol 1985;50:1128-1131. Dennis PJ, J Hyg 1984;93:349-353]. Les réservoirs d'eau, chaude notamment, peuvent aussi jouer un rôle de réservoir pour des pathogènes nosocomiaux tels que des entérobactéries ou des *Pseudomonaceae* [Griehle HG, J Infect Dis 1974;130:602-607]. Les piscines d'hydrothérapie et de rééducation en centre spécialisés permettent aussi la croissance de nombreux pathogènes nosocomiaux et ont été aussi impliqués dans la transmission, là aussi, d'entérobactéries, de *Pseudomonaceae*, de *Legionella* spp, ou de bactéries plus rarement isolées comme *Balneothrix alpica* [McGuckin MB, Arch Phys Med Reab 1981;62:283-287. Mayhall CG, J Infect Dis 1979;139:166-171. Dauga C, Res Microbiol 1993;144:35-46]. Enfin, l'exemple récent de l'émergence de *Mycobacterium xenopi* comme responsable de spondylodiscites nosocomiales [Ziza JM, Rev Med Int 1997;18:845-848] démontre que le rôle de l'eau en tant que réservoir de pathogènes nosocomiaux ne se limite pas aux seules bactéries à gram négatif. Les moyens de lutte contre ces pathogènes repose sur la désinfection de l'eau par chloration ou par choc thermique. Ces mesures, généralement efficaces à court terme, permettent rarement une éradication définitive des bactéries comme cela est bien démontré dans le cas de *Legionella pneumophila* [Centers for Disease Control and Prevention, JAMA 1997;277:1927-1928. Stout JE, JAMA 1997;278:1404-1405]. Ces échecs de désinfections sont actuellement attribués aux rôles des protozoaires libres de l'eau, amibes notamment, qui jouent un rôle de réservoir pour ces bactéries [Rowbotham TJ, J Clin Pathol 1980;33:1179-1183. Abu Kwaik Y, Appl Environ Microbiol 1998;64:3127-3133].

3.2. Amibes libres

Le rôle de prédateur des protozoaires pour les bactéries dans l'environnement est connu depuis de nombreuses années. Néanmoins, toutes les bactéries ne peuvent pas être utilisées comme nourriture par les protozoaires, soient qu'elles ne sont pas phagocytées, soient qu'elles survivent à la phagocytose. Cette possibilité de survie dans les protozoaires a été poussée à l'extrême par certaines bactéries qui sont devenues d'authentiques endosymbiontes incapables de se multiplier dans le milieu extérieur [Fritsche TR, J Clin Microbiol 1993;31:1122-1126. Hall J, J Parasitol 1985;71:89-95. Preer JR, Bacteriol Rev 1974;38:113-163]. Les bactéries intracellulaires de protozoaires, d'amibes

libres notamment, ont commencé à susciter l'intérêt des microbiologistes cliniques quand T Rowbotham a démontré que *Legionella pneumophila* était capable d'infecter et de se multiplier dans certaines espèces d'amibes libres [Rowbotham TJ, J Clin Pathol 1980;33:1179-1183]. Certaines bactéries capables de se multiplier ou de survivre dans des amibes sont des pathogènes connus retrouvés dans des situations cliniques définies, comme c'est le cas, par exemple, des légionelles *Burkholderia pickettii*, des mycobactéries atypiques ou des entérobactéries. À l'opposé, certaines bactéries intracellulaires d'amibes sont de découverte récente et leur pouvoir pathogène est inconnu ou supposé de façon récente. Néanmoins, ces bactéries par leur capacité à se multiplier au sein des cellules et à gagner les macrophages alvéolaires par l'intermédiaire d'inhalation d'aérosols, sont des bactéries candidates pour la responsabilité de pneumonies, nosocomiales notamment. Il convient de se souvenir que de nombreuses légionelles isolées initialement dans l'environnement ont été par la suite isolées dans des cas d'infection chez l'homme. Par ailleurs, malgré l'existence de quelques données sur la séquence nucléotidique de certaines des amibes libres présentes dans l'eau [De Jonckheere JF, Acta Protozool 1997;36:273-278. Stothard DR, J Eur Microbiol 1998;45:45-54], leur identification ne repose actuellement que sur des caractères phénotypiques essentiellement morphologiques [Page FC, Freshwater Biological association, The Ferry House, Amblside, Cumbria, 1976]. L'étude des séquences de l'ARN 18S ribosomique des souches actuellement étudiées démontrent les limites de l'identification phénotypique. Il convient d'étudier des systèmes de désinfection de l'eau permettant la lyse des amibes végétatives et enkystées afin de permettre la destruction des pathogènes qu'elles pourraient héberger. Enfin, certaines amibes ont été isolées à partir de prélèvement de muqueuses chez l'homme sans que l'on en connaisse le rôle en pathologie humaine [Rivera F, Environ Res 1984;33:428-440]. De façon intéressante, certaines des amibes isolées chez l'homme étaient porteuses de bactéries intracellulaires du genre *Parachlamydia* [Michel RB, Eur J Parasitol 1994;30:104-110].

3.3. Bactéries intracellulaires d'amibes

3.3.1. Bactéries à pouvoir pathogène bien connu

Les bactéries du genre *Legionella* sont des bacilles à gram négatif appartenant au groupe (des protéobactéries. Bien que près d'une quarantaine d'espèces de *Legionella* aient été identifiées à ce jour [Ratcliff RM, J Clin Microbiol 1998;36:1560-1567] dont environ la moitié a été retrouvée en situation pathogène chez l'homme, *L pneumophila* est l'agent principal de la légionellose [Stout JE, N Engl J Med 1997;337:682-687]. *L pneumophila* peut infecter et se multiplier dans les amibes du genre *Acanthamoeba*, *Echinamoeba*, *Hartmanella*, *Naegleria*, *Vahlkampfia*, ainsi que dans des protozoaires ciliés du genre *Tetrahymena* [Fields BS, Trends Microbiol 1996;286-290]. Les autres espèces de légionelles ont des spécificités d'hôte plus marquées. La faible spécificité d'hôte de *L pneumophila* pourrait rendre compte de sa plus grande fréquence dans les infections humaines. Toutefois, il est possible que la sur-représentation de *L pneumophila* soit en partie liée au fait que c'est l'espèce de *Legionella* la plus facile à isoler. Par l'utilisation

de co-cultures d'amibes, nous avons récemment isolé chez un patient qui présentait une pneumopathie une *Legionella anisa* [La Scola B, J Clin Microbiol 2006, In Press]. Cette bactérie n'a été isolée que par co-culture avec des amibes, la culture sur gélose étant restée négative. Cet isolat n'est que le 4ème isolat humain à ce jour. Cette interaction entre protozoaires et *Legionella* joue un rôle important dans leur survie dans l'environnement. Les stratégies actuelles d'éradication de *Legionella* dans les réseaux d'eau sont actuellement basées sur l'utilisation de choc thermique, de biocides ou de rayons UV. Les *Legionella* ayant poussé à l'intérieur d'amibes sont spontanément plus résistantes à des conditions d'environnement défavorables, y compris des biocides [Barker JM, Appl Environ Microbiol 1992;58:2420-2425]. Les amibes infectées peuvent relarguer des vésicules contenant des *legionella* qui les protègent des biocides [Berk SG, Appl Environ Microbiol 1998;64:279-286]. Enfin, les kystes d'amibes, dans lesquels *Legionella* peut persister, sont résistants à la dessiccation, aux biocides et à des hautes températures [De Jonckheere JF, Appl Environ Microbiol 1976;31:294-297. Rohr US, Appl Environ Microbiol 1998;64:1822-1824]. Dans le futur, il est probable que les tentatives d'éradication des *Legionella* des réseaux d'eau devra passer par une éradication des amibes. Il a été proposé que les particules infectantes pour la légionellose soient les amibes infectées [Rowbotham TJ, J Clin Pathol 1980;33:1179-1183]. En effet, elles jouent un rôle d'amplification dans l'environnement comme le prouvent les isolements simultanés d'amibes et de légionelles dans les sources d'infection [Fields BS, J Protozool 1990;37:581-583]. Après s'être multipliées dans des amibes, les *Legionella* sont plus infectantes comme cela a été démontré sur des cultures cellulaires ou dans des modèles animaux [Cirillo JD, Infect Immun 1994;62:3254-3261. Brieland JK, Infect Immun 1997;65:4892-4896]. Toutefois, il est probable que bon nombre de nouvelles espèces de *Legionella*, dont des pathogènes pour l'homme, restent à découvrir. Un nombre croissant d'espèces de *Legionella* est actuellement décrit avec maintenant 50 espèces et plus de 70 sérotypes différents [Fields BS, Clin Microbiol Rev 2002;15:506-526]. Notamment, de nouvelles espèces intracellulaires strictes ou excessivement fastidieuses ont été isolées puis décrites après isolement en co-culture d'amibes [Adeleke AA, Int J Syst Evol Microbiol 2001;51:1151-1160; La Scola B, Int J Syst Evol Microbiol 2004 :54 :699-704]. Il faut se souvenir que de nombreuses espèces de *Legionella* ont d'abord été isolées de l'environnement avant d'être décrites ultérieurement comme des pathogènes humains. C'est notamment le cas de *L. lytica*, une LLLAP, qui a été isolée ultérieurement dans l'expectoration d'un patient souffrant de légionellose. Des études séro-épidémiologiques ont démontré le rôle probable de certaines de ces espèces comme agents de pneumonies communautaires [Benson RF, 95th ASM General Meeting, Washington DC, USA, 21-25 May 1995, Abstract C-200, p. 35; Marrie TJ, Emerg Infect Dis 2001;7:1026-1029]. Par ailleurs et de façon prévisible, un très grand nombre de phylotypes inconnus de *Legionella* ont été détectées par des techniques de biologie moléculaire à partir de divers prélèvements aquatiques [Calvo-Bado LA, Appl Environ Microbiol 2002;69:533-541]. Malheureusement, les études basées sur la détection moléculaire, bien que beaucoup moins consommatrices de temps et d'argent, ne permettent

pas une étude et une caractérisation des espèces détectées. Notamment, seuls la culture et l'isolement des *Legionella* autorisent la possibilité de développer des tests diagnostiques basés sur les antigènes (sérologie et détection d'antigènes urinaires) ou d'étudier l'épidémiologie de la légionellose. Avec le développement des techniques de diagnostic de la légionellose sans culture presque tous basés sur la détection de *L pneumophila* séro-groupe 1, on note depuis quelques années un appauvrissement de la connaissance sur les épidémies ou les cas liés à d'autres espèces ou sérotypes [Benin AL, Clin Infect Dis 2002;1039-104]. Or le développement de tests basés sur la détection de plusieurs antigènes urinaires représente une voie importante à développer dans le futur [Murdoch DR, Clin Infect Dis 2003;36:64-69].

Burkholderia pickettii est un bacille à gram négatif appartenant au groupe (des protéobactéries. C'est un pathogène opportuniste usuellement isolé de l'environnement ou de prélèvements cliniques. Au cours d'une recherche systématique d'amibes libres dans une unité de physiothérapie, une souche de *B pickettii* a été isolée au sein d'amibes du genre *Acanthamoeba* [Michel R, Zbl Bakt 1997;285:541-557]. La bactérie phagocytée par les amibes se multiplie rapidement à l'intérieur de plusieurs vacuoles distinctes et entraîne la lyse des amibes au bout d'une semaine. Comme pour *L pneumophila*, la multiplication des bactéries dans les amibes et la lyse de ces dernières est température dépendante. En effet, à 10°C, les amibes phagocytent et digèrent *B pickettii*, la lyse des amibes ne survient qu'à des températures entre 20°C et 30°C. *Burkholderia cepacia* est un bacille à gram négatif appartenant au groupe (des protéobactéries. C'est un pathogène opportuniste usuellement isolé de l'environnement ou de prélèvements cliniques, essentiellement dans les produits d'expectoration de patients mucoviscidoseux. Il a été démontré que cette bactérie était capable de survivre et de se multiplier à l'intérieur d'amibes de l'espèce *Acanthamoeba polyphaga* [Landers P, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:121-123]. Récemment, des auteurs ont démontré que *Burkholderia pseudomallei*, l'agent de la melioidose, qui est une maladie responsable d'infections sévères aiguës et chroniques sévissant en Australie et dans le Sud-Est asiatique, était, elle aussi, capable de survivre à l'intérieur d'amibes du genre *Acanthamoeba* [Ingliš TJJ, Infect Immun 2000;68 :1681-1686].

Aeromonas salmonicida est un bacille à Gram négatif appartenant au groupe des protéobactéries. C'est un pathogène des poissons. Il est capable de se multiplier dans un protozoaire de l'espèce *Tetrahymena pyriformis* au sein de vacuoles, cette localisation le protégeant de la chloration [King CH, FEMS Microbiol Let 1988;51:95-100]. Le rôle des protozoaires dans la survie et la multiplication des espèces d'*Aeromonas* pathogènes pour l'homme n'a à ce jour pas été étudiée ; on sait néanmoins actuellement que l'eau est le réservoir des infections nosocomiales dues à ces bactéries.

Par co-culture d'entérobactéries avec des protozoaires des espèces *Tetrahymena pyriformis* et *Acanthamoeba castellanii*, il a été démontré que la phagocytose par ces protozoaires protégeait de taux de chlore 50 fois supérieurs aux doses léthales pour les bactéries [King CH, Appl Environ Microbiol 1988;54:3023-3033]. Cette protection a été démontrée pour les espèces : *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*

cloacae, *Pantheoia agglomerans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella sonnei*, *Yersinia enterocolitica*. Ce rôle de protection dans les réseaux d'eaux, hospitaliers notamment, est actuellement inconnu.

Les bactéries de l'espèce *Mycobacterium avium* sont des pathogènes opportunistes vivant naturellement dans l'environnement. Il a été démontré que *M avium* était capable de bénéficier d'une co-culture avec les amibes de l'espèce *Acanthamoeba polyphaga* [Steinert MK, Appl Environ Microbiol 1998;64:2256-2261]. Bien que des bactéries viables soient détectées dans les vacuoles de phagocytose des amibes, il semble que la croissance de cette mycobactérie se fasse aux dépens de métabolites sécrétés par les amibes comme le démontrent les études de croissance en chambres paraboliques. Quand les amibes s'enkystent, *M avium* survit à l'intérieur des kystes, intégrée au sein de la paroi externe. Les amibes peuvent donc servir de réservoir à ces bactéries quand les conditions dans l'environnement sont défavorables. Il a par ailleurs été démontré qu'une co-culture préalable de *M avium* avec des amibes de l'espèce *Acanthamoeba castellanii* activait leur virulence pour des cultures de macrophages humains et pour des souris par comparaison à des cultures sur milieu axénique [Cirillo JD, Infect Immun 1997;65:3759-3767].

3.3.2. Bactéries à pouvoir pathogène inconnu ou de découverte récente

Deux souches d'amibes libres du genre *Acanthamoeba* ont été isolées de muqueuses nasales de sujets sains en 1994 [Michel RB, Eur J Parasitol 1994;30:104-110]. Ces souches avaient la particularité de porter des microorganismes incapables de se multiplier sur milieu axénique ou dans d'autres protozoaires que ceux du genre *Acanthamoeba*. L'amplification et le séquençage du gène de l'ARN 16S ribosomique de ces souches a permis de démontrer, en particulier par notre équipe, qu'elles sont phylogénétiquement proches des bactéries du genre *Chlamydia* [Amann RN, Appl Environ Microbiol 1997;63:115-121. Birtles RJ, Lancet 1997;349:925-926] et d'un contaminant de cultures cellulaires provisoirement dénommée bactérie « Z » [Kahane SE, FEMS Microbiol Let 1995;126:203-208]. En condition de culture favorable, la multiplication des amibes est suffisante pour obtenir un ratio hôte-parasite stable. En revanche, dès que le taux de croissance des amibes diminue, en modifiant le milieu de culture par exemple, la multiplication des bactéries entraîne la lyse des amibes. Le pouvoir pathogène de cette bactérie est actuellement encore imparfaitement connu, bien que des études sérologiques préliminaires semblent démontrer son rôle dans des cas de pneumonies communautaires et nosocomiales [Benson RF, 95th ASM General Meeting, Washington DC, USA, 21-25 May 1995, Abstract C-200, p. 35 ; Greub G, Ann New York Acad Sci 2003;990:311-319].

Odyssella thessalonicense est un bacille à Gram négatif, décrite récemment par notre équipe, appartenant au groupe (des protéobactéries [Birtles TJ, Int J Syst Bacteriol 2000;50:63-72]. Elle a été isolée en Grèce à partir de prélèvements provenant de fluides de climatiseurs. C'est une bactérie intracellulaire stricte qui peut être cultivée in vitro sur des amibes libres du genre *Acanthamoeba*. Comme les légionelles, à des températures

proches de 37°C, elle détruit rapidement sa cellule hôte alors qu'à 30°C elle se montre beaucoup moins virulente.

Les bactéries du genre *Afipia* et *Bosea* sont des bacilles à Gram négatif très proches phylogénétiquement appartenant au groupe (des protéobactéries. Le genre *Afipia* comporte actuellement les espèces *A felis*, *A clevelandensis*, *A broomae*, *A massiliensis*, *A birgiae* ainsi que 3 génoespèces actuellement non nommées [Brenner DJ, J Clin Microbiol 1991;29:2450-2460 ; La Scola B, Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2002, 52:1773-1782]. Le genre *Bosea* comprend lui les espèces *B thiooxidans*, *B minatitlanensis*, *B eneeae*, *B vestrisii* et *B massiliensis* [La Scola B, Int J Syst Evol Microbiol 2003;53:15-20]. *A felis* a été décrite à l'origine comme étant l'agent de la maladie des griffes du chat [English LT, JAMA 1988;259:1347-1352]. Des études ultérieures ont permis par la suite de démontrer que *Bartonella henselae* était l'agent le plus souvent, sinon le seul, responsable de cette affection [Jerris RC, Ann Rev Microbiol 1996;707-725]. L'étude en co-culture d'une souche d'*A felis* avec des amibes de l'espèce *Acanthamoeba polyphaga* nous ont permis de démontrer que cette bactérie est capable de se multiplier à l'intérieur des amibes [La Scola B, Lancet 1999;353:1330]. Par ailleurs, l'enkystement des amibes infectées permet de protéger ces bactéries de l'effet de la chloration. Aux vues de ces résultats, des cultures d'amibes libres ont été utilisées pour tenter l'isolement de ces bactéries à partir de prélèvements d'eaux. Ces cultures ont permis d'isoler diverses espèces d'*Afipia* actuellement non décrites dans la littérature, notamment *A felis* ainsi que ne nombreuses autres espèces de protéobactéries non connues à ce jour [La Scola, FEMS Microbiol Ecol 2000;34:129-137]. Cette bactérie étant une bactérie de l'environnement, il est probable que l'isolement dans des cas de maladies des griffes du chat résulte d'une contamination des cultures. La capacité d'*A felis* à survivre dans l'eau et à se multiplier dans les cellules [Birkness KA, Infect Immun 1992;60:2281-2287], comme *L pneumophila*, en font un candidat comme responsable de pneumopathies nosocomiales. Parmi les *Afipia* isolées à ce jour, une souche d'*Afipia broomae* ainsi qu'*Afipia* génoespèces 1 et *Afipia* génoespèces 2 ont été isolées de prélèvements bronchiques. Par ailleurs, la seule souche d'*Afipia clevelandensis* isolée à ce jour l'a été d'un prélèvement d'une ostéite nosocomiale. Dans des études séro-épidémiologiques récentes, nous avons pu démontrer que les patients ayant des anticorps contre ce pathogène étaient souvent des infections nosocomiales, notamment des pneumonies [Drancourt M, Clin Diag Lab Immunol 1997;4:748-752 ; La Scola B, Infect Control Hosp Epidemiol. 2002;23:462-465]. Enfin, une étude a démontré l'implication de *Bosea massiliensis* comme agent de pneumonies sévères en réanimation [La Scola B, Emerg Infect Dis 2003;9:815-821].

3.4. Les environnements à risque

À ce jour, la plupart des investigations menées à la recherche de *Legionella* dans l'environnement ont été ciblées sur les systèmes de tours aéro-réfrigérantes et sur les systèmes de distribution d'eau potable en terminal. À l'opposé, très peu de travaux ont porté sur l'étude d'autres sources d'eau comme les puits, les systèmes de forage, les cours d'eau ou les boues industrielles ou de stations d'épuration au contact de l'homme. Pourtant,

ces milieux sont à risque potentiel comme le démontre le premier rapport très récent en France d'une épidémie de légionellose associée à la contamination d'eau de forage [Charron M, Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire 2005;14:53-54]. Ce travail démontre que les sources d'eau au contact de l'homme sont susceptibles de contenir des légionelles et qu'il y a un besoin urgent d'en faire l'inventaire afin de prévenir les risques de légionellose communautaire dont on ne connaît la plupart du temps pas l'origine.

De même, tous les travaux recherchant l'implication des nouveaux agents pathogènes d'amibes n'ont porté que sur les eaux de réseaux hospitaliers [La Scola B, FEMS Microbiol Ecol 2000;34:129-137; La Scola B, Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:462-465 ; La Scola B, Emerg Infect Dis 2003;9:815-821].

4. Objectifs de l'étude

L'objectif général de ce projet est de faire l'inventaire des espèces pathogènes amibes et donc pathogènes humains potentiels dans l'environnement et d'y isoler de nouvelles espèces pour les caractériser. Il convient de remarquer que si l'on connaît bien actuellement les contaminations liées à la prise de douche ou à la génération d'aérosols chez les patients hospitalisés ou les cas liés à des systèmes de climatisation qu'ils soient industriels, hospitaliers, dans des camping ou privés, la description d'épidémie de type *Legionella* d'origine vraisemblablement industrielle ou de la survenue de cas sporadiques inexplicables, a posé la question d'autres sources de contamination comme les boues industrielles. Notre objectif est de cibler toutes les sources potentielles d'exposition de l'homme et notamment les rivières et cours d'eau, les fontaines, les égouts, les boues d'épuration et industrielles, les tours aéro-réfrigérantes, les réservoirs de production d'eau municipale, les eaux thermales, l'eau de forage de nappes phréatiques ainsi que les puits à usage privé. Afin d'avoir un panel large de type de prélèvements, 500 seront réalisés. La recherche dans le cadre du thermalisme inclura 6 eaux utilisées pour inhalation, 4 eaux utilisées pour douches et 10 boues naturelles. La recherche des pathogènes d'amibes détectés dans l'environnement sera aussi effectuée dans les selles des travailleurs au contact des ces eaux (essentiellement égoutiers, ouvriers des stations d'épuration ou de traitement de boues industrielles) afin de rechercher leur éventuelle contamination.

Les objectifs spécifiques du projet sont :

- l'isolement de bactéries pathogènes d'amibes à partir de prélèvements d'environnement par co-culture avec des amibes,
- l'identification moléculaire des espèces isolées,
- relation représentation des espèces avec le type d'environnement,
- caractérisation et description officielle des nouvelles espèces isolées,
- étude de leur pouvoir pathogène potentiel par étude séro-épidémiologique sur des collections de sérums de patients présentant des pneumopathies communautaires.

L'originalité du projet réside d'une part dans la technique d'isolement et d'autre part dans la diversité des environnements investigués. La technique utilisée est une co-

culture avec des amibes de l'espèce *A polyphaga*. À l'exception des travaux réalisés par T Rowbotham qui ont permis, entre autres, l'isolement de l'ensemble des espèces de *Legionella*-like amoebal pathogens (LLAPs), de *Parachlamydia sp* et *Acanthamoeba polyphaga mimivirus*, il n'a jamais été réalisé d'étude exhaustive de l'environnement humain par cette technique de culture. Par ailleurs, les travaux antérieurs réalisés par T. Rowbotham n'ont en pratique porté que sur des tours aérorefrigérantes. Nous avons dans notre laboratoire utilisé cette technique pour la recherche de pathogènes d'amibes uniquement dans les eaux des services hospitaliers, notamment dans les unités de soins intensifs. Ainsi, aucune recherche systématique utilisant cette méthodologie n'a été menée dans l'environnement hydrique de l'homme. Les seuls travaux existants menés par simple détection moléculaire dans le même type de milieu démontrent la présence de nombreuses nouvelles espèces dont des espèces inconnues de *Legionella*.

5. Intérêt du sujet et résultats attendus

Le premier intérêt du sujet est de déterminer la diversité des espèces de pathogènes d'amibes présentes dans l'environnement humain. Le second intérêt est de permettre l'isolement et la caractérisation de nouvelles espèces de pathogènes d'amibes, notamment intracellulaires, avec pour corollaire la possibilité ultérieure à court terme de réalisation d'études séro-épidémiologiques et à plus long terme, l'intégration de ces espèces dans les panels d'antigènes pour la sérologie à visée diagnostique et éventuellement la détection de leurs antigènes dans les urines. La connaissance de toutes les espèces environnementales au contact de l'homme est un préalable nécessaire à la prise de mesures de précaution contre le risque sanitaire lié aux bactéries associées aux amibes non encore caractérisées. Cet aspect du travail doit permettre de mettre en évidence les environnements à risque et notamment d'identifier s'il existe des environnements à risque qui sont méconnus afin d'aider les autorités sanitaires à choisir les environnements hydriques qu'il convient de surveiller en complément de ceux qui le sont déjà actuellement. En conclusion, à la fin de ce travail, on aura une connaissance de l'épidémiologie des espèces de bactéries pathogènes d'amibes et pathogènes pour l'homme présentes dans l'environnement de l'homme et ce par une technique de culture beaucoup plus sensible que les techniques de cultures axéniques utilisées jusqu'à ce jour. Un certain nombre de nouvelles espèces ou nouveaux sérotypes d'espèces connues devrait être découvert à cette occasion.

6. Méthodologie et déroulement de l'étude

6.1. Prélèvements d'environnement.

Les prélèvements d'eau seront réalisés par un thésard recruté pour les besoins de cette étude. Ils comporteront des prélèvements de rivières et cours d'eau, les fontaines, les égouts, les boues d'épuration et industrielles, les tours aéro-refrigérantes, les réservoirs de production d'eau municipale, l'eau de forage de nappes phréatiques ainsi que les puits à usage privé. Les prélèvements seront réalisés sur des flacons de 1 ml pour l'eau. Les

liquides seront ensuite filtrés sur membrane 0.2 µm puis les filtres seront repris dans 1 ml de PAS. Pour les prélèvements semi-solides de type boues ou selles de travailleurs exposés, les prélèvements seront réalisés dans des tubes plastiques de 50 ml. Ces boues seront ensuite reprises dans 500 ml d'eau, décantées par centrifugation et le surnageant sera ensuite traité comme les prélèvements liquides. Les robinets des fontaines seront écouvillonnés et les écouvillons seront déchargés dans 1 ml de tampon PAS (Page's Amoebal Saline).

6.2. Isolement des pathogènes d'amibes.

La technique utilisée pour isoler les bactéries intracellulaires d'amibes s'inspire des travaux de Rowbotham que nous avons modifiée en une technique en microplaque. L'isolement repose sur l'utilisation de microplaques à cupules à fond plat de 1 cm² contenant une monocouche d'amibe de l'espèce *A polyphaga* additionné de 1 ml de tampon PAS. Les cupules sont ensuiteensemencées avec le prélèvement puis centrifugées afin de faciliter la pénétration des bactéries dans les amibes. Les ensemencements sont réalisés en parallèle dans du tampon additionné d'antibiotiques (Colimycine-Vancomycine) dans le but de limiter la croissance des bactéries contaminantes incapables de se multiplier à l'intérieur des amibes. Les cupules sont ensuite observées tous les trois jours jusqu'à J12 afin de rechercher un effet cytopathogène. À J6 un repiquage à l'aveugle est réalisé sur des amibes saines. Sur toutes les cupules, 200 µl sont prélevés à J6 et J12 pour réaliser des cyto-centrifugations qui seront colorées par coloration de Gimenez. Les cupules où un effet cytopathogène est observé et/ou des bactéries intracellulaires sont détectées. Un premier screening consistera, sur des prélèvements forcément polymicrobiens, à cloner les différentes souches par sous-cultures successives, autant par repiquage sur des géloses BCYE que sur des cultures d'amibes fraîches. La sous-culture est en effet indispensable afin d'établir les souches de pathogènes d'amibes, notamment les virus et le LLAP à croissance intra-amibienne stricte. À la fin de la procédure de ré-isolement, leur capacité à se multiplier dans les amibes sera vérifiée. Les souches pures ainsi obtenues seront multipliées afin d'obtenir assez de matériel pour les identifier par technique moléculaire.

6.3. Identification moléculaire des espèces isolées par amplification et séquençage.

Nous proposons d'utiliser un outil d'identification moléculaire des bactéries isolées. Un premier screening d'identification par amplification et séquençage d'un fragment du gène de l'ARN 16S ribosomique sera réalisé. Les souches identifiées comme appartenant au genre *Legionella* seront ensuite identifiées par amplification et séquençage du gène *mip*, celles du groupe Bousea-Afipia par amplification et séquençage du gène *rpoB*. L'extraction de l'ADN sera réalisée par simple lyse thermique par ébullition pendant 15 minutes à partir des souches cultivées en gélose ou sur amibes. Les séquences seront ensuite comparées à celles actuellement disponibles dans GenBank en utilisant le programme Blast (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>).

6.4. Caractérisation des nouvelles espèces.

La caractérisation des nouvelles espèces reprendra la méthodologie déjà utilisée pour la description des LLAP [Adeleke AA, 2001 ; La Scola B, 2004] ou d'autres pathogènes intracellulaires d'amibes [La Scola B, Int J Syst Evol Microbiol 2002; 52:1773-1782 ; La Scola B, Int J Syst Evol Microbiol 2003;53:15-20]. Cette analyse comprend la détermination des séquences des gènes 16S rRNA, d'autres gènes plus polymorphiques à définir en fonction des espèces, d'une analyse des caractères culturels, notamment de la température de croissance ainsi que les analyses immunologiques à l'aide de collections d'antisérums spécifiques et d'étude du contenu protéique. Les nouvelles espèces seront déposées dans des collections officielles de micro-organismes (CIP, Institut Pasteur, CCUG, Université de Göteborg).

6.5. Étude du pouvoir pathogène chez l'homme

Les bactéries isolées seront utilisées comme antigènes dans des études séro-épidémiologiques réalisées en micro-immunofluorescence et testées. Ces antigènes seront testés contre des sérums de patients présentant des pneumonies et des contrôles représentés par des patients infectés par d'autres bactéries ou présentant d'autres syndromes cliniques ainsi que des séries de sérums provenant de donneurs de sang sains. Dans l'objectif de réalisation de ces études, notre laboratoire possède déjà une collection de plusieurs centaines de sérums.

6.6 Calendrier prévisionnel

7. Compétences scientifiques de l'équipe

L'équipe impliquée dans ce projet a une grande expérience dans les divers domaines nécessaires à la mise en œuvre du projet. L'équipe est une des rares équipes européennes à avoir développé l'isolement de micro-organismes par co-culture avec des amibes, aussi bien de prélèvements d'environnement que de prélèvements cliniques. L'équipe a aussi une grande expérience de l'identification moléculaire des bactéries par amplification et séquençage de gènes. Pour finir, l'équipe a caractérisé et décrit officiellement par le passé de nombreuses espèces bactériennes.

8. Justification des moyens demandés

- 1) Un thésard sera en charge de l'ensemble du travail technique de ce projet. Le coût en salaire de ce thésard est de 31 k€ par an, soit 93 k€ pour 3 ans.
- 2) Le matériel pour l'isolement des bactéries comprend les petits matériels plastiques, les filtres, les fabrications des milieux de culture pour les bactéries et les amibes demandés sont évalués à 3 k€. Le laboratoire mettra à disposition un poste de culture microbiologique, 1 centrifugeuse à plaques, 2 étuves (1 pour les bactéries, 1 pour les co-cultures), les matériels pour la coloration et un microscope.
- 3) Les réactifs pour la réalisation d'identifications moléculaires et de caractérisation des bactéries demandés sont évalués à 4.5 k€. Le laboratoire mettra à disposition un poste de

biologie moléculaire complet comprenant un thermocycleur, une centrifugeuse pour purification des produits d'amplification, un séquenceur automatique et les logiciels d'analyse.

4) Les déplacements nécessaires à l'échantillonnage des prélèvements d'environnement demandés sont évalués à 3 k€ et le micro-ordinateur servant au recueil et à l'analyse des données à 3 k€.

5) Les frais de gestion prélevés par l'Université/Protisvalor sont de 12% du financement demandé, soit 12.78 k€

Au total, le budget prévisionnel de l'étude de 3 ans s'élève à 119.28 K€ dont 12.32 (10,3%) sont demandés à l'Afreth.

Tableau I - Calendrier des interventions

N°	Tâche	Année 1	Année 2	Année 3
Prélèvements				
1	Prélèvements proprement dits	○○○○	○○○	
2	Traitement des prélèvements	○○○○	○○○○	
Isolement				
1	Inoculation des microplaques	○○○○	○○○	
2	Sous-cultures	○○○○	○○○○	
3	Clonage et multiplication	○○	○○○○	
Identification moléculaire				
1	Screening par séquençage partiel du gène de l'ARN 16S ribosomique	○○	○○○○	○○
	Identification par séquençage de gènes variables (mip, rpoB partiel,...)	○○	○○○○	○○
Caractérisation				
	Séquençage 16S rRNA et rpoB complet			○○○○
	Caractères cultureux			○○○○
	Tests immunologiques			○○○○
	Dépôts des souches dans les collections			○○○○

Bourse d'étude de l'Afreth attribuée à Sophie Pécastaings

Optimisation de la lutte contre les légionelles et autres opportunistes dans les réseaux d'eau minérale naturelle, grâce à un pilote "eau thermale".

Pr Cang Nguyen Ba, K Dubourg, S Pécastaings

*Institut du thermalisme, Université Victor Segalen Bordeaux 2,
8 rue Sainte-Ursule, 40100 Dax*

1. Résumé

1.1 Justification

Ces dernières années, l'émergence de pneumopathies graves liées à la bactérie *Legionella pneumophila* a abouti au durcissement des réglementations concernant la qualité microbiologique de l'eau.

L'activité thermale est pleinement concernée par ce problème, comme en témoignent l'arrêté et la circulaire du 19 juin 2000 (DGS/VS 4 n°2000-336) relative à la gestion du risque microbien dans les établissements thermaux, qui recommande de ne détecter aucun micro-organisme pathogène dans les eaux minérales naturelles.

Face aux difficultés d'application de cette réglementation, l'Institut du thermalisme - Université Victor-Segalen Bordeaux 2, souhaite effectuer des recherches en vue d'améliorer les méthodes de conception des réseaux d'eaux minérales naturelles et de définir un protocole de désinfection optimal de ces réseaux, en fonction des profils physico-chimiques des eaux minérales naturelles.

1.2 Objectif

Pour répondre à ces questions, l'Institut du Thermalisme a, dans un premier temps, imaginé un pilote "eau thermale", véritable réseau d'eau minérale naturelle, semblable à ceux des établissements thermaux (le descriptif technique est donné en annexe).

Ce projet, qui a reçu l'aval de cabinets d'expertise et de la Ddass des Landes, a été construit grâce au soutien financier du Conseil régional d'Aquitaine et du Conseil général des Landes. Dans un deuxième temps, les analyses microbiologiques (BMO et BM1, bactéries du biofilm) et physico-chimiques de l'eau du pilote permettront de clarifier plusieurs points :

- Des études ont montré que certains matériaux de canalisation inhibent le développement bactérien *in vitro* [17]. Qu'en est-il *in situ*, au sein d'un véritable réseau ? La réponse à cette question nous permettra peut-être de privilégier un matériel particulier pour la construction d'un réseau d'eau thermale.

- La réglementation du 19 juin 2000 recommande l'utilisation de certains produits ou méthodes de désinfection. Certains facteurs, notamment le développement de biofilms,

peuvent augmenter la résistance des bactéries [9]. En déterminant in situ l'efficacité de ces méthodes, nous serons en mesure de dire lesquelles nous paraissent les plus adaptées à la désinfection des réseaux d'eau minérale naturelle.

- On sait que certains dysfonctionnements (augmentation ou baisse de la vitesse de circulation de l'eau du réseau, fuite, bras mort...) peuvent être à l'origine du développement de biofilms susceptibles d'héberger des bactéries pathogènes. Afin de mieux comprendre l'impact de tels dysfonctionnements, il serait intéressant de modéliser le développement bactérien dans un réseau au cours du temps afin d'engager des méthodes de désinfections adéquates.

1.3. Plan expérimental

Afin de comparer les différents procédés de désinfection en terme d'efficacité et d'effets sur les différents matériaux de canalisations, chaque méthode donnée sera étudiée séparément grâce au pilote «eau thermale» et se déroulera selon le protocole suivant :

- désinfection du pilote grâce à un choc thermique ;
- inoculation d'une suspension d'une espèce bactérienne donnée à une concentration donnée au niveau de la bache de stockage ;
- désinfection selon la méthode à tester ;
- tout au long de l'expérience, des prélèvements d'eau minérale naturelle circulant dans le réseau seront réalisés en vue d'effectuer des analyses microbiologiques visant les recherches des germes inoculés et physico-chimiques (de type CM).

L'évolution du niveau de contamination du réseau tout au long de l'expérience nous permettra de conclure quant à l'efficacité de la méthode de désinfection testée et son effet sur les matériaux de canalisations testés.

1.4. Résultats attendus et implications potentielles

À travers ces recherches, l'Institut du thermalisme souhaite mettre au point un processus de désinfection des réseaux d'eaux minérales naturelles optimisé, simple et rentable afin d'assurer la sécurité des patients. Nous souhaitons en outre améliorer les méthodes de conception des réseaux d'eau thermale.

2. Justification de l'étude

Les problèmes de légionelloses survenus ces dernières années dans les établissements de santé se sont fortement répercutés sur l'activité thermale.

En effet, la bactérie *Legionella pneumophila*, responsable d'environ 80% des légionelloses [11], se transmet certainement exclusivement de manière aérienne, par le biais d'aérosols contaminés. Or les soins dispensés dans les établissements thermaux (douches à jets, aérobains...) placent régulièrement des patients parfois immunodéprimés en contact direct avec des gouttelettes d'eau thermale potentiellement contaminées, d'où un risque de contamination accru.

Consciente de ce danger, la Direction générale de la santé a émis, en 2000 un arrêté et une circulaire relatifs à la gestion du risque microbien dans les établissements thermaux

(circulaire Dgs/vs 4 n°2000-336 du 19 juin 2000, arrêté du 19 juin 2000 modifiant l'arrêté du 14 octobre 1937 modifié relatif au contrôle des sources d'eaux minérales).

La réglementation du 19 juin 2000 relative à la gestion du risque microbien dans les établissements thermaux [1] a pour but de préciser les recommandations destinées à prévenir le risque d'infection résultant d'une mauvaise condition d'exploitation et d'utilisation de l'eau minérale naturelle dans les établissements thermaux.

Selon la circulaire, la qualité microbiologique des eaux minérales naturelles à usage thérapeutique doit être très surveillée, et aucun micro-organisme pathogène ou témoins de contamination fécale ne doit être détecté par les méthodes d'analyse préconisées.

En outre, la circulaire fixe la fréquence et la nature des analyses devant être effectuées sur les eaux minérales naturelles, en fonction des points d'usages.

Il existe trois types de points d'usage :

- type 1 : l'eau est en contact direct avec les muqueuses respiratoires ou susceptible d'entrer en contact avec les muqueuses oculaires et respiratoires ;
- type 2 : l'eau est en contact avec les muqueuses internes ;
- type 3 : l'eau est utilisée pour des soins externes.

Les analyses effectuées sont :

De type CM pour définir les paramètres physico-chimiques de l'eau minérale : température, pH, conductivité, alcalinité, concentration en un élément caractéristique de l'eau minérale naturelle, indicateur de traitement pour les piscines, recherche de résidus de désinfectants aux points d'usage.

De type BMO ou analyse microbiologique de l'eau classique : bactéries revivifiables à 36°C après 48h et à 22°C après 72h, par ml ; coliformes totaux, coliformes thermotolérants et *Escherichia coli* dans 250 ml ; entérocoques dans 250 ml ; spores de bactéries anaérobies sulfito-réductrices dans 50 ml ; *Pseudomonas aeruginosa* dans 250 ml ; pour les piscines, staphylocoques pathogènes dans 250 ml.

Aucune des bactéries recherchées ne doit être détectée par les méthodes d'analyses imposées (normes afnor 4-7). La flore revivifiable doit, en outre, être constante dans le temps (norme afnor 2).

De type BM1 : aucune colonie de *Legionella* spp (dont *Legionella pneumophila*) ne doit être détectée dans un litre d'eau minérale naturelle selon la méthode imposée (norme afnor 3).

La fréquence des analyses est rapportée dans le tableau I.

* analyses pouvant devenir trimestrielles si aucune contamination n'est constatée pendant 1 an.

Le troisième paragraphe de la circulaire recommande des méthodes pour la conception des réseaux d'eau thermale, ainsi que des stratégies de nettoyage et de décontamination. Enfin, de nouvelles méthodes permettant de réduire le temps de détection des légionelles dans les réseaux sont proposées aux professionnels.

Selon l'équipe de recherche de l'Institut du thermalisme, certains points abordés par la circulaire, comme les techniques de désinfection, pourraient être précisés. C'est

Tableau I : Fréquence des prélèvements imposée par la réglementation du 19 juin 2000

Points de prélèvements	Fréquence des analyses		
	CM	BM0	BM1
Ressource	Trimestrielle	Trimestrielle	
Point d'usage type 1	Trimestrielle	Mensuelle *	Mensuelle *
Point d'usage type 2	Trimestrielle	Mensuelle *	Trimestrielle
Point d'usage type 3	Trimestrielle	Mensuelle *	Trimestrielle

pourquoi nous avons fait de l'optimisation des méthodes de désinfection un de nos axes prioritaires de recherche.

Originalité du projet

Du fait de l'augmentation des cas de légionelloses nosocomiales, les études concernant les paramètres influant sur le développement de légionelles et autres opportunistes dans les réseaux d'eau potable se sont multipliés ces derniers temps.

D'une manière générale, on retrouve deux types d'études :

- Études menées *in vitro*. Ces études consistent à mettre des bactéries en présence de produits désinfectants puis à étudier la diminution de la concentration en micro-organismes. Les expérimentateurs utilisent le plus souvent des chémostats pour mimer un réseau permettant de maîtriser les paramètres opérationnels (débit, etc.) et environnementaux (température, etc.).

C'est le cas par exemple d'une étude menée par Walker et son équipe démontrant par cette méthode l'efficacité d'un biocide contenant du brome sur un consortium de bactéries planctoniques et de bactéries formant des biofilms (*Legionella pneumophila* séro-groupe 1, *Pseudomonas* spp, *Methylobacteria* spp, *Actinomycetes* spp, *Flavobacterium* spp [19]).

De la même manière, J Rogers et al. [17] ont pu montrer l'effet inhibiteur du cuivre sur le développement du biofilm et la prolifération de *Legionella pneumophila*, grâce à un système particulier de "double chémostat" reproduisant les conditions retrouvées dans un réseau d'eau potable.

Les résultats de ces études sont cependant difficilement extrapolables aux situations réelles étant donné les nombreux paramètres variables des véritables réseaux (matériaux ou diamètre des canalisations, débit de l'eau...).

- Études menées *in situ*. Les méthodes de désinfection sont testées en conditions réelles. Leur efficacité est mesurée par des analyses de l'eau du réseau d'un bâtiment étudié (hôpital le plus souvent) où l'on utilise un protocole de désinfection donné [8,13,18]. Ces études, menées *in situ*, sont cependant très longues. En outre, il s'agit uniquement d'observations : l'expérimentateur ne peut agir sur aucun paramètre afin d'en étudier l'effet. Ainsi, les comparaisons des méthodes de désinfection sont difficiles, le niveau de contamination initial, la configuration des réseaux, les protocoles de décontamination etc. variant en fonction des établissements choisis pour les études.

Il est cependant possible de mener des études *in situ* tout en permettant à l'expérimentateur

tateur d'agir sur certains paramètres (protocoles de désinfection, niveau de contamination initiale du réseau, matériaux de conception du réseau, etc.). De tels travaux nécessitent la construction d'outils particuliers, des réseaux d'eau "pilotes" adaptés aux activités de recherche. Ce type d'outil permet entre autres d'étudier les méthodes de désinfection (chloration, traitement par la chaleur, ozonation et utilisation de rayons UV par exemple [16]), ou encore le développement de biofilms à l'intérieur des réseaux [14].

Convaincue de l'utilité de ces réseaux pilotes pour la recherche microbiologique, l'équipe de recherche de l'Institut du thermalisme a décidé d'engager la construction d'un pilote «eau thermale» pour mener des études concernant la désinfection des réseaux d'eau minérale naturelle. Il s'agit d'un véritable réseau d'eau thermale à usage thérapeutique, semblable à ceux des établissements thermaux et comportant quelques améliorations (notamment une partie totalement amovible où différents types de canalisations peuvent être insérés). Il est alimenté directement en eau minérale naturelle de Dax (température : 60,8°C).

Le descriptif technique de cet outil est détaillé dans la partie 4.1.

3. Objectifs de l'étude

Face aux difficultés d'application de la réglementation du 19 juin 2000 [1] précédemment décrite, l'Institut du thermalisme - Université Victor-Segalen Bordeaux 2, souhaite effectuer des recherches en vue d'améliorer les méthodes de conception des réseaux d'eaux minérales naturelles et d'optimiser les protocoles de désinfection de ces réseaux en fonction des profils physico-chimiques des eaux minérales naturelles et des matériaux de canalisation.

Grâce au pilote «eau thermale», véritable réseau d'eau minérale naturelle, l'Institut du thermalisme souhaite approfondir plusieurs points.

3.1. L'efficacité des méthodes de désinfection

La réglementation du 19 juin 2000 recommande l'utilisation de certains produits ou méthodes de désinfection : utilisation de dérivés chlorés, eau oxygénée et chocs thermiques.

Des études montrent que ces méthodes sont parfois peu efficaces, notamment sur les bactéries au sein de biofilms (rapport du groupe de travail ECOMICTH, L Alleron [10]) dont *Legionella pneumophila*.

De plus, certains matériaux résistent mal à ces traitements de choc [15].

La détermination in situ de l'efficacité de ces méthodes ainsi que de la résistance des différents matériaux testés nous permettront de définir les méthodes nous paraissant les plus adaptées à la désinfection des réseaux d'eaux minérales naturelles.

3.2. L'étude des propriétés des matériaux de canalisation (Inox 316 L, Cuivre, PVC-HTA)

De nombreuses études montrent que certains matériaux, le cuivre par exemple, inhibent le développement du biofilm [17] ou font l'objet de problèmes de corrosion ou

d'entartrage [15]. Ces études sont souvent menées in vitro et la conséquence de l'utilisation de ces différents matériaux peut difficilement être évaluée au sein d'un véritable réseau. Le pilote "eau thermale" est doté d'une partie amovible. Différents types de canalisations (inox 316L, PVC-HTA, cuivre) peuvent y être insérés. De cette manière, nous espérons déterminer l'impact de ces matériaux sur le développement bactérien mais également les méthodes de désinfection auxquels ils sont plus sensibles.

3.3. L'étude de l'impact des dysfonctionnements d'un réseau

On sait que certains dysfonctionnements (vitesse de l'eau dans le réseau, fuite, bras mort...) peuvent être à l'origine du développement de biofilms susceptibles d'héberger des bactéries pathogènes.

Or il est possible de simuler dans le pilote "eau thermale" tous ces défauts de fonctionnement : ce réseau contient en effet un bras mort, et il est possible de réguler le débit de l'eau grâce à la pompe à débit variable.

Ainsi, pour mesurer l'impact de ces anomalies de fonctionnement, il serait intéressant de modéliser au cours du temps le développement bactérien dans le pilote en présence de tels problèmes.

À terme, grâce à la synthèse de ces résultats, nous espérons optimiser les protocoles de désinfection, en fonction des profils physico-chimiques des eaux minérales naturelles, et de préconiser certains matériaux et règles de construction pour de nouveaux réseaux, sachant que notre priorité à ce jour est de travailler sur l'eau minérale naturelle de Dax. Notre but à travers ces études est d'apporter des précisions quant à la réglementation du 19 juin 2000, et ainsi permettre aux professionnels du thermalisme de respecter plus facilement les exigences en matière de qualité microbiologique de l'eau minérale naturelle à usage thérapeutique.

4. Plan expérimental - calendrier

Chaque méthode de désinfection sera étudiée séparément, pour un matériau donné et une espèce bactérienne donnée, et se déroulera selon le protocole suivant (Fig. 1).

1. Désinfection préalable par choc thermique du réseau à $t = 0j$.
2. Analyses de l'eau minérale naturelle (vérification de la conformité microbiologique de l'eau minérale naturelle avant le démarrage des expériences) à $t = 1j$.
3. Inoculation d'une concentration donnée de bactéries d'une espèce donnée au sein du réseau à $t = 3j$.
4. Analyses microbiologiques après inoculation (vérification de la contamination du pilote) à $t = 6j$.
5. Désinfection par la méthode à tester à $t = 7j$.
6. Analyses bactériennes après désinfection à $t = 7j, 8j, 9j, 15j$ et $20j$.

Il est à noter que, dans un premier temps, les études seront entièrement réalisées avec de l'eau minérale naturelle de Dax, mais il sera possible d'effectuer des recherches

supplémentaires avec d'autres types d'eaux thermales.

Nous procéderons de même pour chaque étude de produit et chaque matériau et chaque espèce bactérienne que nous aurons sélectionné.

Au total, chaque étude devrait s'étaler sur une période d'environ un mois, comme le décrit la figure 1.

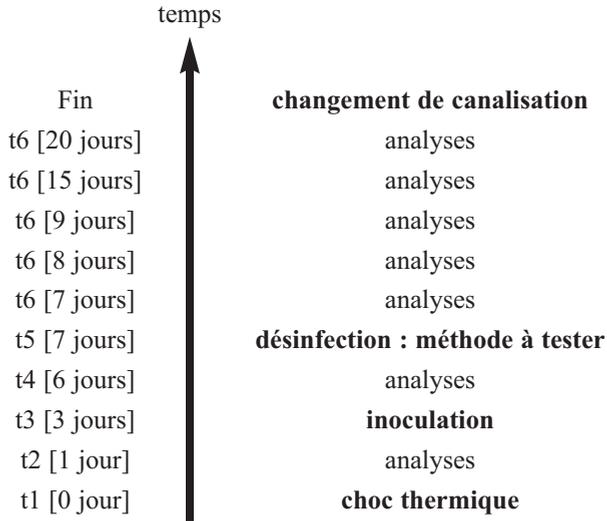


Figure 1- Déroulement de l'étude d'une méthode de désinfection en fonction d'un type de matériau étudié et d'une espèce bactérienne

Avant chaque expérience, l'ensemble du réseau sera désinfecté par choc thermique ($t = 0j$), ceci afin de créer des conditions de départ les plus proches possible de la stérilité. Nous tenterons ainsi d'assurer que toutes les contaminations observées dans le réseau proviennent de nos inoculations et non de contaminations extérieures. Cette étape de désinfection sera suivie d'analyses visant à vérifier la conformité microbiologique de l'eau minérale naturelle avant le démarrage des expériences.

Si l'eau thermale s'avère être de bonne qualité, nous procéderons aux inoculations bactériennes au niveau de la bache de stockage (t_3, j_3). Nous espérons partir d'une concentration bactérienne initiale dans le réseau de 10^4 à 10^7 UFC/ml, mais cette concentration est encore en cours de détermination (études préliminaires en cours).

En fonction des études, les bactéries inoculées seront les souches de référence de *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium perfringens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, séro groupe 1, ou bien des bactéries du biofilm (*Klebsiella pneumoniae*, *Flavobacterium* sp).

Selon les études réalisées, ces bactéries seront inoculées au réseau séparément ou bien en consortium (*Legionella pneumophila* et bactéries du biofilm par exemple).

Les colonies bactériennes pures seront préalablement cultivées dans un milieu pauvre en nutriments ceci afin d'éviter des pertes bactériennes dues au changement de milieu.

Afin d'assurer la contamination de la totalité du réseau, l'eau contaminée circulera en circuit fermé pendant une heure. Le niveau de contamination initial du réseau sera vérifié avant de démarrer chaque expérience par des analyses microbiologiques, jour 6 (t4) au niveau des onze points de prélèvements.

L'étape suivante consiste en la désinfection du réseau au moyen de la méthode à tester (t5, j7). Les produits que nous comptons étudier sont, pour le moment, au nombre de neuf. Ils seront utilisés dans le réseau selon les instructions des fabricants. Ce sont :

- composés chlorés générant des hypochlorites (hypochlorite de sodium, concentration en chlore libre finale = 50 mg/L),
- acide peracétique (2.5%, 3.5%, 15%) et eau oxygénée (H2O2, 1000 mg/L),
- brome,
- composés phénolés,
- ammonium quaternaires,
- aldéhydes.

Pour ces quatre derniers produits, les concentrations d'utilisation ne nous ont pas encore été communiquées.

Nous souhaitons également étudier deux produits en cours de formulation dont un à base de peroxyde d'hydrogène et d'ions argent actuellement encore en cours de formulation ainsi qu'une nouvelle méthode de désinfection par filtration.

Durant les jours suivant la désinfection, le pilote sera utilisé de la même manière que dans un établissement thermal. Le système fonctionnera donc en circuit ouvert environ 4h par jour. Ce mode de fonctionnement a deux buts : se rapprocher au maximum des conditions d'utilisation réelles d'un réseau d'eau minérale naturelle et assurer un temps de stagnation qui nous permettra d'observer d'éventuels phénomènes de modification de la composition de l'eau (relargage d'ions Cu^{2+} par les canalisations en cuivre par exemple).

Nous analyserons, dans un premier temps, trois matériaux de canalisation : le cuivre, l'inox 316L et le PVC-HTA.

5. Analyses

Pour mesurer l'efficacité d'un produit de désinfection, nous avons choisi de mesurer la baisse du niveau de contamination engendrée par la méthode de désinfection utilisée.

Les analyses consisteront donc à rechercher les germes inoculés, au niveau des onze points de prélèvement. Selon les germes étudiés, nous rechercherons les germes témoins de contamination fécale (coliformes totaux et thermotolérants, dont *E coli* dans 250 ml d'eau ou entérocoques fécaux dans 250 ml d'eau ou spores de bactéries anaérobies sulfite-réductrices dans 50 ml ou *Pseudomonas aeruginosa* dans 250 ml ou *Legionella* dont *Legionella pneumophila* dans 1 litre. Ces analyses se feront selon les normes AFNOR en vigueur (3-7).

La fréquence de ces analyses est représentée sur la figure 1. Le jour de la désinfection (j7), des prélèvements seront effectués toutes les deux heures. Par la suite, d'autres examens nous permettront d'évaluer le temps de recontamination du réseau (jour 8, jour 9, jour 15 et jour 20).

Nous serons également amenés à travailler sur les bactéries du biofilm formé dans les canalisations, au niveau des manchettes témoins. Ces bactéries seront prélevées à la même fréquence que précédemment, directement au niveau des manchettes témoins par grattage ou par sonication puis culture sur un milieu pauvre en nutriment (milieu R2A). Nous procéderons à l'identification des différentes colonies observées (galeries d'identification et méthodes de biologie moléculaire).

Les analyses physico-chimiques de l'eau minérale naturelle (analyse CM standard) réalisées sur les mêmes prélèvements que précédemment nous permettront de comprendre l'influence de certains paramètres (température, pH, concentration ionique..) sur le développement bactérien ou la formation de biofilm.

En outre, en fonction du matériel étudié, nous rechercherons la présence dans l'eau d'ions cuivre (par chromatographie ionique) ou de trihalométhanes (par absorption atomique) pouvant être relargués par les matériaux de canalisations. Les prélèvements pour ces analyses se feront toujours après une période de stagnation de l'eau dans le réseau.

En un mois, nous réaliserons 66 prélèvements d'eau, et environ 530 analyses microbiologiques (environ 16 000 analyses en trois ans).

Le tableau de report des résultats des analyses est donné en annexe.

6. Moyens

6.1. Pilote "eau thermale"

Le pilote "eau thermale" est l'outil central des études des effets des méthodes de désinfection, des matériaux de canalisation et des dysfonctionnements d'un réseau sur la qualité microbiologique de l'eau.

La construction de ce projet, qui a reçu l'aval de cabinets d'expertises et de la Ddass des Landes (en annexe), a été soutenue financièrement par le Conseil régional d'Aquitaine et par le Conseil général des Landes. Ce pilote se trouve aujourd'hui dans le plateau technique de l'Institut du thermalisme, véritable hall accueillant diverses technologies thermales.

Il s'agit d'un véritable réseau d'eau thermale, semblable à ceux des établissements thermaux. Il a en outre fait l'objet de quelques améliorations nécessaires aux activités de recherche : robinets de prélèvements, canalisations amovibles, manchettes témoins, équipement de mesure de température, de débit et de pression de l'eau en tout point du réseau.

Nous avons retenu l'inox 316 L comme matériel constitutif du pilote "eau thermale". Il s'agit en effet du matériau le plus utilisé pour la conception de réseaux d'eau dans les établissements thermaux.

En début de circuit, l'eau est stockée dans une bache de 500 L assurant également la disconnexion du circuit. Elle est équipée d'une résistance permettant la désinfection du réseau par chocs thermiques.

La mise sous pression de l'eau est assurée par une pompe à vitesse variable, correctement dimensionnée capable d'assurer un débit de 5 m³/h dans le réseau.

Comme dans les réseaux d'eau des établissements thermaux, le pilote est doté de deux échangeurs à plaques assurant la diminution de la température de l'eau thermale à 38°C pour les soins de rhumatologie, et à 28°C pour les soins de phlébologie.

Un bras mort a été ménagé après les deux échangeurs afin d'en étudier l'impact sur le développement bactérien.

L'eau arrive ensuite dans la partie amovible du pilote, où différents types de canalisations (PVC-C, acier galvanisé, cuivre, polypropylène, polyéthylène réticulé, polybutylène etc.) pourront être insérés, en vue d'en étudier les caractéristiques.

Pour terminer, l'eau est soit rejetée à l'égout, soit dirigée vers la bache de stockage pour être ré-utilisée lorsque le système fonctionne en circuit fermé.

Le pilote est équipé de divers éléments de contrôle (manomètres, débitmètres, thermomètres) permettant de connaître tous les paramètres susceptibles d'influer sur la formation de biofilm ou d'un développement bactérien.

Des robinets de prélèvements d'échantillons, au nombre de onze, permettent d'analyser l'eau aux points stratégiques du réseau : à la sortie de la bache de stockage ; avant et après la pompe ; avant et après les deux échangeurs ; avant et après chaque canalisation à tester. Leur position a été étudiée pour permettre une connaissance précise de la qualité microbiologique de l'eau thermale en tout point du pilote.

Quatre manchettes disposées le long du réseau servent de témoins de l'état général de corrosion et d'entartrage du système.

Enfin, l'armoire électrique, branchée en parallèle du circuit, gère l'alimentation électrique de la bache, des pompes et des échangeurs.

6.2. Appareil à chromatographie ionique

L'analyse de type CM (physico-chimique) impose la mesure de la concentration en un élément caractéristique de l'eau minérale naturelle étudiée au moyen d'un appareil à chromatographie ionique une fois par trimestre. L'eau minérale de Dax est une eau sulfatée calcique magnésienne et légèrement sodique ($[SO_4^{2-}] = 376.79$ mg/L, $[Ca^{2+}] = 127.65$ mg/L, $[Mg^{2+}] = 32.80$ mg/L, $[Na^+] = 118.10$ mg/L).

En outre, les analyses de balance ionique nous permettront de savoir si le profil physico-chimique de l'eau est altéré par son passage dans le réseau. Il est en effet possible que les canalisations en cuivre relarguent des ions $[Cu^{2+}]$. L'augmentation de la concentration de ces ions pouvant avoir un effet sur le développement bactérien, nous effectuerons régulièrement des analyses physico-chimiques de l'eau minérale naturelle (en particulier au niveau de l'eau en amont et en aval des canalisations à tester).

De la même manière, nous pourrons ainsi déterminer si la technique de désinfection par filtration entraîne une modification de la composition physico-chimique de l'eau minérale naturelle.

Les manipulations sur ce type d'appareil seront effectuées par un technicien de laboratoire habilité.

6.3. Spectromètre à flamme et à four Zeeman et spectromètre à flamme

Nous disposons de tels appareils pour la recherche d'éléments trace dans l'eau. Ils seront utilisés pour mesurer la concentration d'éléments relargués par certains types de canalisations (trihalométhanes ayant pour origine la dégradation du PVC-C par exemple [12]).

6.4. Microscope à fluorescence

La recherche de légionelles dans l'eau selon la norme T90-431[3] impose l'identification de l'espèce *Legionella pneumophila* par immunofluorescence, au moyen d'un anti-sérum anti-legionella marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine. Les bacilles fluorescents en présence de l'anti-sérum sont considérés comme étant des *Legionella pneumophila*.

Cette observation doit se faire au moyen d'un microscope à fluorescence, disponible au laboratoire (lampe à vapeur de Hg 100 W, filtres d'excitation 430 et 490 nm, filtre d'arrêt à 515 nm, miroirs diviseurs dichroïques : filtres de coupure 510 nm, grossissement x 1000).

L'ensemble du personnel de l'Institut du thermalisme est habilité à manipuler ce matériel.

6.5. Matériel supplémentaire

En plus de ce matériel, l'Institut dispose des appareils classiques nécessaires aux analyses microbiologiques : 3 postes de sécurité microbiologique ; cinq étuves (dont une étuve réfrigérée programmable à 20°C) ; compteur de colonies ; microscopes classiques ; autoclave (pour la stérilisation du matériel) ; rampes de filtration de l'eau ; pH-mètres ; bains à ultrasons ; consommable et verrerie nécessaires à un laboratoire d'analyses microbiologiques.

6.6. Compétences scientifiques de l'équipe

L'institut du thermalisme, comme l'indique son nom, a pour missions la recherche, la formation et la documentation concernant le thermalisme. De ce fait, les personnes qui travaillent au sein de cet organisme proviennent d'horizons divers et variés permettant d'aborder les différents aspects de cette thématique : médecins, pharmaciens, hydrauliciens aux compétences en hydrologie et microbiologie.

En ce qui concerne le projet présenté ici, la conception du pilote «eau thermale» a d'abord fait appel à des connaissances en matière d'hydraulique. Les membres de notre équipe, compétents dans ce domaine (C NGuyen Ba, Professeur des Universités, UFR de Pharmacie de l'Université Bordeaux 2 ; K Dubourg, Ingénieur d'Étude, Docteur en Pharmacie ; E Lacouture, Professeur certifié en hydrologie), ont donc travaillé sur le projet accompagnés de professionnels de cabinets d'expertise.

Les recherches qui vont être effectuées nécessiteront la réalisation d'un grand nombre d'analyses microbiologiques. En plus d'un poste de jeune chercheur en microbiologie (Sophie Pécastaings, DEA de Biologie-Santé) et d'ingénieur d'études (Karine Dubourg),

l'Institut dispose d'un poste de technicien de laboratoire (issu de Licence professionnelle "Technologie et Gestion des Eaux de Santé" de l'Institut du thermalisme) spécialisé dans les analyses microbiologiques et physico-chimiques de l'eau et la recherche de légionelles.

Enfin, les épisodes de désinfections et l'amélioration des protocoles seront effectués et validés par un pharmacien hygiéniste (Karine Dubourg).

7. Rapport et publication(s)

La rédaction du rapport final d'étude sera réalisée sous la forme d'un ou plusieurs articles scientifiques qui seront soumis pour publication à une revue internationale (Water Research ou Water Science and Technology).

L'article sera préparé par l'un des co-investigateur de l'étude (S Pécastains), qui en sera le premier auteur, sous la direction de C NGuyen Ba qui sera le dernier auteur.

La publication fera apparaître le soutien des promoteurs (K Dubourg), des consultants (M Capdepu, C Ohayon-Courtes) et des autres institutions ou personnes ayant contribué au financement de l'étude.

Références bibliographiques

1. 2000. Circulaire DGSNS 4 n° 2000-336 du 19 juin 2000 relative à la gestion du risque microbien lié à l'eau minérale naturelle dans les établissements thermaux, vol. MESP0030267C.
2. 1999. Dénombrement des micro-organismes revivifiables, EN ISO 6222, vol. T 90-401.
3. 1993. Recherche et dénombrement de *Legionella* et *Legionella pneumophila*, T 90-431.
4. 1993. Recherche et dénombrement de micro-organismes anaérobies sulfito-réducteurs (Clostridia), NF EN 26461-1, ISO 6461-1, vol. T90-434.
5. 1993. Recherche et dénombrement de *Pseudomonas aeruginosa*, NF EN 12780.
6. 2000. Recherche et dénombrement des entérocoques intestinaux, NF EN ISO 7899-2, vol. T 90-416.
7. 2000. Recherche et dénombrement des *Escherichia coli* et des bactéries coliformes, NF EN ISO 9308-1, vol. T 90-414.
8. Biurrún A, Caballero L, Pelaz C, Leon E, Gago A. Treatment of a *Legionella pneumophila*-colonized water distribution system using copper-silver ionization and continuous chlorination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:426-8.
9. Buswell C M, Herlihy YM, Lawrence LM, McGuiggan JT, Marsh PD, Keevil CW, Leach SA. Extended survival and persistence of *Campylobacter* spp. in water and aquatic biofilms and their detection by immunofluorescent-antibody and -rRNA staining. *Appl Environ Microbiol* 1998;64:733-41.
10. ECOMICTH, 2004. Écologie et maîtrise de légionelles et autres pathogènes opportunistes dans les réseaux d'eaux chaudes et thermales.
11. Fields BS, Benson RF, Besser RE. *Legionella* and Legionnaires' disease : 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:506-26.
12. KCW Chan, DSM, and JA Brereton. Trihalomethane formation in drinking water and production within a polyvinyl chloride environment. *J Environ Eng Sci/Rev gen sci env* 2002;1:293-302.

13. Kool JL, Carpenter JC, Fields BS. Effect of monochloramine disinfection of municipal drinking water on risk of nosocomial Legionnaires' disease. *Lancet* 1999;353:272-7.
14. Lehtola MJ, Miettinen IT, Keinanen MM, Kekki TK, Laine O, Hirvonen A, Vartiainen T, Martikainen PJ. Microbiology, chemistry and biofilm development in a pilot drinking water distribution system with copper and plastic pipes. *Water Res* 2004;38:3769-79.
15. Mead PB, Lawson JM, Patterson JW. Chlorination of water supplies to control *Legionella* may corrode the pipes. *JAMA* 1988;260:2216.
16. Muraca P, Stout JE, Yu VL. Comparative assessment of chlorine, heat, ozone, and UV light for killing *Legionella pneumophila* within a model plumbing system. *Appl Environ Microbiol* 1987;53:447-53.
17. Rogers J, Dowsett AB, Dennis PJ, Lee JV, Keevil CW. Influence of temperature and plumbing material selection on biofilm formation and growth of *Legionella pneumophila* in a model potable water system containing complex microbial flora. *Appl Environ Microbiol* 1994;60:1585-92.
18. Srinivasan A, Bova G, Ross T, Mackie K, Paquette N, Merz W, Perl TM. A 17-month evaluation of a chlorine dioxide water treatment system to control *Legionella* species in a hospital water supply. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:575-9.
19. Walker JT, Rogers J, Keevil CW. An investigation of the efficacy of a bromine containing biocide on an aquatic consortium of planktonic and biofilm micro-organisms including *Legionella pneumophila*. *Biofouling Chur Switzerland* 1994;8(1):47-54.

**TRAVAUX
ORIGINAUX**

CARBOTHÉRAPIE ET PHÉNOMÈNES DE RAYNAUD UN ESSAI CLINIQUE RANDOMISÉ EN DOUBLE INSU, MENÉ À ROYAT¹

Régine FABRY, Pascal MONNET, Jeannot SCHMIDT et Jean-Claude BAGUET

Royat

Communication présentée lors des Journées d'hydrologie et de climatologie médicales, Paris, 27 janvier 2006.

Introduction

Le phénomène de Raynaud est un trouble vasomoteur paroxystique dont la prévalence estimée se situe entre 6 et 10 % de la population générale. Sa pathogénie reste mal connue mais il se caractérise par un vasospasme intermittent des vaisseaux distaux des doigts et plus rarement des orteils [1]. Il peut être primaire ou secondaire à une maladie générale (connectivites) ou à une anomalie vasculaire localrégionale.

La carbothérapie thermique est dispensée à Royat mais également en Allemagne et en Autriche afin de traiter les pathologies vasculaires artérielles périphériques dont les phénomènes de Raynaud [2]. Elle consiste en l'application percutanée de dioxyde de carbone (CO₂) naturel contenu dans l'eau thermo-minérale pour une durée habituelle de trois semaines. Les effets microcirculatoires du CO₂ sont liés à une intensification de la circulation locale et régionale par dilatation des segments précapillaires et par ouverture de capillaires fonctionnellement fermés [3-7].

Les effets des thérapies médicamenteuses des phénomènes de Raynaud sont habituellement appréciés par des paramètres cliniques tels le nombre, l'intensité ou la durée des crises.

L'objectif du présent essai est de quantifier les modifications hémodynamiques lors de l'application locale de CO₂ naturel par examen laser Doppler (LDF) et examen ChronoThermodynamique (CT) et de les confronter à l'évaluation clinique ; cet essai randomisé en double insu compare deux durées d'application de CO₂ naturel : 18 jours, durée habituelle de la cure hydrominérale prise en charge par l'Assurance-maladie versus 9 jours, durée de séjour plus courte, afin de répondre scientifiquement à la demande de patients jeunes et en activité professionnelle pour lesquels il est difficile de séjourner annuellement trois semaines à Royat.

¹Article original publié dans *VASA*, 2005;vol 34, n° 2:93-100.

1. Matériels et méthodes

1.1. Patients

Les patients, sélectionnés sur la base du volontariat, ont donné leur consentement éclairé après information du déroulement de l'essai. Tous ces patients, âgés d'au moins 18 ans et habitant la région clermontoise afin d'être tous soumis au même topo-climat, devaient présenter un phénomène de Raynaud typique (phase syncopale), primaire ou secondaire (artériopathie digitale ou collagénose sans signes associés de vascularite), modéré selon la classification d'Allen et Brown (une à deux crises quotidiennes en période automno-hivernale). Un traitement médicamenteux spécifique ou non était autorisé à condition d'être pris de façon stable depuis au moins 4 semaines avant la carbothérapie et poursuivi pendant toute la durée de l'essai, soit 3 mois après la fin d'application du soin. Les critères de non-inclusion étaient toutes les autres causes de phénomène de Raynaud - médicamenteuse, toxique, traumatique, endocrinienne, vascularite, athérosclérose autre qu'athéromateuse - ainsi que ceux habituels à tout essai clinique. Pour les patients ayant bénéficié d'une carbothérapie thermale préalable, un délai de 8 mois depuis ce traitement était nécessaire pour l'inclusion dans l'essai. Ce protocole a été présenté et accepté par le Comité consultatif pour la protection des personnes dans la recherche biomédicale (Ccprb Auvergne).

Le calcul du nombre de patients nécessaires à l'étude a tenu compte d'évaluations cliniques antérieures [Hartmann et al.], en fixant pour objectif une réduction de 30 % du nombre de crises hebdomadaires (critère de jugement principal) chez nos patients. Ce nombre est de 92 pour un risque α consenti de 5 % et un risque β de 20 %. Tous les patients ont été vus lors d'une consultation de pré-inclusion 3 à 6 mois avant le début des soins. Quatre-vingt-onze patients seulement ont pu être inclus dans l'essai : il s'agissait de 14 hommes et 77 femmes d'âge moyen 49 ± 14 ans avec une ancienneté de leur pathologie de 14 ± 10 ans. Pour 79 d'entre eux, il s'agit d'un Raynaud primaire et pour les 12 autres, un Raynaud secondaire à une collagénose – sclérodermie ou CREST – chez 11 patients et une athérosclérose chez 1 patient. Les manifestations fonctionnelles sont décrites comme gênantes ou très gênantes par 90 % des patients et/ou douloureuses ou très douloureuses chez 30 % d'entre eux. Un traitement spécifique est prescrit chez 15 patients (vaso-actif pour 14 et inhibiteur calcique pour 1 seul patient).

Cet essai s'est déroulé sur deux années successives, durant les périodes automno-hivernales de septembre à fin février.

1.2. Randomisation

Cet essai monocentrique randomisait deux groupes de patients : groupe 1 (18 jours consécutifs de carbothérapie) et groupe 2 (9 jours de placebo puis 9 jours de carbothérapie).

1.3. Traitement

Le soin retenu était une application percutanée de dioxyde de carbone naturel sur peau préalablement humidifiée selon une technique validée [6] et utilisée par plusieurs pays

dans les insuffisances circulatoires artérielles périphériques [7]. Il se déroulait en 2 phases. La première humidifiait la peau du patient par immersion de ses deux avant-bras dans un manulve rempli d'eau du robinet (34-35°C) pendant 10 minutes [8]. La seconde phase consistait en un bain en atmosphère gazeuse saturée en vapeur d'eau à pression atmosphérique et à température constante (28 – 30 °C) de CO₂ naturel (traitement actif) ou d'air (placebo) délivré dans un manchon plastifié fermé par un lien non compressif en haut du bras. Le patient était assis dans un fauteuil relax, pour une durée d'application de 30 minutes. Seule la technicienne chargée de l'administration du bain gazeux connaissait l'attribution du traitement.

Le soin était administré quotidiennement pendant 18 jours consécutifs, excepté le dimanche, sur la période du 15 septembre au 30 novembre, à la même heure pour un même patient. Ainsi, les patients recevaient le principe actif ou le placebo de J₀ à J₊₁₀ ; le fluide gazeux était le CO₂ dans les deux groupes pour la période d'application J₊₁₁ à J₊₂₀.

1.4. Méthodes

L'évaluation comporte d'abord l'enregistrement des effets microcirculatoires consécutifs à une application locale de CO₂ au cours du temps, pour le flux sanguin et la vasomotricité par la méthode laser Doppler [9-12] et par un examen ChronoThermodynamique lequel mesure une réponse à un test au froid standardisé [13-15].

Le Laser-Doppler-Flow (LDF) – Perimed® PeriFlux 4001 Master - associe l'effet doppler à un faisceau monochrome cohérent de longueur d'onde 780 nm. Il permet de mesurer un flux microcirculatoire digital et la vasomotion (logiciel spécifique Perisoft®). La sonde laser Doppler était appliquée à l'aide d'un support non compressif sur la pulpe du doigt le plus atteint (doigt présentant les crises les plus gênantes ou les plus douloureuses selon le patient) et restait en place pendant toute la durée du soin. Les valeurs de flux et vasomotion ont été relevées sur une même durée de 5 minutes à l'état basal (5 minutes après la pose du capteur) et au cours du soin (+ 10 minutes et + 20 minutes après le début du soin). Cet examen a été réalisé 3 fois chez tous les patients (J₀, J₊₁₀ et J₊₂₀).

L'examen ChronoThermodynamique (CT) mesure la réponse à un test au froid standardisé. Un système d'acquisition des mesures (SAT 95®, Doppler) permet l'enregistrement et le stockage de températures issues de 10 capteurs thermiques placés à la pulpe digitale des doigts. L'examen comportait trois phases : une *phase 1* d'adaptation thermique (durée 10 minutes), puis une *phase 2* de refroidissement (durée 3 min pendant laquelle le patient plonge ses deux mains dans un bain d'eau d'adduction à température comprise entre 15°C et 16°C) et enfin une *phase 3* de récupération thermique (de durée maximale programmée de 32 minutes). Cet examen a été pratiqué à trois reprises (J₀, J₊₂₀, J₊₁₁₀) par le même investigateur dans des conditions identiques de température ambiante (24 ± 1°C) et à la même heure pour un même patient. Un logiciel d'analyse spécifique donnant le tracé des chronothermogrammes a permis le calcul des paramètres suivants : températures digitales à 4 temps d'examen (T1 dès la mise en place des capteurs, T2 après 10 minutes d'enregistrement, T3 à la fin de la phase de refroidissement et T4 en fin

d'examen), retard au réchauffement (temps nécessaire à la récupération des températures digitales initiales) et taux de récupération thermique final (rapport réchauffement/refroidissement). Ce test, pour des raisons techniques, n'a pu être réalisé que chez 1 patient sur 2. Parallèlement au déroulement de l'essai, un examen CT a été réalisé dans les conditions standard habituelles chez 8 patients exempts de problème vasculaire périphérique et d'âge comparable afin d'évaluer l'impact des modifications atmosphériques saisonnières sur la circulation cutanée. Ces enregistrements ont été effectués sur les périodes 15 septembre/15 novembre et en janvier.

L'évaluation clinique reposait sur le nombre de crises par unité de temps, la durée des crises (selon trois classes proposées : inférieure ou égale à 5 minutes, comprise entre 5 et 15 minutes ou supérieure à 15 minutes) et l'intensité de ces crises notée sur une échelle visuelle analogique de Huskisson [16]. Ces trois paramètres étaient notés par le patient lui-même sur une fiche de suivi à chaque temps d'évaluation : tous les jours de la semaine J₋₇ à J₋₁ précédant l'essai (évaluation 1), au cours du déroulement de l'essai de J₊₃ à J₊₉ et J₊₁₃ à J₊₁₉ (évaluations 2 et 3) et 3 mois après la fin d'application du soin, soit la semaine J₊₁₀₃ à J₊₁₀₉ (évaluation 4).

Pour chaque période d'évaluation, nous avons pris en compte le nombre total de crises, l'intensité de la crise ressentie comme la plus douloureuse et/ou la plus gênante, la durée de la crise la plus longue.

Tableau I : Mesure de la perfusion digitale au cours du traitement (groupe 1 : 18 jours CO₂ ; groupe 2 : 9 jours placebo + 9 jours CO₂).

	J 0	J + 10	J + 20
Groupe 1 (n = 43)	CO ₂	CO ₂	CO ₂
flux basal	114 ± 96	98 ± 92	98 ± 102
flux + 10 min	135 ± 97	114 ± 95	139 ± 110
flux + 20 min	95 ± 72	88 ± 92	96 ± 83
Groupe 2 (n = 44)	placebo	placebo	CO ₂
flux basal	127 ± 76	134 ± 102	99 ± 99
flux + 10 min	116 ± 94	99 ± 80	130 ± 70
flux + 20 min	96 ± 87	85 ± 85	100 ± 80

p : * 0.01 < p ≤ 0.05 ; ** 0.001 < p ≤ 0.01 ; *** p ≤ 0.001

1.5. Analyse statistique

Les valeurs des variables quantitatives sont exprimées par la moyenne et la déviation standard. Les tests statistiques utilisés sont : test du chi² pour les variables qualitatives, analyse de variance et test de Student pour les variables quantitatives et analyse de variance avec test de Newman-Keuls pour les comparaisons de variables qualitatives et quantitatives. Le seuil de significativité retenu a été : $p \leq 0.05$.

2. Résultats

L'exploitation des résultats a été réalisée par un investigateur n'ayant pas participé à l'essai clinique. Aucune différence statistiquement significative n'est observée pour les caractéristiques des 2 groupes à l'inclusion. Quatre patients sont perdus de vue. Aucun effet secondaire n'a été observé lors de l'application locale de CO₂ naturel.

2.1. Effets microcirculatoires

À l'inclusion (J₀), la perfusion digitale (*tableau I*) mesurée par le flux basal est comparable dans les deux groupes. Au premier jour de traitement, le flux augmente significativement ($p = 0,03$) dans le groupe 1, passant de 114 ± 96 (PU) à 135 ± 97 (PU) après 10 minutes d'application locale de dioxyde de carbone naturel tandis qu'aucune modification significative du flux n'est mesurée dans le groupe recevant le placebo. La variation de flux mesurée dans le groupe 1 à J₀ et à J₊₁₀ est significative ($p = 0,01$) et non modifiée dans le groupe 2. À J₊₂₀, une augmentation statistiquement significative ($p = 0,03$) du flux est enregistrée dans chaque groupe de patients.

La vasomotilité à l'état basal est comparable dans les 2 groupes lors des trois enregistrements LDF (*tableau II*). La vasomotilité mesurée après 10 minutes d'enregistrement à J₀, J₊₁₀ et J₊₂₀ augmente significativement ($p = 0,0001$) lors de l'application locale de la carbothérapie dans le groupe 1. Dans le groupe 2, il n'y a pas de variation lors de l'application du placebo. Par contre à J₊₂₀, la vasomotilité, après 10 minutes d'application de dioxyde de carbone naturel, augmente significativement ($p = 0,0001$). La vasomotilité après 10 et 20 minutes d'enregistrement est significativement différente ($p = 0,0001$) entre les 2 groupes à J₀ et J₊₁₀.

2.2. Chronothermométrie

Un examen chronothermodynamique a été réalisé chez 49 patients, 23 dans le groupe 1 et 26 dans le groupe 2, ainsi que chez 8 sujets en bonne santé apparente, indemnes de troubles vasculaires périphériques.

Les valeurs de températures cutanées digitales (*tableau III*) mesurées aux différents temps de l'examen (T1, T2, T3 et T4) ne diffèrent pas statistiquement entre les groupes 1 et 2, aux 3 examens réalisés à J₀, J₊₂₀ et J₊₁₁₀. Dans le groupe 2, ces températures ne diffèrent pas au cours du temps. Dans le groupe 1 recevant 18 jours de carbothérapie, il en est de même à l'exception des températures T4 entre J₊₂₀ et J₊₁₁₀ (de 21.2 ± 4.0 à 24.3 ± 6.4 ; $p = 0.02$). Le retard au réchauffement ne varie pas significativement entre les

Tableau II : Mesure de la vasomotion au cours du traitement (groupe 1 : 18 jours CO₂ ; groupe 2 : 9 jours placebo + 9 jours CO₂).

	J 0	J + 10	J + 20
Groupe 1 (n = 43)	CO ₂	CO ₂	CO ₂
vasomotion basale	2.1 ± 0.6	2.0 ± 0.6	2.3 ± 0.8
vasomotion + 10 min	3.0 ± 1.1	3.3 ± 0.8	3.6 ± 1.5
vasomotion + 20 min	2.8 ± 1.0	2.8 ± 1.0	3.6 ± 1.7
Groupe 2 (n = 44)	placebo	placebo	CO ₂
vasomotion basale	2.5 ± 1.0	2.1 ± 0.8	2.3 ± 0.7
vasomotion + 10 min	2.3 ± 0.6	2.0 ± 0.3	3.5 ± 1.3
vasomotion + 20 min	2.2 ± 0.4	2.1 ± 0.4	3.2 ± 0.9

p : * p = 0.0001

groupes 1 et 2 au cours du suivi. Dans le groupe 1, il augmente non significativement au cours de l'application du soin de carbothérapie entre J₀ et J₊₂₀, mais diminue de 25 % soit 7 minutes (p = 0.01) entre la fin de cure et J₊₁₁₀. Dans le groupe 2, la même tendance est observée – baisse de 3.1 minutes soit 11 % - mais de manière statistiquement non significative. Le taux de réchauffement n'est pas statistiquement différent entre les deux groupes suivis lors de l'application du soin. À distance de l'application, en période hivernale, ce taux est significativement plus élevé dans le groupe ayant reçu 18 jours de CO₂ comparé au groupe 9 jours (p = 0.03). L'augmentation du taux de réchauffement est de + 22.4 % dans le groupe 1 entre les évaluations initiales et à trois mois (p = 0.03) tandis qu'il reste stable dans le groupe 2.

Dans le groupe des 8 sujets indemnes de troubles vasculaires périphériques (*tableau IV*), les températures digitales cutanées décroissent au cours du temps. Entre septembre et janvier, la température en fin de test (T4) diminue significativement de 2.1°C (p = 0.01). Le retard au réchauffement s'allonge significativement de 5 minutes entre les mesures entre novembre et janvier (p = 0.01) tandis que le taux de réchauffement s'abaisse de 74.0 % à 53.6 % (- 20.4 % ; p = 0.0001) sur la même période d'observation.

2.3. Évaluation clinique

Le nombre de crises hebdomadaires (*tableau V*) relevées est comparable dans les deux groupes, après randomisation, avant l'application du traitement. Le nombre de crises est

Tableau III : Examen ChronoThermodynamique réalisé chez les patients (groupe 1, 18 jours de CO₂, n = 23 et groupe 2, 9 jours de placebo + 9 jours de CO₂, n = 26).

	J 0		J + 20		J + 110	
	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 1	Groupe 2
Températures digitales (°C)						
Début de test (T1)	25.5 ± 4.1	25.5 ± 4.1	24.5 ± 3.4	24.1 ± 3.1	24.2 ± 5.2	24.8 ± 4.7
Avant test au froid (T2)	25.3 ± 4.4	24.3 ± 3.8	24.1 ± 4.6	24.2 ± 3.8	24.6 ± 5.9	26.4 ± 5.3
Après test au froid (T3)	19.3 ± 1.9	18.8 ± 1.0	19.0 ± 1.9	18.6 ± 1.2	19.3 ± 2.5	19.4 ± 1.8
Fin de test (T4)	22.9 ± 5.2	21.2 ± 3.3	21.2 ± 4.0	21.1 ± 3.5	24.3 ± 6.4	22.3 ± 5.4
Retard au réchauffement (min.)	24.4 ± 11.8	27.5 ± 7.9	28.0 ± 8.9	27.7 ± 7.7	21.0 ± 12.0	24.6 ± 11.6
Taux de réchauffement (%)	49.9 ± 31.4	41.6 ± 31.2	47.2 ± 38.9	41.3 ± 32.4	69.6 ± 35.2	40.3 ± 35.6

p : * 0.01 < p ≤ 0.05 ; ** 0.001 < p ≤ 0.01 ; *** p ≤ 0.001

Tableau IV : Examen Chronothermodynamique chez un groupe de sujets indemnes d'acrosyndrome (n = 8)

	septembre (3 ^e semaine)	novembre (2 ^e semaine)	janvier (4 ^e semaine)
<i>Températures digitales (°C)</i>			
Début de test (T1)	28.9 ± 4.3	27.8 ± 4.5	25.5 ± 4.9
		↑ ** ↑	
Avant test au froid (T2)	30.3 ± 4.8	28.1 ± 5.3	27.6 ± 5.3
	↑ * ↑		
Après test au froid (T3)	20.6 ± 1.8	19.9 ± 2.1	19.4 ± 1.7
	↑ * ↑		
Fin de test (T4)	29.1 ± 4.6	27.5 ± 4.8	25.4 ± 5.8
	↑ * ↑		↑ * ↑
Retard au réchauffement (min)	12.6 ± 10.4	15.2 ± 11.7	20.2 ± 10.5
		↑ * ↑	
Taux de réchauffement (%)	82.8 ± 21.0	74.0 ± 26.9	53.6 ± 35.7
	↑ * ↑		↑ *** ↑

p : * 0.01 < p ≤ 0.05 ; ** 0.001 < p ≤ 0.01 ; *** p ≤ 0.001

majoré d'une crise par semaine dans chaque groupe en période hivernale (p = 0.01). L'intensité douloureuse des crises, mesurée sur une échelle visuelle analogique, est avant traitement de 40 ± 29 mm dans le groupe 1 et 36 ± 26 mm dans le groupe 2 (p = NS). Aucune différence significative n'apparaît au cours des deux durées d'application locale de CO₂ et en période hivernale entre les 2 groupes. L'intensité maximale des crises n'est pas significativement modifiée entre les évaluations automnales et hivernales pour chacun des groupes. La répartition de la durée des crises, selon les trois classes préalablement définies, est comparable statistiquement dans chaque groupe à chaque temps d'évaluation. Une tendance vers des durées de crises moins élevées en hiver, est relevée dans le groupe 1 (18 jours de carbothérapie) : 76 % des patients rapportant la survenue d'une crise d'une durée supérieure à 5 minutes contre 87 % dans le groupe 2.

3. Discussion

Le phénomène de Raynaud est un trouble vasomoteur fréquent avec toutefois des variations géographiques et climatiques notables [17,18] mais un tableau clinique typique,

Tableau V : Évaluation clinique à 4 reprises au cours de l'essai.Évaluation 1 : semaine J₋₇ à J₋₁Évaluation 2 : semaine J₊₃ à J₊₉Évaluation 3 : semaine J₊₁₃ à J₊₁₉Évaluation 4 : semaine J₊₁₀₃ à J₊₁₀₉

	Groupe 1 (18 jours CO ₂) n = 43	Groupe 2 (9 jours placebo + 9 jours CO ₂) n = 44
Nombre de crises / semaine / patient		
Évaluation 1	1.7 ± 2.5	2.2 ± 3.2
Évaluation 2	3.3 ± 3.8	2.7 ± 2.5
Évaluation 3	2.5 ± 2.8	2.7 ± 2.8
Évaluation 4	3.1 ± 3.0	2.8 ± 3.6
Intensité des crises (mm)		
Évaluation 1	40 ± 29	36 ± 26
Évaluation 2	37 ± 22	28 ± 23
Évaluation 3	34 ± 22	31 ± 24
Évaluation 4	37 ± 25	38 ± 25

Durée des crises : répartition exprimée en pourcentage de patients

(classe 1 : moins de 5 minutes, classe 2 : entre 5 et 15, classe 3 : plus de 15 min)

	classe 1	classe 2	classe 3	classe 1	classe 2	classe 3
Évaluation 1	18	30	10	13	25	25
Évaluation 2	13	30	33	19	35	23
Évaluation 3	18	33	18	27	35	19
Évaluation 4	20	43	23	8	37	25

sans équivoque [19] dont le retentissement fonctionnel est variable selon le propre vécu de la douleur du patient, le climat du lieu de vie, l'exposition au froid au plan professionnel, etc... Le traitement est avant tout médical et propose outre les classiques mesures de protection contre le froid, de nombreuses molécules [20] visant à diminuer le nombre et la sévérité des crises : vasodilatateurs, dérivés nitrés [21], inhibiteurs calciques [22-24], inhibiteurs sélectifs des α récepteurs post-synaptiques [25], inhibiteurs de l'enzyme de conversion [26] ou encore prostaglandines [27,28].

L'examen LDF montre une majoration significative de 18 % du flux sanguin cutané digital mesuré après 10 minutes d'application de carbothérapie dans le groupe 1, lors du

premier soin. Au même temps d'examen, aucune différence statistiquement significative n'est mesurée dans le groupe 2 sous placebo. Sous carbothérapie à J_{+20} , une augmentation comparable du flux sanguin est relevée dans les deux groupes (+ 41 % dans le groupe 1 et + 31 % dans le groupe 2). Ces variations de flux sont comparables à celles relevées par Schnizer [29]. Au cours du même examen, la vasomotio n à 10 minutes et 20 minutes d'exposition au dioxyde de carbone naturel est significativement majorée dans le groupe traité (+ 50 %) à chacune des trois évaluations. Dans le groupe placebo, l'administration d'un bain d'air ne modifie pas la vasomotio n à J_0 et J_{+10} tandis qu'à J_{+20} , l'application de CO_2 la majore dans des proportions analogues à celles du groupe 1. Une sommation des effets vasomoteurs est notée dans le groupe 1 (18 jours de CO_2) comparé au groupe 2 (9 jours). Au vu de ces résultats, cet examen objectif confirme sa sensibilité mesurant des effets sur l'amélioration de la perfusion et de la vasomotio n induite par le CO_2 naturel et sa reproductibilité donnant une réponse identique à chaque application de dioxyde de carbone.

L'examen ChronoThermodynamique appréciant l'adaptation fonctionnelle au froid, est apparu d'usage aisé, applicable chez tous les sujets dans des conditions standardisées. Les températures digitales cutanées mesurées juste avant le test au froid proprement dit (T2) ne diffèrent pas au cours du temps dans les 2 groupes de patients, mettant en évidence le respect de mêmes conditions d'examen tout au long de l'essai. Habituellement à visée diagnostique [13-15], nous avons utilisé ce test au froid standardisé comme méthode d'évaluation au cours d'application d'une thérapeutique et à distance. Il a permis d'objectiver chez les patients ayant reçu 18 jours d'application quotidienne de CO_2 -thérapie : un raccourcissement significatif du temps de réchauffement entre les tests réalisés en fin de traitement et à trois mois de distance, ainsi qu'une augmentation significative du taux de réchauffement, suggérant une meilleure adaptation au froid de ces patients en période hivernale. À l'inverse, dans le groupe de patients ayant reçu 9 jours seulement de traitement actif, les paramètres mesurés ne sont pas modifiés. Les tests effectués dans les mêmes conditions et selon la même périodicité chez le groupe de 8 sujets indemnes de troubles vasculaires périphériques, révèlent une évolution significative des données de cet examen avec les paramètres météorologiques. L'évaluation clinique dans cet essai s'est faite classiquement selon les critères communément utilisés lors des évaluations des traitements médicamenteux mais en respectant périodes automnale pour l'application du traitement et hivernale pour la rémanence des effets, les phénomènes de Raynaud étant l'archétype d'une pathologie météo-dépendante [17,30]. Le nombre de crises hebdomadaires est certes majoré dans chaque groupe en période hivernale mais seulement d'une crise, alors que leur intensité ne l'est pas et une tendance vers des durées de crises moins élevées en hiver, est relevée dans le groupe 1 (18 jours de carbothérapie).

Conclusion

Au cours de cet essai, l'examen laser Doppler nous a permis de mettre en évidence l'action du CO_2 naturel sur la perfusion et la vasomotio n et l'examen

ChronoThermodynamique l'action rémanente de la thérapeutique, 3 mois après son application. Cet essai nous a permis de confirmer l'absence d'effets secondaires de la carbothérapie d'application percutanée mais de souligner la difficulté d'objectiver une amélioration clinique des patients sur les trois paramètres subjectifs retenus classiquement. Ces paramètres ne nous apparaissant pas très pertinents dans les conditions de cet essai respectant le caractère météo-dépendant des phénomènes de Raynaud, les évaluations paracliniques objectives semblent indispensables dans l'évaluation de leur thérapeutique.

Bibliographie

1. Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon? Long-term follow-up study of 73 cases. *Am J Med* 1987;83:494-8.
2. Hartmann B. Results of consensus-finding conference on carbon dioxide balneotherapy. *Z Phys Med Baln Med Klim* 1990;19:11-12.
3. Duling BR. Changes in microvascular diameter and oxygen tension induced by carbon dioxide. *Circ Res* 1973;23:370-6.
4. Ito T, Moore JI, Koss MC. Topical application of CO₂ increases skin blood flow. *J Invest Dermatol* 1989;93:259-62.
5. Komoto Y, Nakao T, Sunakawa M. Elevation of tissue PO₂ with improvement of tissue perfusion by topically applied CO₂. *Adv Exp Med Biol* 1985;222:637-45.
6. Savin E, Bailliart D, Bonnin Ph et al. Vasomotor effects of transcutaneous CO₂ in stage II peripheral occlusive arterial disease. *Angiology* 1995;46:785-92.
7. Hartmann B, Bassenge E and Hartmann M. Effects of serial percutaneous application of carbon dioxide in intermittent claudication : results of a controlled trial. *Angiology* 1997;48:957-63.
8. Klocke R, Gurtner G, Farhil L. Gaz transfer across the skin in man. *J Appl Physiol* 1963;18:311-6.
9. Hoffmann U. *Evaluation of flux motion*. In Belcaro GV, Hoffmann U, Bollinger A and Nicolaidis AN, editors, Laser Doppler. London : Med-Orion 1994;55-61.
10. Pollock F, Koman L, Smith B, Holden M, Russel G and Poehling G. Measurement of hand microvascular blood flow with isolated cold stress testing and laser Doppler fluxmetry. *J Hand Surg* 1993;18 A, 1:143-50.
11. Tenland T, Salerud E, Nilsson G and Akeöberg P. Spatial and temporal variations in human skin blood flow. *Int J Microcir* 1983;2:81-90.
12. Wollersheim H, Thien T. *The evaluation of Raynaud's phenomenon*. In Belcaro GV, Hoffmann U, Bollinger A and Nicolaidis AN, editors, Laser Doppler. London : Med-Orion 1994;103-17.
13. Bartelink M, Wollersheim H, Jansen R and al. Reproducibility of the Finger Cooling Test. *Microvasc Res* 1993;45:65-73.
14. Gautherie M, Meyer S, Bruy C and al. Examen chronothermodynamique informatisé des mains. Application à la détection précoce de la maladie professionnelle des vibrations. *Revue de Médecine du Travail* 1992;XIX,1:15-18.
15. Vayssairat M, Evenou P, Baudot N and al. A New Cold Test for the Diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Ann Vasc Surg* 1986;1,4:474-8.
16. Huskisson EC. Occasional Survey, Measurement of Pain. *Lancet* 1974;9:1127-31.
17. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC and al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon : a 5 region comparison. *J Rheumatol* 1997; 24: 879-89.

18. Fabry R, Monnet P, Schmidt J, Normand B, Krummenacker W and Besancenot JP. Intérêt de l'étude des paramètres climatiques dans les phénomènes de Raynaud. Le cas de la région de Clermont-Ferrand en période automno-hivernale. *Climat et Santé* 2000;21:9-33.
19. Raynaud M. De l'asphyxie locale et de la gangrène des extrémités. Thèse, Paris, 1862.
20. Cerinic M, Generini S and Pignone A. New approaches to the treatment of Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:544-56.
21. Coppock JS, Hardman JM, Bacon PA, Woods LK, Kendall MJ. Objective relief of vasospasm by glyceryl trinitrate in secondary Raynaud's phenomenon. *Postgrad Med J* 1986;62:15-18.
22. Hachulla E, Devulder B. Antagonistes calciques et phénomène de Raynaud. *Thérapie* 1993; 48:707-11.
23. Kahan A, Amor B, Menkès CJ. La nicardipine dans le traitement du phénomène de Raynaud. *Rev Rhum* 1987;54:487-90.
24. White C, Phillips W, Abrahams L and al. Objective Benefit of Nifedipine in the Treatment of Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1986; 80:623-5.
25. Wollersheim H, Thien T, Fennis J, Van Elteren P, Van't Laar A. Double blind, placebo controlled study of prazosin in Raynaud's phenomenon. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:219.
26. Rustin MHA, Almond NE, Beacham JA. The effect of captopril on cutaneous blood flow in patients with Raynaud's phenomenon. *Br J Dermatol* 1987;117:751-8.
27. Pola P, Tondi P, Serrichio M, Favuzzi A and Gerardino L. New Prospects for the Treatment of Raynaud's phenomenon Using A Serotonergic S2 Receptor Antagonist (Ketanserin) and Stable Derivatives of Prostacyclin. *Angiology* 1993; 123-8.
28. Wigley PM, Wise RA, Siebold JR et coll. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double blind study. *Ann Intern Med* 1994;120:199-206.
29. Schnizer W, Erdl R, Schöps P and Seichert N. The effects of external CO2 application on human skin, microcirculation investigation by laser Doppler flowmetry. *Int J Microcirc Clin Exp* 1985; 4:343-50.
30. Watson HR, Rob R, Belcher G and Belch J. Seasonal variation of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1999;26:1734-7.

LA MIGRAINE PAR PRÉMATURITÉ OCCLUSALE DENTAIRE

J THOMAS et E THOMAS

Vittel

Résumé

Depuis une quinzaine d'années, nous recherchons inlassablement les causes de la migraine et la dysocclusion dentaire, à nos yeux, joue un rôle majeur.

Celle-ci fait intervenir des anomalies diverses, prématurités, diastasis canin, obstacles "travaillants" et "non travaillants", appareils dentaires mal réglés, couronnes en céramique perturbant l'équilibre occlusal, etc...

En ce qui concerne les prématurités, c'est-à-dire la fermeture de la mâchoire plus précocement d'un côté par rapport à l'autre ; leur mise en évidence repose sur les données de l'interrogatoire, sur l'impression tactile et même parfois auditive d'une fermeture plus précoce d'un côté à l'épreuve de fermeture de la mâchoire, spontanée ou provoquée par le médecin, et par l'épreuve des papiers imbibés d'encre, très utilisés en dentisterie.

Cette année 2005 nous avons inscrit dans notre protocole d'examen une épreuve nouvelle, personnelle, que nous avons dénommée "épreuve des lamelles de papier". Cette épreuve s'est montrée très riche d'enseignement dans de nombreux cas en ce qui concerne la localisation d'une dysocclusion pathogène vis-à-vis de la migraine, et notamment en cas de prématurité.

Après avoir localisé le siège de la prématurité, entre 2 dents qui sont en contact prématuré, la mise en place d'une lamelle de papier de 3 à 4 millimètres de large, au besoin repliée 1 ou 2 fois à son extrémité (soit 2 ou 3 épaisseurs de lamelle de papier) entre les dents symétriques de l'autre côté de la prématurité, entraîne une disparition immédiate de la sensibilité douloureuse provoquée retrouvée à l'examen clinique non seulement dans la région oro-faciale, muscles de la face, nerfs supra et sous-orbitaires, articulations temporo-maxillaires, mais également à distance et tout particulièrement au niveau des pieds, de la région sous-malléolaire externe.

Si au moment de l'examen clinique, le sujet est en période de céphalée ou de migraine, la ou les lamelles de papier, laissées en place, font disparaître les céphalalgies en quelques minutes.

Il y a là un progrès nouveau très important dans la recherche des causes des migraines et dans l'orientation d'un traitement curatif et définitif de la maladie migraineuse.

La proportion des cas de prématurités dans la dysocclusion dentaire jouant un rôle pathogénique en fait de migraines semble se situer autour de 20%.

Abstract. Migraine due to premature dental contact.

Over the last fifteen years, we have extensively investigated the causes of migraine and we believe that dental malocclusion plays a major role via various abnormalities, including premature contact, incisor diastema, "working" and "not working" obstacles, poorly adjusted dental appliances, and ceramic crowns interfering with the occlusive balance, etc.

Premature contact, i.e. closure of the jaw more rapidly on one side compared to the other, can be demonstrated by clinical interview, and the tactile or even sometimes auditory impression of earlier closure of one side on the spontaneous or physician-induced jaw closure test, and by the ink-impregnated paper test, very widely used in dentistry.

In 2005, we have include a new, personal test in our examination protocol that we have called "paper strip test". This test provides considerable information in many cases concerning the site of pathogenic malocclusion responsible for migraine and especially in the case of premature contact.

After having identified the site of premature contact between 2 teeth, a strip of paper, 3 to 4 millimetres wide, folded once or twice, if necessary, (i.e. 2 or 3 layers of paper) is inserted between symmetrical teeth on the other side of the premature contact, inducing immediate relief of the induced painful sensitivity detected on clinical examination, not only in the orofacial region, facial muscles, infraorbital and supraorbital nerves, and temporomaxillary joints, but also further away, especially in the feet and lateral submalleolar region.

If the subject suffers from headache or migraine at the time of clinical examination, the paper strip left in place eliminate headache within several minutes.

This constitutes a major progress in the investigation of the causes of migraine and for the development of a permanent curative treatment of migraine.

The proportion of cases of premature contact in dental malocclusion playing a pathogenic role in migraine appears to be about 20%.

Depuis quinze ans, nous nous penchons sur la recherche des causes des migraines, et sur le traitement curatif définitif de cette affection.

Pour nous, désormais, les causes de la migraine sont les suivantes : un déficit magnétique, des anomalies occlusales dentaires, une mauvaise position de sommeil, des anomalies orthoptiques, des anomalies podologiques.

L'importance de ces diverses perturbations varie avec chaque cas de migraine, mais ce sont les anomalies occlusales dentaires qui endossent, le plus souvent, le maximum de responsabilité. Or, parmi ces anomalies qu'il faut rechercher systématiquement, dont il faut apporter la preuve de leur rôle pathogénique, nous retenons tout spécialement les prématurités, les diastasis canins, les obstacles "travaillants et non travaillants", les perturbations engendrées par des appareils dentaires mal équilibrés ou des couronnes en céramique rompant l'équilibre physiologique dentaire.... Nous nous attarderons plus spécialement ici sur les prématurités.

1 - Définition

On entend par prématurité la fermeture de la mâchoire plus précocement d'un côté que de l'autre.

2 - Reconnaissance d'une prématurité

La mise en évidence d'une prématurité occlusale dentaire relève de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

a) L'interrogatoire

Dans le protocole d'examen d'un migraineux, nous incluons dans l'interrogatoire, et de manière systématique, la recherche d'une prématurité et cet interrogatoire a un rôle souvent très important. Nous demandons systématiquement au migraineux s'il mange préférentiellement d'un côté plus que de l'autre. Il est souvent surpris par une telle question et s'il répond d'emblée qu'effectivement, il mâche plus d'un côté que de l'autre, cela évoque une prématurité de ce même côté, mais ce n'est qu'une présomption de prématurité. Il peut éviter de mâcher d'un côté non seulement s'il y a une anomalie mécanique, mais s'il y a une réaction inflammatoire, transitoire, de ce même côté. En fait, le migraineux, avant de répondre, est parfois obligé de réfléchir et la notion de prématurité peut n'apparaître qu'avec un certain recul.

b) L'examen clinique

C'est l'examen clinique qui apporte la preuve de la prématurité.

Dans un premier temps, on fait faire par le patient lui-même des mouvements d'ouverture et de fermeture de la mâchoire, et il constate lui-même que la fermeture est symétrique ou non, que les dents inférieures prennent contact, toutes en même temps, ou non, avec les dents supérieures. L'impression tactile d'une prématurité peut se doubler d'une impression auditive. Le bruit de fermeture est plus précoce et plus important du côté de la prématurité, mais cette recherche est plus précise si le mouvement de fermeture de la mâchoire est provoqué par le médecin lui-même ou par le dentiste. On enfourche le menton d'une main et on provoque des mouvements forcés d'abaissement et d'élévation de la mandibule jusqu'à l'obtention du contact entre les dents inférieures et les dents supérieures. La fermeture plus précoce d'un côté n'échappe plus au patient ni à l'examineur. Mais cette fermeture forcée peut s'avérer difficile initialement. Le patient se contracte, et ne parvient pas à fermer la mâchoire correctement, d'autant que pour arriver à la certitude de la prématurité, il faut renouveler la manœuvre un certain nombre de fois. Pour obtenir ce relâchement musculaire, on peut proposer au patient de faire lui-même les premiers mouvements d'élévation de la mandibule et quand il a compris la manœuvre, on enfourche ensuite le menton pour l'accompagner. Conscient de ce qu'on veut obtenir, le migraineux finit par se détendre suffisamment.

On confirme ainsi l'existence d'une prématurité en tenant compte de l'impression du patient, et souvent on arrive à suspecter approximativement le siège de cette prématurité, un contact limité le plus souvent à une seule dent ou plutôt à deux dents, l'une supérieure et l'autre inférieure, qui se rencontrent prématurément au moment de la fermeture de la mâchoire. On va chercher à confirmer son existence et son siège précis par l'épreuve "des papiers encrés".

c) L'épreuve des papiers encrés

Cette épreuve se fait avec le recours aux papiers imbibés d'encre bleue ou rouge, dits "papiers à articuler", très utilisés en dentisterie, et qu'on place latéralement, successivement d'un côté et de l'autre ou des deux côtés en même temps, à droite et à gauche. On

fait effectuer à nouveau des mouvements de fermeture et d'ouverture de la mâchoire (mouvements de la mandibule), puis on examine les empreintes colorées obtenues au niveau de la surface des dents en prématurité. Il s'agit le plus souvent de molaires.

Quand il y a prématurité, on constate avec plus ou moins d'évidence que la coloration est plus marquée sur la surface d'une dent (ou de deux dents symétriques et en contact, l'une supérieure et l'autre inférieure) que sur la surface des dents voisines. Au besoin, on reprend la manœuvre en faisant faire également à la mandibule des mouvements dents serrées en latéralité. On finit ainsi par localiser la dent qui est responsable de la prématurité.

3 - La mise en évidence du rôle pathogène de la prématurité

a) Les signes d'irritabilité neuro-musculaire chez les migraineux

Nous avons rapporté ailleurs [1-4] les résultats de l'examen clinique qui recherche une irritabilité neuromusculaire oro-faciale :

- au niveau des muscles scalènes, trapèzes, sternocléido-mastoïdiens, ptérygoïdiens médians, ptérygoïdiens latéraux, temporaux, et pour ces derniers, faisceau antérieur, faisceau postérieur et zones d'insertion des fibres musculaires supérieures en un point très particulier, très précis, qu'il faut prendre l'habitude d'explorer, et cette zone correspond à ce que nous appelons le point pariéto-temporal ;
- au niveau de l'émergence des branches externes et internes des nerfs supra-orbitaires et des nerfs sous-orbitaires ;
- au niveau des articulations temporo-maxillaires.

Mais, en fait, l'examen retrouve très souvent, sinon de façon constante, une sensibilité douloureuse provoquée à distance de la zone oro-faciale

- de la région sus et para-ombilicale droite et/ou gauche (c'est d'ailleurs assez inconstant), de la région sous-malléolaire droite et gauche, retrouvée pratiquement chez tous les migraineux et cette sensibilité est alors particulièrement impressionnante par son intensité plus marquée en général du côté gauche,
- de la face postéro-interne des genoux,
- de la colonne dorsale au niveau de D8-D9 et de D4-D5 et pratiquement chez tous les migraineux, cette localisation est plus marquée à droite qu'à gauche,
- de la colonne cervicale, surtout au niveau de C4-C5, mais dans certains cas sur toute sa hauteur et, à ce niveau, comme au niveau de la région dorsale, la sensibilité douloureuse provoquée est plus marquée à droite qu'à gauche.

Les zones d'irritation douloureuse provoquée sont variables selon les cas, mais pratiquement toujours, l'examen retrouve une sensibilité douloureuse provoquée d'un ou des deux trapèzes, d'un ou des deux points temporo-pariétaux, d'une ou des deux branches externes et internes d'un ou des deux nerfs supra-orbitaires, d'un ou des deux sous-orbitaires, des deux articulations temporo-maxillaires, d'une ou des deux régions sous-malléolaires externes.

C'est l'ensemble des zones d'irritation retrouvées à l'examen du migraineux qui va servir de repère lors de l'épreuve des lames de papiers.

b) - La disparition de cette irritabilité douloureuse provoquée par l'épreuve des lamelles de papiers

C'est un test que nous avons mis au point durant l'été 2005.

Ayant constaté qu'il y avait, chez les migraineux, une prématurité d'un côté, nous avons cherché à rétablir l'équilibre dentaire en plaçant une lamelle de papier entre les dents symétriques de l'autre côté. Par exemple, lorsqu'il y a contact prématuré entre la 35 et la 25 (deuxièmes prémolaires supérieure et inférieure gauche), on place une lamelle de papier entre la 15 et la 45 (deuxièmes prémolaires supérieure et inférieure droite). Il s'agit tout simplement d'une lamelle de papier découpée à partir d'un papier d'ordonnance, de faible largeur, 3 ou 4 mm au maximum. La lamelle de papier en place, on vérifie les effets sur les zones de sensibilité provoquée de la région oro-faciale et également à distance, tout particulièrement au niveau de la zone sous-malléolaire externe.

La sensibilité douloureuse provoquée peut disparaître immédiatement, dès que la lamelle de papier est placée entre les dents symétriques du côté opposé aux dents en prématurité. Sinon, on replie l'extrémité de la lamelle sur 2 ou 3 centimètres, pour réaliser une lamelle de double épaisseur, exceptionnellement 3 épaisseurs. Dans tous les cas, on parvient à faire disparaître presque toujours en totalité la sensibilité douloureuse provoquée constatée dans la région oro-faciale et, ce qui nous a surpris davantage, c'est la disparition de l'irritabilité à distance et notamment au niveau de la région sous-malléolaire. "C'est de la magie" dit le migraineux.

c) Disparition de la migraine ou de la céphalée quand elle existe au moment de l'examen

C'est le point sur le i, la cerise sur le gâteau. En effet, certains sujets ont pu être examinés alors qu'à l'arrivée, ils accusaient des maux de tête ou qu'ils étaient en début d'accès migraineux.

Or, nous avons pu constater dans tous ces cas que, lorsqu'il y a prématurité, la lamelle de papier placée entre les dents, (ou double ou triple épaisseur) selon le protocole précédemment rapporté, la céphalée disparaissait dans un délai variable de 2, 3, 5, ou 10 minutes.

De tels résultats nous confortent d'emblée sur l'importance pathogénique de la prématurité vis-à-vis de la migraine et nous donnent immédiatement, au médecin, comme au patient, l'espoir d'un traitement curatif qui va s'imposer, et la façon de prévoir ce traitement.

4. Fréquence de la prématurité occlusale chez les migraineux

Sur les 70 migraineux examinés avec le protocole que nous avons évoqué, nous avons relevé 13 cas de prématurité, soit 18,57 %.

Il est encore difficile de se prononcer sur la fréquence exacte de la prématurité dans la pathogénie occlusale de la migraine : une cohorte plus importante s'impose. A priori, cette fréquence se situera autour de 20 % et il semble qu'elle sera sensiblement identique à celle du diastasis canin où l'épreuve des lamelles de papier nous rend les mêmes services.

Jusqu'à présent, nous avons tendance à attribuer aux obstacles "travaillants" et "non travaillants" et aux obstacles antéro-postérieurs de la mandibule, la part majeure de la responsabilité de la dysocclusion dentaire dans la genèse des migraines. Ces obstacles travaillants et non travaillants perturbent la phase initiale et terminale des mouvements mandibulaires et leur rôle pathogène n'est pas remis en cause, mais les tests des lamelles de papier nous ont offert une technique d'exploration plus précise, plus sélective qu'au-paravant et nous ont montré qu'une prématurité, quand elle existe, est à traiter en premier : c'est une cause de dysfonctionnement mandibulaire très localisée, sûrement d'un traitement correctif plus facile que bien d'autres anomalies occlusales ayant un rôle pathogène dans la migraine.

Nous ne devons pas oublier non plus que la prématurité peut s'associer à d'autres anomalies occlusales, mises en évidence éventuellement dès le premier examen et qui seront à reprendre secondairement si la correction de la prématurité n'a pas donné une amélioration clinique suffisante.

Conclusion

Nous arrivons à cette conclusion que, si la dysocclusion dentaire joue un rôle très important dans la pathogénie de la migraine, ce n'est pas la dysocclusion de n'importe qui et de n'importe quoi. Ce n'est pas une dysocclusion morphologique, mais une dysocclusion dynamique.

Si le traitement de la migraine est très souvent et d'abord un traitement de la dysocclusion, il n'est pas celui de la dysocclusion courante, mais celui de la dysocclusion très spécifique des migraineux. On peut avoir une dysocclusion extraordinaire sans migraine. Le migraineux, par contre, peut souffrir d'une dysocclusion minime, pratiquement inapparente et totalement méconnue et négligée. On est ébahi quand on constate dans certains cas qu'une ridicule lamelle de papier de 3 à 4 mm de large, bien placée, peut faire disparaître toute une symptomatologie irritative, qui va de la sphère oro-faciale à la colonne dorsale, aux genoux et aux chevilles, et qui peut stopper une migraine déjà installée. Il faut croire à cette dysocclusion, savoir la repérer et la traiter. Cela, c'est la migraine et ses secrets.

Bibliographie

- 1 - Thomas J, Faure G. Premiers cas de migraines traitées à Vittel par rééquilibrage du système oro-facial. Discussions pathogéniques. *Press Therm Climat* 1991;128:49-52.
- 2 - Thomas J, Tomb E, Faure G, Bauer G. Faut-il modifier nos conceptions sur la pathogénie et le traitement des migraines ? *Press Therm Climat* 1991;128:53-58.
- 3 - Thomas J, Tomb E, Thomas E. Bilan des acquisitions sur la migraine à Vittel. *Press Therm Climat* 2002;139:147-164.
- 4 - Tomb E, Thomas J, Thomas E, Robert C, Limoge A. Migraine : clinical and biological observations. *Cephalalgia* 1997;17:259.

REVUES
THERMALES

LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE THERMALISME ET DE THALASSOTHÉRAPIE POUR LA SANTÉ BUCCO- DENTAIRE

UNE SOCIÉTÉ PRESQUE TRENTENAIRE

Dr Philippe VERGNES

Président de la Société française de thermalisme et de thalassothérapie pour la santé bucco-dentaire (SFTTSBD)

Castéra-Verduzan

C'est en effet en 1978, à Aix-les-Bains, qu'une quinzaine de chirurgiens-dentistes et de stomatologistes, avec Paul Couturier à leur tête, ont créé la Société française de thermalisme et de thalassothérapie pour la santé bucco-dentaire. À cette époque, l'orientation "stomatologie" était liée à la "dermatologie".

Depuis, sur les 105 stations thermales françaises, onze ont l'agrément pour les *Affections des muqueuses bucco-linguales et parodontopathies* (AMB) : Aix-les-Bains-Marlioz (Savoie), Avène (Hérault), La Bourboule (Puy-de-Dôme), Castéra-Verduzan (Gers), Les Fumades (Gard), Moligt (Pyrénées-Orientales), Rochefort-sur-Mer (Charente-Martime), La-Roche-Posay (Vienne), Saint-Christau (Pyrénées Atlantiques), Saint-Gervais (Haute-Savoie), Uriage (Isère).

Peu de temps après sa création, le professeur Boulangé propose à la Société d'être membre de l'ISMH (International Society of Medical Hydrology and Climatology). Aussi, depuis, une délégation participe aux congrès de l'ISMH.

En 1986, l'orientation "stomatologie" est détachée de la "dermatologie", gagne son indépendance et prend sa place parmi les orientations thérapeutiques sous l'appellation "AMB". La cure thermale pour les AMB peut être prescrite, depuis l'arrêté ministériel du 13 mars 1986, par un médecin ou par un chirurgien-dentiste, mais seuls les médecins peuvent en assurer la surveillance, bien incomplète sans le matériel adéquat...

En 1989, la Société devient membre du GSSOS (Groupement des sociétés scientifiques odonto-stomatologiques). Là encore, elle participe à tous les congrès annuels et profite du site du GSSOS (www.gssos.org).

En 1991, création, à l'UFR d'Odontologie de Bordeaux, d'un diplôme universitaire d'hydrologie et de climatologie médicales appliquées à l'odonto-stomatologie sur deux ans. Depuis, une cinquantaine de confrères ont obtenu ce DU.

En 2000, la Faculté de Chirurgie-Dentaire de Toulouse propose une option "Thermalisme" aux étudiants de 4^e, 5^e et 6^e années.

En 2003, au premier congrès mondial de thalassothérapie, à Agadir au Maroc, la Société devenait membre fondateur de la fédération mondiale de thalassothérapie.

Depuis six ans, la Société est présente sur la seule revue électronique paraissant en anglais et en espagnol “termasworld” (www.termasworld.com). Ainsi, grâce à Internet, tout le monde peut être au courant de la vie de la Société. Bon nombre des articles parus sur Termasworld se retrouvent proposés par Buscasalud ou Google.

De plus, quatre à six lettres circulaires sont adressées annuellement à la centaine de membres.

Objectifs

Les fondateurs de la Société française de thermalisme et de thalassothérapie pour la santé bucco-dentaire souhaitaient :

- réunir tous ceux que la crénothérapie intéresse,
- sensibiliser les chirurgiens-dentistes au thermalisme par des contacts avec :
 - l’Ordre national des chirurgiens-dentistes,
 - les syndicats dentaires,
 - les Facultés de chirurgie-dentaire,
 - les sociétés scientifiques,
- intervenir dans le monde du thermo-climatisme et y prendre place,
- favoriser la recherche sur la crénothérapie et la thalassothérapie orales,
- enfin, développer des contacts avec les pays de tradition thermique.

Activités

Une fois par an, la Société réunit ses membres en congrès. Les comptes-rendus des assemblées générales et les différentes communications ont paru régulièrement, durant vingt années, dans *la Presse thermale et climatique* jusqu’à ce que sa publication devienne annuelle. Un membre de la Société faisait partie du comité de lecture. La composition du bureau 2006-2007 s’établit comme suit :

Président : Dr Philippe Vergnes, Auch, Castéra-Verduzan

Vice-Président : Dr Sylvie Ancey-Popov, Niort

Secrétaire : Dr Bernard Broustine, Vichy

Trésorier : Dr Patricia Hylinski , La Roche-Posay

Conseiller technique : Pr M.G. Souto Figueroa, Ourense (Espagne)

Archiviste : Dr Bertin Weidenmann, Chambéry

Président commission “Thalassothérapie” : Dr Jean-Yves Guédes, Saint-Marc-sur-Mer

Responsable communication : Mme Mayté Suarez, Directrice de Termasworld

Contacts : Dr Philippe Vergnes, 28 rue Rouget-de-Lisle, F32000 Auch –

Fax : 05 62 61 16 89 – Courriel : pvergnes@wanadoo.fr

Tous les deux ans, un voyage est proposé dans un pays où se pratique le thermalisme. Ont ainsi été visités : la Russie, l’Allemagne, l’Autriche, l’Italie, le Maroc, la Tunisie,

l'Espagne, le Portugal, la République Tchèque, la Bulgarie, la Hongrie, le Pérou, la Turquie afin d'inciter ces pays à pratiquer l'hydrothérapie buccale.

Avenir

L'orientation thérapeutique AMB est mal connue ; peu de médecins la prescrivent et les chirurgiens-dentistes ne savent pas tous qu'ils ont obtenu le droit de prescrire des cures thermales en 1986. Les Facultés de chirurgie-dentaire en informent rarement leurs étudiants.

Pourtant, face à des affections de la muqueuse buccale : aphtoses à répétition, glossites, certaines leucokératoses, des candidoses, des glossodynies ou stomatodynies, la crénothérapie donne de bons résultats.

Mais c'est surtout dans le traitement des maladies parodontales que les cures offrent le plus d'intérêt. En effet, ces maladies microbiennes, dues à des germes anaérobies, ne se développent qu'en présence de causes générales ; parmi ces causes, certaines peuvent être traitées en station thermale : stress, tabac, diabète, troubles digestifs, présence d'Interleukine 1 β .

Avec l'allongement du temps de vie et les progrès de l'odontologie face aux caries, les parodontopathies sont devenues la cause n° 1 de la perte des dents. Pourtant, les chirurgiens-dentistes ne s'y intéressent pas toujours autant qu'ils le devraient. La parodontologue réputée, Christine Romagna ne répondait-elle pas dans une interview parue dans le *Chirurgien-Dentiste de France* n°1263-1264 du 22-29 juin 2006 à propos des maladies parodontales : "Oui, on peut toujours soigner et il y a peut-être actuellement une tendance à l'extraction à des fins d'implantologie trop précoce". Ah, le prestige de l'implantologie... La cure est un moment de choix pour compléter l'éducation sanitaire que les odontologues n'ont souvent pas le temps d'inculquer à leurs patients. La prévention est cependant indispensable en parodontologie. Le traitement thermal est complet puisqu'il agit sur les causes générales plurifactorielles (stress, tabac, diabète, troubles digestifs, IL1 β ...) et sur les causes locales plurimicrobiennes.

Des travaux récents, menés en 2004 et 2005, par Michel Sixou, MCU à la Faculté de chirurgie-dentaire de Toulouse, praticien hospitalier et responsable du service d'épidémiologie, ont montré qu'une eau minérale saturée en oxygène était active sur les germes parodontopathogènes infragingivaux (anaérobies) sans perturber l'écosystème buccal supragingival.

La crénothérapie orale permet souvent la conservation de dents mobiles ou même d'implants. Mais son développement ne se fera que lorsque les chirurgiens-dentistes pourront assurer la surveillance des cures AMB, une préparation de la bouche étant nécessaire avant tout traitement thermal, en particulier par une ablation minutieuse des dépôts tartriques.

Enfin, des études menées dans les Facultés d'odontologie de Bordeaux et de Toulouse ont confirmé l'intérêt d'une eau à pH alcalin avec présence de sels minéraux et de fluor

dans la lutte contre la carie (la carie est une déminéralisation acide disait W.D. Miller dès 1880). Ceci a déjà incité un laboratoire pharmaceutique (ODOST) à commercialiser des produits d'hygiène bucco-dentaire (Buccotherm®) élaborés à partir d'une eau minérale d'une station thermale agréée pour les AMB (Castéra-Verduzan).

La Société est fière d'avoir favorisé, en moins de trente ans, la publication de plus de 200 travaux sur l'intérêt de la crénothérapie face aux affections endo-buccales.

Liste des travaux

- Agastin N. *Crénothérapie bucco-dentaire à Matouba-Papaye (Guadeloupe)*. Thèse chir-dent, Bordeaux II, 24 mai 1984.
- Allard A. Le diabète et les maladies de la nutrition (exemple de Vals-les-Bains). *Press Therm Climat* 2000;137:54-58.
- Ancey S. *Apport de la crénothérapie dans le traitement de la myopathie de Duchenne de Boulogne*. Mémoire pour le DU d'Hydrologie et de climatologie médicales appliqué à l'Odonto-stomatologie, Faculté de Chirurgie dentaire de Bordeaux, 3 mars 1996.
- Apiou J. Parodontologie et Thalasso-thérapie. *Press Therm Climat* 1982;119(1):51.
- Arnaud MJ. *Déshydratation et vieillissement* - Fondation Singer-Polignac, Actes du Colloque Alimentation et âge, Ruffié J, Baulieu EE, Vellas B Éd. 1999:29-41.
- Arnaud MJ. Activité physique, vieillissement et hydratation/Physical exercise, aging and hydration. *Science & Sports* 2000;15:177-179.
- Arnaud MJ. *Age-Related Changes in Hydration, Nutrition and Aging*, IH Rosenberg and A Sastre (eds), Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical & Performance Program, Nestec Ltd; Vevey/ S Karger AG, Basel, 2002;6:193-206.
- Arnaud MJ. Health effects of sulphate. Nutrition Discussion Forum. *British Journal of Nutrition*, 2006;95:650-653.
- Arnaud MJ, Welsch C. Métabolisme et Utilisation des Sulfates dans les Eaux Minérales. *Méd et Nutr* 1976;XII,1:21-28.
- Arnaud MJ, Constant F, Morali A, Delabroise AM, Gay G. Effects of Magnesium and Calcium sulfate-Rich Mineral Water on Constipation in Infants. *Federation of the American Societies of Experimental Biology* (EB99), Washington DC, 1999;April 17-21.
- Badet C, Dhalluin-Olive F, Dorignac G. Étude de l'action de l'eau thermale de Castéra-Verduzan sur le pH de la plaque dentaire. *Press Therm Climat* 1997;134(2):109.
- Badet C, Dhalluin-Olive F, Richard B. Apport du thermalisme au contrôle du pH de la plaque dentaire : application aux eaux thermales de Castéra-Verduzan. *Press Therm Climat* 1999;136(2):93-95.
- Bazaoui R. *Gingivopathies et thermalisme en pédodontie*. Thèse chir-dent, Bordeaux, 1975.
- Bazin M. *Observation sur les eaux minérales sulfureuses et ferrugineuses de Castéra-Verduzan (Gers)*. Auch, Imprimerie et Librairie de LA Brun, 1841.
- Ben-Cheik M. *Indices parodontaux*. Thèse chir-dent, Paris, Montrouge, 1973.
- Berma CL. What is the value of water spray devices in maintaining adequate oral hygiene ? *Period abs* 1966:151.
- Bérard A, N'Dobo Epoy Ph, Boutonnet Ph, Vergnes Ph. *Étude du vieillissement de l'eau de la source sulfureuse de Castéra-Verduzan ; mesure de son pouvoir thérapeutique après deux ans*. Société d'odontologie et de stomatologie de Bordeaux et du Sud-Ouest, 7 mars 1983.
- Bérard A. *L'eau minéro-thermale et les problèmes de codification*. Communication au sixième Congrès du thermalisme et de thalasso-thérapie en Odonto-stomatologie, Biarritz, 19 et 20 mai 1984.

- Bertrand G. *Intérêt d'une cure thermale en complément du traitement parodontal*. Communication au sixième congrès de thermalisme et de thalassothérapie en Odontostomatologie, Biarritz , 19 et 20 mai 1984.
- Bes M. *Reminéralisation du parodonte par les eaux sulfatées, calciques et magnésiennes de Castéra-Verduzan*. Thèse chir-dent. Toulouse, 11 février 1981.
- Bhaskae S, Curtright DE, Gross A. Effect of water lavage on infected wounds in the rat. *J Periodont* 1969; 40:671-672.
- Boesffluc M. *Contribution à l'étude du traitement des parodontopathies par l'hydrothérapie intrabuccale*. Thèse, chir-dent. Montrouge, 1973.
- Boisnic S, Branchet MC, Ben Slama L, Licu D. Traitement du lichen plan buccal érythémateux et eau thermale d'Avène. *Actualité Odonto-Stomatologiques*, mars 2004;225:57-64.
- Bouazaqui R. *Gingivopathies et thermalisme en pédodontie*. Thèse chir-dent, Bordeaux II, 1975.
- Bouillot X, Goeb Ph. L'usage du plasma marin en soins dentaires. *Press Therm Climat* 1997;134(2):114-120.
- Boulanger D. *Organisation d'une recherche sur l'action réactivante des eaux thermales sur les parodontopathies*. Thèse 3^e cycle, Sci. Odontol, Toulouse, 1972.
- Bourgeois G. L'hydrothérapie en médecine dentaire. *Inf Dent* 1968;50,49:4609-15.
- Bourgeois G. *La place de la crénothérapie dans le traitement des parodontopathies ; notre expérience avec les eaux minérales de Castéra-Verduzan (Gers)*. Thèse 3^e cycle, Sci. Odontol, Paris, 20 février 1970.
- Bourgeois G. La place de la crénothérapie dans le traitement des parodontopathies, notre expérience avec les eaux minérales de Castéra-Verduzan (Gers) *Press Therm Climat* 1970;107(4):221-225.
- Bourgeois G. Thermalisme et parodontopathies, place de la crénothérapie dans le traitement des parodontopathies. *Inf Dent* 1970;52(15):1472.
- Bourgeois G. Le village de Castéra-Verduzan et ses indications en parodontologie. *Rev Odonto-stomatol midi Fr* 1974;2.
- Bourgeois G. La place de la crénothérapie dans le traitement des parodontopathies. *Inf Dent* 1979;53(28):2713-2719.
- Bourgeois G. Crenothérapie parodontale à Castéra-Verduzan. *Press Therm Climat* 1980;117(1):47-48.
- Boutonnet Ph. À propos du thermalisme bucco-dentaire, Castéra-Verduzan. *Press Therm Climat* 1980;117(4):229-230.
- Boutonnet Ph, N'Dobo Epoy Ph, Vergnes Ph, Gabcia J. Étude *in vitro* de l'action des eaux de Castéra-Verduzan comparativement à d'autres eaux médicamenteuses. *Rev Odonto-stomatol midi Fr* 1982;40,4:231.
- Boutonnet Ph, N'Dobo Epoy Ph, Vergnes Ph, Galatoire M. À propos d'une technique de mesure du pouvoir thérapeutique de six sources thermales des Eaux- Chaudes - *Rev Odonto-stomatol midi Fr* 1983;41,3:147.
- Boutonnet Ph, N'Dobo Epoy Ph, Vergnes Ph, Bérard A. Étude du vieillissement de l'eau de la source sulfureuse de Castéra-Verduzan : mesure de certaines valeurs physico-chimiques après deux années de conservation. *Rev Odonto-stomatol midi Fr* 1983;41,3:148.
- Brady JM, Gray NA, Bhaskar SN. Electron microscopic study of the effect of water jet lavage devices on dental plaque. *J Dent Res* 1973;52(6):1310-1313.
- Broustine B. Fiche de thérapeutique thermale en odonto-stomatologie. *Press Therm Climat* 1994;131(3):188-193.
- Broustine B. *Irrigation et hydrothérapie en maintenance implantaire*. Thèse d'implantologie, New-York,1997.

- Broustine B. *Dents et Santé après 50 ans*. Méditations Coprah, Paris, avril 1999.
- Burgaud C. Les eaux de Castéra-Verduzan. Caractéristiques et applications thérapeutiques. *Press Therm Climat* 1999;136(2):107-110.
- Cadenat H, Bardier B, Authier JP, Vergnes Ph. L'apport du thermalisme à Castéra-Verduzan dans le traitement des parodontopathies. *Press Therm Climat* 1986;123(2):83-85.
- Cadillon G. Thalassothérapie et parodontopathies. *Press Therm Climat* 1980;117(4):232-234.
- Cadillon G. Les gingivites ; possibilités thérapeutiques par la thalassothérapie et l'algotherapie. *Press Therm Climat* 1983;120(3):153-169.
- Cadillon G. Action de l'eau de mer en thérapeutique bucco-dentaire. *Press Therm Climat* 1985;122(4):203-204.
- Caitucoli F, Boutonnet Ph, Bertrand G, Bequain JF, N'Dobo Epoy Ph, Vergnes Ph, Galatoire M. *Le thermalisme bucco-dentaire à Castéra-Verduzan*, Congrès ADF, Paris, novembre 1983.
- Calmy B. *Contribution à l'étude des indices parodontaux*. Thèse chir-dent, Montrouge, 1973.
- Cambies. Parodontose et cure thermale. *Revue Odontologique*, juin 1949: 447-452.
- Cantor MT, Sthahs S. Réponse de tissus inter-dentaire à l'utilisation d'appareil de nettoyage à pression d'eau - *J Periodont* Mai 1969; 40(5):292-295.
- Castano M. *Contribution à l'étude du traitement thermal des parodontopathies*. Thèse de 2^e cycle, Aix-Marseille, 1 février 1977.
- Cazaux G. *Intérêt de la crénothérapie de la bouche et des dents chez les sportifs. Étude de boissons et variations du pH salivaire*. DU d'Hydrologie et de climatologie médicales appliquées à l'Odonto-stomatologie, Faculté de Chirurgie dentaire de Bordeaux, 12 novembre 1993.
- Cenac JG. *Thalassothérapie et affections bucco-dentaires*. Thèse chir-dent, Bordeaux II, 1976.
- Chiriniam J. *La crénothérapie appliquée à la parodontologie. L'appareillage, comparaison avec les autres méthodes*. Thèse chir-dent, Paris, 1973.
- Choquet J. *Sur l'emploi de l'hydroxydase en Chirurgie dentaire et principalement en cas de pyorrhée alvéolaire*. Communication devant la Société d'Odontologie, mai 1913.
- Chrétien O. *Effets de l'eau minérale d'Argelès-Gazost sur le parodonte*. Thèse 3^e cycle de sciences odontologiques, Bordeaux, 1988.
- Constant F, Aeschliman JM, Weryha G, de Talancé N, Arnaud MJ. Evolution of bone markers in women with low dietary calcium intakes after drinking a calcium-rich mineral water : a randomized controlled trial. *Osteoporosis International* 2002;13,S55.
- Couturier P. Traitement thermal local des parodontopathies à la source de Marlioz d'Aix-les-Bains. *Rev Odonto-stomatol* 1995;3:154-163.
- Couturier P. Traitement thermal local des parodontopathies à la source de Marlioz d'Aix-les-Bains. *Rev Odonto-stomatol* 1951,1(4):165-174.
- Couturier P. Tétrade thérapeutique dans les parodontopathies : détartrage, réactivation hydraulique, contention, antibiothérapie par la Rovamycine. *Assoc Dent Canadienne Journal* 1960;26:101-111.
- Couturier P. La place à acquérir pour la crénothérapie paradentaire française. *Inf Dent* 1971;53(44):3771-3784.
- Couturier P. Indice Périotron. *Press Therm Climat* 1980;117(1):48.
- Couturier P. La crénothérapie parodontale, son passé, son avenir. *Press Therm Climat* 1980;117(4):225-229.
- Couturier P. Thermalisme bucco-dentaire. *Press Therm Climat* 1982;119,:54-56.
- Couturier P. Fondements et exigences de la crénothérapie. *Press Therm Climat* 1983;120(3):157-161.

- Couturier P. Étymologie des stations crénothérapiques. *Press Therm Climat* 1985; 122(1):44-46.
- Covin NR, Lainson PA, Belding JM, Fraleigh CM. Effet de la stimulation gingivale par un appareil à eau pulsée. *J Periodont* 1973;44(5):765-771.
- Creppy EE. Bioaccumulation de l'aluminium dans l'hippocampe après passage transdermique chez la souris : spéciation et conséquences. *Press Therm Climat* 1995;132(2):114.
- Crumley PJ, Summer CF. Efficacité d'un appareil de nettoyage à pression d'eau. *Periodontic* 1965;3:193.
- Cutler ChW & Coll. Clinical benefits of oral irrigation for periodontitis are related to reduction of pro-inflammatory cytokine levels and plaque. *J Clin Periodontol* Fév. 2000; 2(27):134-143.
- Daniel A. *Les indices parodontaux*. Thèse chir-dent. Nantes, 1973.
- Deinzer R. & Coll. After-effects of stress on crevicular interleukin-1 β . *J Clin Periodontol* 2000;27:74-77.
- Dever MF. *Le parodonte superficiel, anatomie et physiologie ; réflexions thérapeutiques*. Thèse chir-dent, Paris VII, 1980.
- Douard J. *Le traitement des parodontopathies par la thalassothérapie et le thermalisme*. Thèse chir-dent, Rennes, juin 1988.
- Dubecq XJ. *Les possibilités thérapeutiques thermales dans la pyorrhée alvéolo-dentaire*. Société d'Odontologie de Bordeaux et du Sud-Ouest, 9 mars 1965.
- Dupeyrat G. Pathologie buccale, Implant, Thalassothérapie. *Press Therm Climat* 1995;132(2):115-117.
- Dupeyrat G. Apport du corail en chirurgie-dentaire et maxillaire. *Press Therm Climat* 1997;134(2):110-111.
- Dupont JC. *L'eau minéro-thermale de Rochefort-sur-Mer. Étude prospective d'une crénothérapie bucco-dentaire*. Thèse n°13, 1988.
- Ebrard G. Conclusions du 2^e Congrès de la Société française de thermalisme et de thalassothérapie pour la Santé Bucco-dentaire, à Castéra-Verduzan, le 15 mai 1980. *Press Therm Climat* 1980;117(4):230-231.
- Engelman WP. Irrigating sprays as periodontal aids. *Bull Columbus Dent Soc* 1965;23:14.
- Estoup P. L'eau thermale cette inconnue. Thèse Pharmacie, Bordeaux II, 1972.
- Espiet D. *Présentation de la station thermale de Castéra-Verduzan, les indications nouvelles*. Attestation d'Hydrologie et de climatologie médicales, Novembre 1981.
- Fardelonne P, Arnaud MJ. Contribution des eaux minérales sulfatées calciques à la couverture de nos besoins. *Entretiens de Bichat*, 27 Septembre 1995, Paris. Colloques avec le praticien, Expansion Scientifique Française 1995:257-9.
- Faux Ph. *La station thermale de Castéra-Verduzan*. Thèse Pharmacie, Toulouse, 11 décembre 1987.
- Ferran P. Plaidoyer pour le thermalisme bucco-dentaire : la preuve par trois. *L'Incisive*, décembre 1985, n°32.
- Ferran P. De la Création d'un Diplôme d'Université de Thermalisme bucco-dentaire. *Press Therm Climat* 1987;124(3):139.
- Ferran P. L'eau minéro-thermale : un excellent bain de bouche. *Le Chirurgien-Dentiste de France*, n°643:35-38.
- Filderman J. L'utilisation des sels hydrominéraux dans la parodontose. *Inf Dent*, 21 Mars 1957;39(2):390-395.
- Fine DH, Baumhammers A. Effet de l'irrigation sous pression sur les matières colorantes sur les dents. *J Periodont*, Août 1970;41(8):468-472.

- Fleury P. Parodontolyses et thermalisme. *Press Therm Climat* 1964;104:231-233.
- Fleury P. Parodontolyse et thermalisme. *Inf Dent*, 24 Nov. 1966;48(47):4755-4758.
- Fleury P. Thermalisme et Médecine dentaire. *Pratique Odonto-Stomatologique*, Genève (Suisse) ; 41 Cheverny et Paris (France) 1453:1-6.
- Freymann J. *Contribution à l'étude des indices parodontaux et de la mobilité dentaire dans le cadre des parodontopathies*. Thèse chir-dent, Strasbourg, 1974.
- Forestier F. Convergences et contrastes anciens et nouveaux du thermalisme italien et français. *Press Therm Climat* 1974;114(2):114-117.
- Fourel J. Épidémiologie des parodontopathies. *Encycl Méd Chir*, Paris, Stomatologie II, 23580 A10 , 5,1983.
- Fourteau P, Boutonnet Ph, Bertrand G, Bequain JF, N'Dobo Epoy Ph, Vergnes Ph, Galatoire M. Plaidoyer pour la création d'un enseignement du thermalisme en odonto-stomatologie. *Revue d'odontostomatologie du Midi de la France* 1983;41(3):146.
- Galatoire M, N'Dobo Epoy Ph, Boutonnet Ph. Classification des six sources thermale des eaux chaudes ; mesure de leur pouvoir anti-érosif in vitro. *Press Therm Climat* 1985;122(1):61-62.
- Galatoire M, Boutonnet Ph, Barthe PC. La crénothérapie bucco-dentaire aux Eaux-Chaudes *Press Therm Climat* 1985;125(4):186-187.
- Garcia A. *Étude sur Castéra-Verduzan. Traitements généraux*. Diplôme de Médecine thermale, Montpellier, 1975.
- Garcia A. Une station thermale et ses problèmes - Deuxième congrès de la Société française de thermalisme et de thalassothérapie pour la santé bucco-dentaire - 15 mai 1980. *Revue d'Odonto-stomatologie du Midi de la France* 1980;4.
- Glickman I. *Parodontologie clinique*. Prêlat, Paris, 1974:1071.
- Gombaud J. *De l'influence favorable des eaux de Castéra-Verduzan (Gers) en thérapeutique buccale. Thermalisme social*. Thèse chir-dent, Bordeaux II, 30 septembre 1976.
- Gouley. *Étude sur Castéra-Verduzan. Traitements locaux*. Certificat d'études supérieures de thermo-climatisme, Montpellier, 1975.
- Grange D. Les eaux thermale de La Bourboule et leur contribution au traitement des parodontopathies. *Press Therm Climat* 1985;122(1):16-18.
- Grasser R. Cavité buccale, parodonte et bain de bouche en cure thermale. *Deutsche Zahn Zschr*, 1er Janv. 1966;21(1):108-109.
- Greene JC, Vermillon JR. Oral hygiene index : a method for classifying oral hygiene status. *J Am Dent Assoc* 1960; 61,172.
- Grimoud AM, Vergnes Ph, Lodter JPh. Thermalisme et affections endo-buccales. *Le Chirurgien Dentiste de France*, 12 octobre 2000, 70ème année, 1001:15-16.
- Gross A, Bhaskars N, Cutright DE, Beasley JD, Perez B. The effect of pulsating water jet lavage on experimental contaminated wounds. *J Oral Surg* 1970;29:187-190.
- Gross A, Bhaskars N, Cutright DE, Perez B, Beasley JD. The effect of antibiotics and pulsating water jet lavage on contaminated. Wounds. *J Oral Surg* 1971;3:32-38.
- Guedes JY. *La thalassothérapie en thérapeutique buccale*. Thèse chir-dent, Nantes, 27 octobre 1987, n°42.16.87.
- Guedes JY. *Arc atlantique : géographie, géologie, climat, stations et centres hydro-climatiques*. DU d'Hydrologie et de climatologie médicales appliquées à l'Odonto-stomatologie, Faculté de chirurgie dentaire Bordeaux, 12 novembre 1993.
- Guillemant J, Le HT, Accarie C, Tezenas du Montcel S, Delabroise AM, Arnaud MJ, Guillemant S. Mineral water as a source of dietary calcium : acute effects on parathyroid function and bone resorption in young men. *Am J Clin Nutr* 2000;71: 999-1002.
- Guillemant J, Le HT, Delabroise AM, Arnaud MJ, Guillemant S. *Unexpected acute effects of drinking distilled water on calcium metabolism*. In 1st International

Conference "Hydration throughout life", MJ Arnaud Editor, John Libbey Eurotext, June, 1998:185-188.

- Guillemant J, Le HT, Guillemant S, Delabroise AM, Arnaud MJ. Acute Effects Induced by Calcium-Rich Mineral Water on Calcium Metabolism and on Parathyroid Function. *Osteoporosis Int* 1997;7:85-86.
- Gupta OP, O'Toole ET, Hammer-Meister RO. Effet des appareils à eau sous pression sur l'hygiène buccale et l'inflammation gingivale. *J Periodont* Mai 1973; 44(5):294-298.
- Hamdi A. *Importance de la protéolyse calcium dépendante dans la physiologie et la pathologie du Parodonte*. Thèse chir-dent, Bordeaux II, 19 avril 1984.
- Held HJ. Réactivation permanente du tissu périodontal à l'aide de solutions hypertoniques. *J Periodont* Nov 1963;34(6):521-523.
- Henriqbt C. *Étude comparative des techniques de cures hydrominérales comme méthode de réactivation dans le traitement des parodontopathies*. Thèse chir-dent, Lille, 1973.
- Hermann M, Shoefter A. Appréciation quantitative de la balnéothérapie locale dans les parodontolyses. *Scweiz Mschr Zahn*. juil 1958;68(6):493-498.
- Hermann M. Action de la douche buccale en hygiène dentaire courante - Recherche expérimentale chez l'homme et l'animal. *Chir Dent Fr* 9 juin 1976;46(308):47-49.
- Honnilh L. *Thermalisme bucco-dentaire et diététique*. Thèse chir-dent, Bordeaux, 6 juillet 1987.
- Hoover DR, Robonson MBG. Efficacité comparée d'irrigateur buccal à pulsations comme auxiliaire d'une bonne santé buccale. *J Periodont* Janv 1971;42(1):37-39.
- Jakarzec B. Thérapeutique de désensibilisation et de réactivation du parodonte par l'eau thermominérale. *Inf Dent* 27 juil 1950;30:1510-1520.
- Jakarzec B. Thérapeutique de désensibilisation et de réactivation du parodonte par la douche carbogazeuse et filiforme à l'eau minérale vivante. *Rev Odontol* Mars 1952;3:164-170.
- Jakarzec B. Les traitements hydrominéraux des parodontopathies. *Inf Dent* 8 Mai 1952;34(19):498-506.
- Jakarzec B. L'influence des eaux minérales vivantes sur le facteur "terrain" dans les parodontopathies. *Inf Dent* 18 Juin 1953;25:921-924.
- Jean Baptiste P. Irrigation rationnelle en balnéothérapie bucco-dentaire : effets bénéfiques des jets directionnels et prophylaxie parodontale. *Chir-dent Fr* 18 Fév. 1976;46,292:III.
- Krajewski JJ, Giblin J, Gargiulo NW. Evaluation of a water pressure cleansing device as an adjunct to periodontal treatment. *Periodontics*, 1964;2:76.
- Labourdère M. *L'effet diurétique du "médicament thermal" de Castéra-Verduzan*. Thèse pharmacie, Toulouse, 19 février 1993.
- Lacazedieu, Pelotif R, Rouge, Dorignac. Intolérance muqueuse et hydrothérapie buccale. *Soc Odonto Stomatol de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 18 mars 1970;69.
- Lacour H. *Parodontopathies et oligo-éléments dans le cadre d'une station thermale gasconne Castéra-Verduzan*. Thèse chir-dent, Toulouse, 1977.
- Lagadec P. *Crénothérapie buccale par les eaux sulfureuses des Pyrénées Françaises*. Thèse, chir-dent, Bordeaux II, 21 mai 1984.
- Lagarde Y. *L'hydrothérapie buccale au cabinet dentaire*. Thèse chir-dent, Toulouse, 1974, n°186.
- Lainon PA, Berquist JJ, Fraleigh GM. Étude histopathologique des réponses des tissus à un appareil de nettoyage à pression d'eau pulsée. *J Periodont* Fév. 1971;43(4):101-104, 6 fig.

- Lainson PA, Berquist JJ, Fraleigh GM. Étude longitudinale d'appareils de nettoyage à pression d'eau pulsée. *J Periodont* juil 1972;43(7):444-446.
- Lamarque M. *Hydrologie et climatologie*. Édition Marketing.
- Lamarque. *Les eaux minérales de Castéra-Verduzan (Gers)*. Thèse doctorat médecine, Paris, 1934.
- Lange DE, Rager H, Plagman H, Baumann M. Étude de l'efficacité des appareils d'irrigation buccale sur la gencive. *Dtsch Zahnarst Z*, Mai 1966;31(5):399-404.
- Laquitaine JB. *Spasmophilie et états gingivaux. Intérêt des cures thermales à Castéra-Verduzan*. Thèse chir-dent, 28 janvier 1976.
- Laurence B. *Le médicament thermal face à la prescription du chirurgien-dentiste*. Thèse 2^e cycle chir-dent, Toulouse, 1984.
- Laverre. La crénothérapie en stomatologie. *Information dentaire* 9 mars 1950.
- Lebret F. *Plaidoyer pour l'application des médicaments thermaux de Dax aux maladies de la sphère odonto-stomatologique*. Thèse, n°36, 1989.
- Lecointre G. Thermalisme et pathologie de la muqueuse buccale. *Press Therm Climat* 1982;119(1):52-53.
- Lefebvre RM. *La crénothérapie en pathologie buccale*. Thèse chir-dent, Paris I, 1987.
- Le Goff D. *Contribution de la thalassothérapie dans le traitement des parodontopathies*. Thèse 2^e cycle chir-dent, Rennes, 1985.
- Lignière P. *Castéra-Verduzan. La cure de balnéothérapie buccale. La place à acquérir pour la crénothérapie française*. Thèse chir-dent, Toulouse, 11 fév 1981.
- Loe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Periodont* 1967;38:610.
- Lobène RR. Rôle de la pression de l'eau pulsée en hygiène buccale. *J Periodont* Nov. 1969;40(11):667-670.
- Lobène RR. Étude de la force des jets d'eau en rapport avec la douleur et la blessure des tissus gingivaux. *J Periodont* Mars 1971;42(3):166-169.
- Lodter JPh, Grimoud AM. Prévention et dépistage de pathologies buccales et soins d'hygiène en gériatrie long séjour. *Press Therm Climat* 1999;136(2):96-99.
- Lunot M. *L'odontologiste face au malade en séjour thérapeutique à La Roche-Posay. Principales indications et approches expérimentales des médicaments rochelais*. Thèse 2^e cycle chir-dent, n°28, Bordeaux, 25 mars 1992.
- Mackensie I. The effect of friction on the keratinising epithelium of the oral mucosa and skin of rodents. *J Periodont* Janv 1979;40(5):190.
- Marquet M. *La crénothérapie bucco-dentaire à Tercis-les-Bains*. Thèse, n°15, 1987.
- Melkas JF, Stewart JL. Recherche sur l'efficacité d'un appareil d'irrigation buccale. *J Periodont* juil 1972;43(7):441-443.
- Mondange P. *Castéra-Verduzan (Gers) : station thermale des parodontopathies, étude historique, hydro-géologique et clinique*. Thèse 2^e cycle chir-dent, Toulouse, 2 juin 1975.
- Mondange P. Traitement des parodontopathies à Castéra-Verduzan, cent cures thermales. *Press Therm Climat* 1983;120(3):163-165.
- Morette A. *Précis d'hydrologie*. Paris, Masson, 1964.
- Morvan M. *À propos de l'action thérapeutique du sel marin en odonto-stomatologie*. Thèse 2^e cycle, Paris, 1974.
- Morvan M. Thalassothérapie et Odonto-stomatologie. *Press Therm Climat* 1995; 132(2):108-112.
- Mühlbauer R, Lozano AM, Arnaud MJ. Effect of calcium sulfate-rich water and mineral waters on bone resorption in the rat. *Osteoporosis International* 2002;13, S55.
- Nancy J, Badet C, Dorignac G. Étude quantitative in vitro de l'activité anti-bactérienne des eaux de Castéra-Verduzan. *Press Therm Climat* 1987;124(3):137.

- Ninard B. Qu'est ce que l'eau minérale. *Press Therm Climat* 1972;109(3):125-149.
- N'Dobo Epoy Ph, Boutonnet Ph, Vergnes Ph. *Recherche et thermalisme bucco-dentaire à Castéra-Verduzan*. Forum des Jeunes Chercheurs à Bordeaux, In publication, Bordeaux, 1982:40.
- N'Dobo Epoy Ph. Inhibition des déminéralisations par les eaux de Castéra-Verduzan. Mesure de leur pouvoir anti-érosif in vitro. *Press Therm Climat* 1983;120(3):162.
- N'Dobo Epoy Ph. Maladies bucco-dentaires. *Press Therm Climat* 2000;137:134-136.
- N'Dobo Epoy Ph, Boutonnet Ph, Vergnes Ph, Garcia A. *L'agent thérapeutique thermal et recherches chronobiologiques à Castéra-Verduzan*. Communication cinquième congrès de la Société française de thermalisme et de thalassothérapie pour la santé bucco-dentaire, Bourbonne-les-Bains, 24 avril 1983.
- N'Dobo Epoy Ph, Vergnes Ph, Boutonnet Ph, Ferran P, Bérard A. Recherches sur le médicament thermal de Saint-Christau. *Press Therm Climat* 1984;121(4):184-185.
- N'Dobo Epoy Ph, Ferran P, Bérard A. La modélisation des apatites d'intérêt biologique et son intérêt en recherche médico-thermale à Castéra-Verduzan et à Saint-Christau. *Press Therm Climat* 1985;122(4):192.
- N'Dobo Epoy Ph. Action de l'eau médicinale de Saint-Christau sur le terrain pathogénique de la maladie carieuse et parodontale. VIIIème congrès de la S.F.T.T.S.B.D. à Saint-Christau, avril 1986, *Press Therm Climat* 1987;124(3):137.
- N'Dobo Epoy Ph. La recherche médico-thermale : nos principaux objectifs. *Thermalies*, 7 février 1987. *Tonus Dentaire* 1987;102:10.
- N'Dobo Epoy Ph, Lunot M, Vergnes Ph. Maladies bucco-dentaires. *Press Therm Climat* 2000;137:117-119.
- Page RC, Schroeder ME. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease : a summary of current work. *Lab Invest* 1976;34:235-249.
- Paivo B. Prophylaxie de la carie dentaire et le traitement des parodontopathies par les eaux thermales. *Rev Odonto Stomatol* Janv-Fév 1972;73(1):31-35.
- Parma C. Die balnéothérapie der parodontopathien in Karlsbad. *Osterreichische teitschrift fin. Stomatologie* 1956;393.405.
- Parry J, Shaw L, Arnaud MJ, Smith AJ. *Effects of mineral waters and drinks on in vitro hydroxyapatite dissolution*. British Society for Dental Research, Leeds, Annual Meeting, 12-15 April 1999.
- Parry J, Shaw L, Arnaud MJ, Smith AJ. Investigation of mineral waters and soft drinks in relation to dental erosion. *Journal of Oral Rehabilitation* 2001;28:766-772.
- Peault. *Contribution à l'étude des eaux sulfureuses d'Ax-les-Thermes sur les affections gingivales chroniques*. Thèse 2° cycle chir-dent, Toulouse, 1976.
- Peron G. *Les eaux sulfurées sodiques de Luchon et leur contribution au traitement des parodontopathies*. Thèse n° 1, 2° cycle chir-dent, Toulouse, 1973.
- Peron G. Contribution des eaux sulfurées sodiques de Luchon au traitement des parodontopathies. *Press Therm Climat* 1980;117(1):45-47.
- Petiti P. *Un des volets de la thérapeutique thermique à Castéra-Verduzan : la prévention*. Thèse 2° cycle chir-dent, Toulouse, 26 juin 1984.
- Phillips JE. Effet de l'irrigation d'eau sur la flore buccale et la santé de la gencive. *Chir Dent Fr* 8 janv 1969:59-64.
- Picard H. Thermalisme et oligo-éléments. *Press Therm Climat* 1985;122(1):46-50.
- Plagmann H, Lange D, Muller K. Étude cytologique de l'influence des brosses électriques et des douches sous pression sur l'épithélium gingival et les culs de sac gingivaux. *Dtsch Zahnar-st Z* mai 1971;26(5):593-599.
- Poulain C. *Un apport dans le traitement des parodontopathies, la cure thermique. Un exemple : Castéra-Verduzan*. Thèse 2° cycle, chir-dent, Reims, 7 juin 1988.

- Prevot V, Deville W, Isnard M, Pierrein L. *Géographie de la France*. Imprimerie Firmin-Didot, Paris, 1976.
- Renard JF. *Procédé original d'hydrologie buccale*. Thèse 2^e cycle, chir-dent, Bordeaux II, 1975.
- Rialland. Crénothérapie et parodontoses. *Rev Odontol* Fév. 1952;74(2):118-124.
- Ricau R. *Contribution à l'étude des eaux minérales de Castéra-Verduzan (Gers)*. Thèse 3^e cycle, pharmacie, Toulouse, 9 mars 1954.
- Ritz P, Fellmann N, Levadoux E, Morio B, Vache C, Arnaud MJ, Acher S, Beaufrère B, Blonde-Cynober F, Boulhier A, Bouthier F, Bouthier-Quintard F, Constans T, Dardaine V, Desport JC, Ghisolfi A, Hermet R, Lambert C, Vellas B, Vincent JP. Chronic Cellular Dehydration in the Aged Patients. *J Gerontol Series A-Biological Sci. and Medical Sci.*, 56, M344-M348, 2001.
- Rivals F, Savall A, Burgaud C. Étude de l'évolution du pH de l'eau de Castéra-Verduzan. Phénomène physico-chimique. *Press Therm Climat* 1999;136(2):111-113.
- Rivière C. *Intérêt buccodentaire de l'eau thermale de Castéra-Verduzan grâce à son pH alcalin obtenu par maturation*. Thèse chir-dent, Toulouse, 16 décembre 2003.
- Roeck-Holtzhauer (de) Y. Intérêt des algues en cosmétologie et en traitement buccodentaire. *Press Therm Climat* 1985;121(4):202-203.
- Ruel-Kellermann M. Au terme du Thermalisme, y-a-t-il en plus une histoire de Nursing ? *Press Therm Climat* 1999;136(2):99-101.
- Ruys JP. Soufre et parodontopathies. Étude thérapeutique des eaux de Castéra-Verduzan. Thèse chir-dent, Bordeaux II, 17 décembre 1975.
- Rylander RC, Arnaud MJ. Mineral water intake reduces blood pressure among subjects with low urinary magnesium and calcium levels. *BMC Public Health*, 2004;4(56):1-5.
- Sabatier M, Arnaud MJ et Coll. Meal effect on magnesium bioavailability from mineral water in healthy women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1.
- Sabatier M, Arnaud MJ, Turnlund JR. Magnesium absorption from mineral water. *European J Clin Nutr* 2003;57:801-802,.
- Seguin B. *L'eau minéro-thermale de Castéra-Verduzan «Grande Fontaine». Étude expérimentale in vitro*. Thèse chir-dent, Bordeaux II, 1984.
- Selting WJ, Bhaskar SN. Pression tissulaire au point d'impact de trois appareils à jet d'eau. *J Dent Res* Mai-Juin 1973;52(3):444-446.
- Scheminzky. *Principe et effets de l'hydrothérapie buccale en médecine dentaire*. Commission Verlag. Docteur Waldemar Kramer, Frankfurt/Main.
- Schoeller H, Schoeller M. Les eaux thermominérales des Pyrénées *Press Therm Climat* 1982;119(2):77-78.
- Soule Ch. *Chances de succès d'une station thermale spécialisée dans le traitement des parodontopathies : Castéra-Verduzan*. Thèse 2^e cycle, chir-dent, Bordeaux II, 1976.
- Souto-Figueroa MG. Résultats pratiques en crénothérapie bucco-dentaire à la source del Tinteiro, Ourense (Espagne). *Press Therm Climat* 1994;131:194-196.
- Souto-Figueroa MG, Pascual-Souto MJ. Enquête sur l'utilisation et l'efficacité de la source du Tinteiro, à Ourense (Espagne), sur une cohorte de 200 curistes. *Press Therm Climat* 1999;136(2):101-106.
- Stuffer. Point de vue chronobiologique pour l'étude des effets du thermalisme. *Press Therm Climat* 1982;119(2):99.
- Summer CF. What is the value of water spray devices in maintaining adequate oral hygiene. *Period Abs* 1966;14:150.
- Symphorien. *Hygiène et gingivite, leurs rapports en regard de la cure thermale de Castéra-Verduzan*. Attestation d'Hydrologie et de climatologie médicales, sep 1982.
- Toto PD, Evans CL, Sawinski VG. Rôle du jet de rinçage et du brossage dentaire sur l'hygiène buccale. *J Periodont* Mai 1969;40(5):296-298.

- Tripiet E. *Le traitement des parodontopathies par la thalassothérapie et le thermalisme*. Thèse 2^e cycle, chir-dent, Rennes, 1988.
- Vaillant G. *Place de l'hydrothérapie en hygiène bucco-dentaire*. Thèse chir-dent, Bordeaux II, 1979.
- Vergnes Ph. Essai de balnéothérapie buccale à la station thermale gersoise de Castéra-Verduzan. *Rev Odontol Stomatol Midi Fr* 1968;2:110-118.
- Vergnes Ph, Bourgeois G. Castéra-Verduzan : station thermale des parodontopathies. *Le chirurgien dentiste de France*, 15 juillet 1970.
- Vergnes Ph. Crénothérapie parodontale à Castéra-Verduzan. *Rev Odontol Stomatol midi Fr* 1975;1:58-64.
- Vergnes Ph. Prescrire une cure thermale. *L'incisive* Fév 1984; I:8-9.
- Vergnes Ph. *Thermalisme et parodontopathies*. Communication présentée à Luchon devant la Société toulousaine d'odonto-stomatologie.
- Vergnes Ph. Thermalisme bucco-dentaire. Introduction. *Press Therm Climat* 1988;125(4):159-161.
- Vergnes Ph. L'eau à la bouche ou les possibilités de la crénothérapie en stomatologie. *Tempo Médical*, 1990;385:35-38.
- Vergnes Ph. *Balneologische Behandlung Von Erkrankungen der Mund - und Zungenschleimhäute und der Parodontopathien in Frankreich. Am Beispiel v o n Castéra-Verduzan (Gers) und seinen kalzium und magnesiumhaltigen Schwefelquellen. In Schwefel in der Medizin – Internationales Symposium am 10-12 mai 1990 in Bad-Nenndorf (Germany)*, 1988:123-130, Demeter Verlag GMBH.
- Vergnes Ph. Initiation à la crénothérapie endo-buccale. *Denta-Plus* 1991;3:10-16.
- Vergnes Ph. Hydrothérapie minéro-thermale des affections des muqueuses bucco-linguales et des parodontopathies. Un exemple : Castéra-Verduzan (Gers) et ses eaux sulfatées calciques et magnésiennes. *Femmes Chirurgiens-Dentistes* 1991;150:17-20.
- Vergnes Ph. Diplôme d'université d'Hydrologie et de climatologie médicales appliquées à l'Odonto-stomatologie, un D.U. de plus, pourquoi ? *Femmes Chirurgiens-Dentistes* 1991;151:24-26.
- Vergnes Ph. Réponses à trois questions sur le thermalisme en Odonto-stomatologie. *Profils Dentaire* 1992;16:8-11.
- Vergnes Ph. *L'appareillage des établissements thermaux. Un service moderne de balnéothérapie buccale*. DU d'Hydrologie et de climatologie médicales appliquées à l'Odonto-stomatologie, Faculté de Chirurgie dentaire Bordeaux, 12 novembre 1993.
- Vergnes Ph. Intérêt de la crénothérapie de la bouche et des dents chez les sportifs. *Press Therm Climat* 1995;132(4):279-285.
- Vergnes Ph. *Measurernents of the results of hydrotherapy in dentistry and stomatology*. 33rd World Congress of the International Society of Medical Hydrology and Climatology Luhacovice (Czech Republic), Nakladatelstvi Galen, October, 1998;4-11:304.
- Vergnes Ph, Graber-Duvernay B. *Crénothérapie et stomatologie (Affections des Muqueuses Bucco-linguales et parodontopathies)*. In Médecine Thermale. Faits et Preuves, Masson, Paris, 2000;17:178-182.
- Vergnes Ph. Action du thermalisme dans les affections de la bouche. *Le Chirurgien-Dentiste de France* 2001;1055:51-53.
- Vergnes Ph. *Interest of health ressort medecine in odonto-stomatologie*. 34th World Congress of the International Society of Medical Hydrology and Climatology. Budapest-Héviz (Hungary), 14-19 October, Abstract Book 2002:35.
- Vergnes Ph. Prévention et maintenance : Intérêt des cures thermales. ADF. Congrès 2002. *Quintessence du Congrès* 2002:233-234.

- Viala P. *Étude prospective d'une crénothérapie des parodontopathies à Dax*. Thèse 2^e cycle, chir-dent, Bordeaux, 1974.
- Vinal. *La crénothérapie en odonto-technie et l'Assurance-maladie. Essai d'un plaidoyer pour la reconnaissance par les organismes de santé de l'hydrologie prophylactique et de traitement*. Thèse 2^e cycle, chir-dent, Nancy, 1974.
- Weissenfluh H von. Balnéologie en médecine dentaire. *POS* 1959;5:10.
- Weissenfluh H von. Méthodes et indications de la balnéothérapie buccale. *Chir-dent Fr* 10 avr. 1963;8:49.
- Weissenfluh H von. Les douches buccales dans le traitement des parodontoses. *Chir-dent Fr* 20 oct. 1964.
- Wurms B et F. *Balnéothérapie endo-buccale à Bourbonne-les-Bains dans le cadre de la balnéothérapie en France*. Thèse double 2^e cycle, chir-dent, Nancy, 1977.
- Wurms B. Les indications de la cure thermale de Bourbonne-les-Bains. *Press Therm Climat* 1980;117(1):43-44.
- Wurms B. Notre expérience dans la balnéothérapie endo-buccale à Bourbonne-les-Bains. *Press Therm Climat* 1985;122(1):53-56.

EN
PROVENANCE
DES STATIONS

UNE CAUSE IATROGÈNE D'ÉLÉVATION DE L'URÉE ET DE LA CRÉATININE SANGUINES RISQUANT DE FAUSSER L'INTERPRÉTATION DES EFFETS DE LA CURE THERMALE DE DIURÈSE

J THOMAS et E THOMAS

Vittel

Résumé

L'effet nocif de certains médicaments sur la fonction rénale, se traduisant par une élévation de l'urée et de la créatinine sanguines, est évoqué dans 6 observations, chez des sujets suivis en cure thermale à Vittel en 2005.

Il s'agit essentiellement de perturbations secondaires à des traitements hypotenseurs, de la série des IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, mais plus encore de la série des sartans agissant sur les récepteurs de l'angiotensine II et, dans un cas, un tel traitement a failli imposer une épuration par hémodialyse.

Une fois sur six, la cause de l'élévation de l'urée et de la créatinine sanguines était un traitement hypocholestérolémiant par une statine.

De telles observations représentent une indication à exclure systématiquement les sujets traités par ces produits lors d'une enquête biologique programmée pour une étude des effets des cures de diurèse dans l'insuffisance rénale.

Introduction

Dans un article récent de la *Presse thermale et climatique* [2], nous avons abordé le comportement du taux de l'urée et de la créatinine sanguines chez des sujets atteints de néphropathies chroniques, définies par un taux supérieur aux valeurs normales, à savoir par litre, 0,30 g à 0,40 g pour l'urée et 13 à 14 mg (110 à 130 μmol) pour la créatinine. Dans le présent travail, nous rapportons 6 observations où les anomalies sanguines sont essentiellement d'ordre iatrogène, risquant de ce fait, de perturber les résultats d'une éventuelle enquête statistique mono ou pluricentrique mettant en œuvre des cohortes définies par avance de sujets.

Nous rapporterons donc ces 6 observations enregistrées pendant la saison thermale 2005 et nous discuterons ensuite les conclusions qui en découlent.

Observations

Observation N°1

Monsieur V., âgé de 75 ans, est un sujet que nous suivons depuis longtemps pour lithiase rénale, avec les antécédents lithiasiques suivants : pyélotomie gauche en 1975 pour un calcul pyélique de 13 mm de diamètre, lithotripsie en 1985 pour calcul de l'uretère lombaire droit, lithotripsie en 1986 pour lithiase calicelle inférieure gauche.

En 1995, apparition d'une hypertension traitée initialement par un salidiurétique thiazidique, ensuite par un inhibiteur calcique (nifédipine), puis par du losartan, 50 mg matin et soir.

Dans le courant de l'hiver 2004-2005, il se produit un AVC transitoire, avec une récupération totale en quelques jours. Un holter tensionnel ayant montré une légère hypertension matinale, le patient est mis à un traitement par le service de cardiologie du CHU de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, par l'irbesartan à 150 mg, plus hydrochlorothiazide 12,5 mg, matin et soir, soit un traitement d'irbesartan à 300 mg par jour. Dès le 8^e jour de ce traitement apparaissent des douleurs dans les mollets, et une véritable claudication à la marche avec un périmètre de marche limité à peu près à 50 mètres. On revient au traitement par l'association diurétique et inhibiteur calcique, et les manifestations cliniques disparaissent totalement en 8 jours.

La tension artérielle remontant, on préconise la reprise du traitement par l'irbesartan à 300 mg par jour et l'hydrochlorothiazide à 25 mg par jour. Huit jours après la reprise du traitement, tous les troubles fonctionnels réapparaissent, identiques. Monsieur V. arrive en cure à Vittel le 8 juin 2005. Il marche très difficilement. Il nous fait voir les résultats d'un prélèvement sanguin qui date du 24 mai et qui montrent un taux de créatinine à 17,2 mg (152 µmol) alors que le précédent bilan du 8/11/2004 avait donné des valeurs normales : urée 0,38 g, créatinine 12 mg (106 µmol). Nous demandons un nouveau contrôle sanguin qui sera effectué le 14/06/2005, lequel donne un taux d'urée à 0,75 g et une créatinine à 19,2 mg (170 µmol).

On réduit immédiatement le traitement de moitié, l'irbesartan à 150 mg par jour et l'hydrochlorothiazide à 12,5 mg par jour. Une semaine après la réduction du traitement, les signes fonctionnels ont totalement disparu.

Un contrôle sanguin du 10/08/2005, nous est transmis par courrier, avec les résultats suivants : urée 0,42 g, créatinine 12,9 mg (112 µmol).

Au total, l'irbesartan à 300 mg par jour plus le chlorothiazide à 25 mg par jour, est très mal supporté, entraîne très rapidement une élévation de l'urée et de la créatinine sanguines alors que ces perturbations biologiques disparaissent totalement quand on diminue la posologie de moitié.

Cette observation montre donc que ce traitement peut provoquer une insuffisance rénale iatrogène et rend de ce fait impossible une interprétation correcte des effets d'une cure thermale sur le comportement du taux de l'urée et de la créatinine sanguines pendant la cure.

Observation N° 2

Monsieur Q. est un sujet âgé de 74 ans. Il a un long passé lithiasique : calcul coralliforme gauche qui conduit en 1992 à une pyélotomie complétée par une néphrectomie polaire inférieure gauche et par la suite plusieurs séances de lithotripsie à droite et à gauche. Une hypertension artérielle apparaît en 1992 longtemps traitée par les inhibiteurs calciques et les salidiurétiques.

Ce patient est suivi par le service de néphrologie de l'hôpital Bichat de Paris pour un taux de créatinine sanguine qui oscille entre 18 et 23 mg mais n'a jamais dépassé 23 mg. Il arrive à Vittel le 9 mai 2005 pour une nouvelle cure et on lui fait faire un examen sanguin qui répond, à la date du 17/05/2005 : urée 1,02 g, créatinine 26,2 mg. On essaie d'expliquer cette augmentation de la créatinine par quelques écarts alimentaires récents (interruption de la cure pendant 48 heures avant la prise de sang pour mariage d'une petite fille). La veille du départ de Vittel, le 27/05/2005, un nouveau contrôle biologique donne les résultats suivants : urée 1,08 g, créatinine 30,1 mg. Monsieur Q. est effondré, angoissé, redoute déjà la dialyse. On le rassure d'autant que, recherchant une cause iatrogène éventuelle, on apprend à l'interrogatoire, que depuis 2 mois, le traitement hypotenseur a été modifié, qu'on a introduit un sartan (omesartan oloxomil) à raison de 1 comprimé par jour à 10 mg, ce qui est toutefois une posologie assez modeste. On rassure le patient. On lui explique que cette augmentation est sûrement d'origine iatrogène. On supprime ce sartan.

On reçoit du CHU parisien le résultat d'un examen à la date du 24/10/2005, créatinine 21 mg (l'urée n'a pas été dosée) avec le commentaire suivant du chef de service de néphrologie : "Il est certain que le sartan a été mal toléré et est peu souhaitable".

Ainsi, cette augmentation du taux de la créatinine sanguine a trouvé son explication. Sans elle, on aurait pu conclure à l'inefficacité de la cure thermale, voire à sa nocivité. Une telle observation prouve que toute enquête biologique sur les effets de la cure thermale en cas de néphropathie chronique doit éliminer par système tous les cas où a été mis en route un traitement par un médicament de cette famille chimique.

Observation N°3

Madame K., âgée de 86 ans, vient à Vittel depuis 1992 pour des problèmes de gonarthrose. Malgré son âge, elle a "bon pied, bon œil". Elle est veuve, entièrement autonome. Elle arrive à Vittel pour une nouvelle cure en 2004 le 9 juin. Elle était à un traitement médical bien codifié et bien toléré, associant un bêta-bloquant (métoprolol) et un inhibiteur calcique (vérapamine). En décembre 2003, devant la constatation d'une tension artérielle un peu élevée, de l'ordre de 16 à 17 comme maxima, et de 9 à 10 comme minima, il est décidé de supprimer le traitement hypotenseur précédent, et celui-ci est remplacé par du valsartan, à raison d'un comprimé matin et soir à 40 mg. Un bilan biologique du 03/04/2004 avait donné un taux de créatinine sanguine à 13 mg (115 μ mol). Pendant sa cure de 2004, Madame K. fait, un matin, à l'établissement thermal, un léger malaise. On la laisse au repos pendant une demi-heure sur un fauteuil. L'infirmière constate quelques extrasystoles et trouve une tension artérielle à 13,5-7. La suite de la cure

se déroule sans ennui. Madame K. prolonge son séjour à Vittel après sa cure, y “passant ses vacances”.

C’est en mai 2005, à son retour à Vittel, que nous prenons connaissance des effets dramatiques du traitement par le valsartan. Madame K. a quitté Vittel le 7 août 2004 dans un état de fatigue extrême. Elle a fait venir aussitôt son médecin traitant, qui a demandé sur le champ, un bilan sanguin : le taux de créatinine sanguine est trouvé à 64 mg (566 μmol). Il impose une hospitalisation immédiate dans le service de néphrologie du CHU de Nancy. On y discute de l’indication d’une hémodialyse en urgence. On met la patiente sous surveillance. Le valsartan est arrêté immédiatement. Madame K. va pouvoir quitter l’hôpital le 15/08/2004 avec un taux de créatinine à 39 mg (344 μmol). Par la suite, la créatinine continue à descendre, lentement, 23,5 mg (207 μmol) le 18/09/04 - 23,2 mg (205 μmol) le 11/10/04 - 21,8 mg (193 μmol) le 23/10/04 - 20,2 mg (178 μmol) le 27/11/04 - 18,7 mg (145 μmol) le 23/12/04. Elle est à 20,1 mg (178 μmol) le 05/02/05 et à 18,9 mg (167 μmol) le 29/04/05.

Cette année 2005, Madame K. reste peu de temps à Vittel. Elle vient seulement se reposer. Un bilan biologique est prévu en septembre 2005. Nous n’en avons pas reçu le résultat.

Au total installation, avec un certain retard (en décembre 2003 mise en route du traitement et le 03/04/2004, la créatinine est encore normale), d’une insuffisance rénale majeure qui heureusement a pu être stoppée par l’arrêt du traitement, et qui a été suivie par une amélioration assez rapide, puis beaucoup plus lente, mais sans retour à la normale.

Cette observation confirme bien la nécessité d’exclure tout patient d’une enquête biologique sur les résultats attendus a priori favorables, d’une cure thermale de diurèse, vis-à-vis des paramètres sanguins de l’insuffisance rénale.

Observation N°4

Monsieur B., âgé de 63 ans, vient à Vittel pour une première cure le 13 mai 2005, motivée par des ennuis arthrosiques et nutritionnels, surcharge pondérale. Il a des troubles circulatoires à type d’artérite, et en mai 2004, on lui a fait “une dilatation” de l’artère fémorale droite. Il est hypertendu. Le traitement de son hypertension, connue depuis plusieurs années, a varié en fonction des données des examens cliniques successifs. Depuis 4 mois, il associe un inhibiteur calcique (amiodipine), un comprimé de 10 mg par jour, un sartan (valsartan), 160 mg par jour et un hydrochlorothiazide, 25 mg par jour. Apprenant qu’aucun contrôle de la fonction rénale n’a été demandé, nous le proposons de manière systématique. Monsieur B est assez réticent à la prise de sang, et celle-ci ne sera faite que le 25/05/2005. Les résultats sont les suivants : urée sanguine 0,81 g et créatinine 19,4 mg (171 μmol). Nous supprimons le valsartan et poursuivons seulement l’inhibiteur calcique et l’hydrochlorothiazide, à la dose réduite à 12,5 mg par jour. La tension artérielle n’en est pas affectée, et le 06/06/2005, avant le départ, elle est à 13,5/7. Nous suggérons un contrôle biologique sanguin un mois plus tard. On en reçoit par courrier le résultat, daté du 16/07/2005 : urée 0,62 g, créatinine 15 mg (133 μmol). C’est mieux. Ce n’est pas encore parfait.

Si nous avons pu faire la prise de sang à l'arrivée en cure et à la fin de la cure, sans changement du traitement hypotenseur, il y a tout à penser qu'on aurait eu une aggravation plutôt qu'une amélioration.

Observation N°5

Madame S., âgée de 62 ans, vient à Vittel tous les ans depuis 1967, année où elle subit une néphrectomie droite pour hydronéphrose, et par la suite se produisent des crises de coliques néphrétiques gauches, très fréquentes, qui finiront par disparaître progressivement et définitivement avec les cures thermales renouvelées.

On note aussi un passé pathologique très chargé : en 1981 cholécystectomie et, la même année, apparition d'une hypothyroïdie ; en 1992 pancréatite aiguë et la même année pontage coronarien ; en 2002 pose d'un stent pour artérite fémorale droite et la même année, intervention sur l'épaule droite, pour rupture de la coiffe des rotateurs ; en 2003 intervention pour sciatique gauche.

En ce qui concerne la valeur fonctionnelle rénale, les examens sanguins faits régulièrement, montrent des résultats normaux ou subnormaux. On a ainsi, par exemple, le 23/07/2003, un taux d'urée sanguine à 0,45 g et un taux de créatinine à 12,4 mg (110 μ mol), le 18/12/03 un taux d'urée à 0,44 g et un taux de créatinine à 12,8 mg (113 μ mol), le 05/05/2004, un taux d'urée à 0,44 et un taux de créatinine à 12,7 mg (112 μ mol).

Le bilan fait à Vittel, à l'arrivée en cure le 15/06/2005 répond : urée 0,67 g créatinine 19,7 mg (174 μ mol). On apprend qu'à un traitement hypotenseur comprenant un bêta-bloquant (aténolol), et un inhibiteur calcique (nifédipine), on a ajouté dans le courant de l'hiver 2004 un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ramipril), à raison de 2,5 mg matin et soir. Nous évoquons, chez une femme, polyathéromateuse, la possibilité d'une sténose de l'artère rénale gauche (antécédents de néphrectomie droite) et l'on sait que c'est spécialement dans ces cas que les IEC facilitent l'augmentation du taux de l'urée et de la créatinine sanguines. On décide de réduire la posologie de l'IEC de 50% et le 06/07/2005 le laboratoire répond : urée 0,66 g et créatinine 16,3 mg (142 μ mol). L'amélioration du taux de la créatinine sanguine est évidente et confirme l'effet néfaste de l'IEC. Sans ce changement de posologie, le bilan biologique de fin de cure aurait probablement montré une nouvelle augmentation du taux de l'urée et de la créatinine sanguines et peut-être la suppression totale de l'IEC aurait-elle conduit au retour à la normale.

Observation N° 6

Monsieur R. est né le 9/02/1913. Il ne fait pas de cure thermale officielle. Il vient accompagner sa femme qui, elle, vient pour des problèmes d'arthrose. Il suit néanmoins "une petite cure d'eau".

Il est coronarien, arthritique, et il a chaque année un contrôle sanguin qui, en ce qui concerne la fonction rénale, est normal : le bilan du 14/04/2004 le confirme et relate notamment un taux de créatinine sanguine à 13,8 mg (122 μ mol).

Cette année 2005, le bilan du 21 juin, et dont nous prenons connaissance le 6/09/2005, le jour de l'arrivée à Vittel, donne un taux d'urée à 0,75 g et un taux de créatinine à 17,9 mg

(158 μmol). On évoque d'emblée une origine iatrogène à cette perturbation. Monsieur R. prenait régulièrement depuis plusieurs années un traitement par un vasodilatateur et un inhibiteur calcique, et depuis 4 mois, a été associé à ce traitement, une statine, la fluvastatine, à raison d'un comprimé à 20 mg par jour. Nous supprimons ce dernier médicament, d'autant que Monsieur R. se plaint de douleurs musculaires diffuses, surtout localisées au niveau des cuisses et des mollets.

Nous recevons, par courrier, les résultats d'un contrôle biologique du 18/10/2005 : urée 0,52, créatinine 16,8 mg (148 μmol). Il y a du mieux. Ce n'est pas encore parfait. Nous avons peut-être échappé à une rhabdomyolyse. (Nous n'avions pas fait doser la créatinine-kinase musculaire).

Une telle observation laisse à penser que des sujets ayant un taux anormal d'urée et de créatinine sanguines et soumis à un traitement par les statines, doivent être écartés d'un protocole de recherches sur les effets de la cure de diurèse, en ce qui concerne la fonction rénale.

Discussion

Certains médicaments sont susceptibles de modifier les taux de l'urée et de la créatinine sanguines. Nous retenons ici, dans le domaine de notre activité thermale, essentiellement les médications prescrites pour hypertension. On sait qu'il en est ainsi des IEC, que ceux-ci sont à éviter en cas de sténose connue de l'une ou des 2 artères rénales. Si, chez un sujet soumis à un traitement par les IEC classiques, les bilans montrent que le taux de l'urée et de la créatinine s'élèvent, c'est une indication à rechercher systématiquement une sténose de l'une ou des deux artères rénales, par les examens tels que scanner, IRM, artériographie.

Mais une nouvelle famille d'hypotenseurs, les sartans, agissant sur les récepteurs de l'angiotensine II, semble avoir plus d'inconvénients d'ordre néphrologique que les IEC de première génération, et nous en voulons pour preuve que, pour la seule saison thermale de 2005, nous avons recueilli 4 observations où les sartans étaient responsables de l'aggravation de l'urée et de la créatinine sanguines dont un cas où les perturbations ont pris une telle gravité qu'elles ont failli être fatales, alors que n'avons eu qu'une fois des problèmes avec les IEC usuels.

Nous avons pris l'habitude de nous méfier aussi des hypocholestérolémiants, quels qu'ils soient, qui peuvent entraîner des troubles néphrologiques et conduire même à des rhabdomyolyses aiguës et qu'il faut craindre systématiquement dès que se manifestent des douleurs musculaires diffuses souvent associées à une fatigabilité anormale.

Conclusion

Ce travail a été pour nous l'occasion de prendre davantage conscience des dangers néphrologiques de l'utilisation de certains produits hypotenseurs et de faire profiter nos collègues thermaux du fruit de notre expérience. Mais aussi, attachés dans une station à visée néphrologique, à mettre en relief les bienfaits de la cure de diurèse, déjà rapportés

par d'autres [1], nous voulions arriver à cette conclusion : toute enquête biologique, mono ou polycentrique, sur les effets de la cure de diurèse, spécialement en ce qui concerne le comportement de l'urée et de la créatinine sanguines, doit exclure systématiquement des cohortes prévues, les sujets hypertendus traités par des produits de la série des IEC et plus de la série des sartans, et même, avec des réserves moins catégoriques, les sujets consommant des hypocholestérolémiants.

Sans ces précautions, le risque est de voir les statistiques faussées par des cas d'aggravation au cours de la cure alors que cela aurait dû être l'inverse. De plus, si le médecin thermal, conscient des effets néfastes de tels produits sur la fonction rénale, supprime ceux-ci en cours de cure et constate en fin de séjour des effets biologiques favorables, il pourrait être tenté d'attribuer la totalité des résultats à la seule cure de diurèse. Il s'exposerait à des critiques justifiées.

Il convient donc d'être conscient de ces impératifs pour des enquêtes ultérieures.

Bibliographie

- 1- Gross A, Maheut H, Prenat E. Étude physiologique et physiopathologique de la cure de diurèse à Vittel. Ses indications néphrologiques. *Press Therm Climat* 1979;116:27-31.
- 2- Thomas J, Thomas E. Urée et créatinine sanguines en début et fin de cure à Vittel. *Press Therm Climat* 2005;142:235-240.

“AÉRIANCE®”

LA CURE DE SEVRAGE TABAGIQUE À LUCHON PREMIERS RÉSULTATS À 3 MOIS

Michelle LAMAS¹, Etienne ANDRÉ², Pierre BARTSCH³, Jean-Paul LADRIX⁴, Guillaume RANDAXHE^{4,5} Charles TAIEB⁵

¹ORL Tabacologue, Luchon. ²Tabacologue, Médecin de Santé publique, Grenoble.

³Pneumologue, Liège. ⁴ORL-allergologue. ⁵Pierre Fabre Santé, Castres, santé publique et qualité de vie, Laboratoires Pierre Fabre.

Contexte

Même si les différentes mesures pour lutter contre le tabagisme ont entraîné une diminution du nombre de fumeurs, il reste en France 13,8 millions de fumeurs [1].

Un peu plus de 6 millions de femmes et de 7 millions d'hommes sont considérés comme des fumeurs, soit 32,7 % de la population française et ce, malgré une diminution de 10 % du nombre de fumeurs en 5 ans. Même si les désirs d'arrêt sont en nette augmentation : en 1995, un peu plus d'un tiers (36,7 % des Français âgés de 18 à 75 ans) déclaraient “envisager d'arrêter”[2] ; en 1999, ils étaient près de 3 sur 5 (59,2 %)[3]. Près de la moitié des fumeurs envisagent un arrêt dans les 12 prochains mois. Le tabagisme reste un problème de santé publique prioritaire et la vocation des stations thermales est sûrement de s'impliquer dans ce domaine.

Grâce à ses eaux et ses installations, la station thermale de Luchon offre un plateau technique adapté pour accélérer non pas le sevrage mais la restauration et la remise en état des muqueuses respiratoires.

Luchon, avec une situation géographique privilégiée au cœur des Pyrénées à 630 mètres d'altitude dans une nature préservée, est la 1^{ère} station thermale française pour les voies respiratoires et la 2^e station pour le traitement des enfants. La station thermale de Luchon reçoit 16 000 curistes chaque année.

La cure de sevrage tabagique “Aériance®”, se déroulant sur 5 jours, a été mise en place en partenariat avec les Laboratoires Pierre Fabre et l'établissement thermal de Luchon. Le premier programme Aériance a débuté en avril 2005 pour s'achever en octobre 2005 et a concerné 80 curistes.

Pour chacun des curistes, la veille du premier jour de la cure, le médecin effectue dans l'établissement thermal une consultation médicale personnalisée. Après un interrogatoire

sur les traitements médicamenteux en cours, le médecin effectue un examen ORL, prend la tension artérielle, pèse le patient, réalise un premier test au monoxyde de carbone et surtout vérifie systématiquement l'absence de contre-indication aux soins thermaux qui contribueront à l'aide à l'arrêt du tabac.

À l'issue de cette première consultation, le médecin remet à chacun des curistes le questionnaire-test de Fagerström permettant d'évaluer le degré de dépendance à la nicotine.

Objectif

L'objectif de la cure de sevrage tabagique "Aériance®" est d'apporter à chaque curiste les outils ou stratégies face à chacune de ces dépendances.

Méthodologie

L'équipe qui prend en charge les curistes est pluridisciplinaire, incluant des médecins ORL, pneumologue, tabacologue, animateur, conseiller en nutrition, sophrologue-relaxologue, personnel soignant.

Ce sevrage tabagique se décline en 3 étapes respectant ainsi les recommandations de l'Afssps (Association française de sécurité sanitaire des produits de santé) [4].

- L'évaluation de la motivation à l'arrêt et son renforcement.
- L'évaluation des dépendances : physique (nicotine), comportementale (geste, habitude, rite), psychologique (plaisir, anxiété).
- Le suivi et l'accompagnement.

Prise en charge

Chaque matin, les curistes effectuent les soins thermaux suivants : gargarisme, lavages du nez à la pipette, nébulisations, aérosols soniques, humages et ont un accès libre à la piscine de natation (facultatif).

La relaxation proposée permet de réapprendre aux curistes à respirer et à se relaxer en même temps : deux séances sont proposées en 5 jours.

L'animation de groupe fait appel aux concepts liés à la thérapie de groupe et aux thérapies comportementales et cognitives (TCC) [5]. C'est l'application de la psychologie scientifique à la psychothérapie. L'expérience montre en effet que ces TCC sont plus efficaces lorsqu'elles sont effectuées en groupe.

Les mesures d'accompagnement nutritionnel nécessaires et essentielles pour éviter une prise de poids trop importante (cause non négligeable des échecs du sevrage) sont proposées. Pour ne pas compenser le manque de nicotine (anorexigène) par une augmentation de la prise alimentaire, de nombreuses activités physiques sont également proposées.

Les troubles du sommeil liés au sevrage sont également abordés.

L'espace de remise en forme "Sourcéa" propose à chacun des curistes tout un panel d'activités de détente et de loisirs propices à une prise en charge optimum.

L'ensemble du groupe poursuit la matinée en se retrouvant pour une réunion quotidienne thématique menées par une animatrice qui offre l'occasion aux curistes de réagir entre eux d'une part, mais aussi entre curistes et intervenants (médecin tabacologue, pharmacien, relaxologue, conseillère en nutrition, médecin ORL) dans un climat de confiance, d'aide, de soutien et non de culpabilité.

Ces réunions thématiques ont pour but de développer et de traiter les dépendances liées au tabac, la dépendance physique (nicotine), comportementale (geste) et psychologique (anxiété, colère, plaisir).

Les après-midi sont libres afin que les curistes puissent pratiquer une activité physique de leur choix. Ils ont également accès tous les après-midi au *vaporarium* (bain de vapeur naturel en galeries souterraines – chaleur humide de 38 à 42 degrés) et à la piscine.

À l'issue de la cure, en partenariat avec les Laboratoires Pierre Fabre, l'établissement thermal engage un suivi sur un an. Ainsi les curistes, qui reçoivent un questionnaire à compléter le premier et le dernier jour de la semaine, en reçoivent également afin d'établir un suivi au 3^e, 6^e, 9^e et 12^e mois.

Outils

L'échelle HAD [6] est un auto-questionnaire structuré de 14 items. Elle est utile pour suivre les éventuels troubles anxieux et dépressifs et pour en évaluer la sévérité. Cette échelle a été mise au point chez des sujets consultant en médecine générale et chez des patients hospitalisés ou consultant en médecine interne ou en psychiatrie. Elle peut donc être utilisée par des non-spécialistes. Sa version française a été réalisée par JP Lépine [7]. Chaque item est coté sur une échelle en 4 points pour éviter les cotations moyennes. Pour utiliser cette échelle dans l'optique d'un dépistage de symptômes dépressifs ou anxieux, on peut choisir deux valeurs seuils [8] :

- si l'on veut privilégier la spécificité, il faut considérer la valeur seuil de 10 pour chacune des sous-échelles (anxiété et dépression) ;
- si l'on souhaite privilégier la sensibilité, une note seuil de 8 à chacune de ces sous-échelles doit être adoptée.

On peut aussi se servir de l'échelle en tenant compte de la valeur globale du score. La note seuil est alors de 19 pour les épisodes dépressifs majeurs et de 13 pour les troubles de l'adaptation et pour les dépressions majeures.

L'échelle SF-12 [9] est une version courte de la SF-36, outil générique permettant d'appréhender l'état de santé dans la population générale.

L'échelle est constituée de 12 items regroupés autour de 8 concepts : l'activité physique (2 items) ; les limitations dues à l'état physique (2 items) ; la douleur physique (1 item) ; la vie et les relations avec les autres (1 item) ; les limitations dues à l'état psychique (2 items) ; la santé psychique (2 items) ; la santé perçue (1 item) ; la vitalité (1 item).

Deux scores globaux peuvent être calculés à partir de ces 8 dimensions : un score résumé physique : fonctionnement physique, douleur, limitations dues aux problèmes physiques

(PCS-12) ; et un score résumé mental : bien-être émotionnel, limitations dues aux problèmes émotionnels ou personnels (MCS-12). Ces 2 scores peuvent être transformés (moyenne 50 et écart-type 10) pour être comparés aux normes américaines.

Le test de Fargerström [10] est un test évaluant la dépendance nicotinique. Il a été validé par la conférence de consensus d'Octobre 1998. Le score est compris entre 0 et 10 points. Il permet de définir 5 niveaux de dépendance tabagique.

Résultats

Notre analyse porte sur les 58 curistes ayant répondu au questionnaire le jour de l'inclusion. Le sexe ratio est de 56,9 % d'hommes versus 43,1 % de femmes.

L'âge moyen est de 53 (écart-type 10), le poids moyen est de 71,6 (écart-type 18,1) pour une taille moyenne de 170,3 (écart-type 9,7), 75,8% d'entre eux vivent en couple, avec ou sans enfant et 62,5 % d'entre eux ont une activité professionnelle rémunérée.

Le score moyen obtenu au test de Fargerström [11] est de 6,1 (écart-type 2,4), sachant que le score au test de Fargerström est strictement supérieur à 5 pour 56 % d'entre eux. Les scores de l'échelle HAD [11] témoignent d'un état anxieux des curistes à leur arrivée, score moyen de 8,9 (écart-type 4,5)

Parmi eux, 82 % avaient déjà fait une ou plusieurs tentative(s) d'arrêt, avec une moyenne de 3,3 arrêts (écart-type 2,6), 25 % avaient utilisé des gommes ou comprimés à la nicotine, 37,7 % avaient utilisé des patchs à la nicotine au cours de leur tentative d'arrêt précédente.

L'âge moyen de la 1^{ère} cigarette est de 17 ans (écart-type 5,8), avec une ancienneté du tabagisme régulier de 34,9 ans (écart-type 12,1). La consommation quotidienne moyenne de cigarette est de 22,9 (écart-type 14,1).

À l'inclusion, 71,2 % ont exprimé une motivation forte ou très forte pour l'arrêt, aucun curiste n'exprimait une absence de motivation (tableau I).

Tableau I - Motivation à l'arrêt du tabac

Comment décriez-vous votre motivation actuelle pour arrêter de fumer ?

	n	%
Absence de motivation	0	0
Faible motivation	6	11,5%
Motivation moyenne	9	17,3%
Motivation forte	25	48,1%
Motivation très forte	12	23,1%

À une semaine

- 88,9 % des curistes répondeurs ont arrêté totalement le tabac, pour les 11,1 % restant ils expriment tous une diminution de leur consommation.

- les 2 scores du HAD (anxiété et dépression) s'améliorent également de façon signifi-

cative passant respectivement de 9,9 à 6,9 ($p < 0,001$) pour le score anxiété et de 5,5 à 4,2 ($p < 0,04$) pour le score dépression.

- le score de la dimension physique du SF12 s'améliore passant de 47,7 à 49,8 ($p < 0,04$) (tableau II). On n'observe pas d'amélioration statistiquement significative en ce qui concerne le score de la dimension mentale.

- l'évaluation de la motivation pour arrêter de fumer, à l'inclusion et à une semaine, met en évidence une amélioration significative ($p = 0,035$) de la motivation. Si à l'inclusion, 71,2 % avaient exprimé une motivation forte ou très forte pour l'arrêt, ils sont plus de 86% à une semaine. Le nombre de curistes exprimant une motivation très forte passe de 28,1% à 50% après une semaine de prise en charge ($p = 0,035$).

Tableau II – Résultats à une semaine et à trois mois

	n	J0	J7	J90	p
Score HAD anxiété	32	9,9 (4,9)	6,9 (5)		<0,0001
Score HAD dépression	29	5,5 (4,1)	4,2 (3,9)		0,034
Score SF12 physique	28	47,7 (9,5)	49,8 (8,8)		0,03
Score SF12 physique	11	43,6 ()		46,9 ()	<0,05
Score SF12 mental	11	43,7 (7,2)		50,0 (9,2)	0,033

À trois mois

75 % des curistes qui ont répondu à l'enquête ont arrêté totalement le tabac et les 25 % restant expriment tous une diminution de leur consommation.

Les scores du SF12 s'améliorent passant de 43,6 à 46,9 ($p < 0,05$) pour la dimension physique et de 43,7 à 50 pour la dimension mentale ($p < 0,04$) (Tableau II).

Discussion

La prise en charge dans le cadre de la cure de sevrage tabagique "Aériance" permet aux curistes qui y participent d'améliorer sur la semaine leur état de santé globale et l'état d'anxiété qui était le leur. Leur motivation est renforcée ; près de 89% des répondants arrêtent la cigarette, les 11 % qui restent diminuent fortement leur consommation.

À trois mois, les premiers résultats sont plus que prometteurs, la motivation pour l'arrêt du tabac reste intacte (elle s'améliore même), la qualité de vie du curiste s'améliore également tant pour la dimension physique que mentale.

L'originalité de ce suivi réside dans son suivi longitudinal à 3, 6, 9 et 12 mois. Les premiers résultats à trois mois confirment l'intérêt de la prise en charge dans le cadre de la cure de sevrage tabagique "Aériance®".

Pour ne pas être critiqués, nous avons dans une mesure conservatrice estimé que, sans information concernant les non répondants, nous les considérerions comme des échecs

du sevrage. Les résultats semblent donc modestes, mais ils représentent la fourchette basse du taux réel de succès. Ainsi à trois mois, le taux de succès est de 39 % soit près de 2 curistes sur 5 ! À six mois, le taux de succès ainsi calculé est de près de 30%.

Les prochaines évaluations permettront de proposer des résultats plus précis, avec un meilleur taux de réponse des patients interrogés.

Bibliographie

1. Guilbert P, Gautier A, Beck F. Tabagisme : estimation de la prévalence déclarée. *Baromètre Santé*. France 2004-2005.
2. Baudier F, Arene J. *Baromètre Santé*. Adulte 95/96 Vanves. C.F.E.S. 199;288 p.
3. Guilbert P, Baudier F, Gautier A. *Baromètre Santé 2000*. Méthodes. Volume 1. Vanves. C.F.E.S. 2001;142 p.
4. Conférence de consensus. Mai 2003. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandation de bonnes pratiques "Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac".
5. Clauzel I. *Ne plus fumer*. Éditions Retz. Développement personnel.
6. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
7. Lepine JP, Godchau M, Brun P, Teherani M. Utilité des échelles d'auto-évaluation de l'anxiété et de la dépression en médecine interne. *Acta Psychiatrica Belgica* 1986;86:608-15.
8. Guelfi JD. *L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie*. Éditions médicales Pierre Fabre, Paris.1996;Tome 1.
9. Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey : construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34:220-33.
10. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence : A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addictions* 1991;86:1119-27.
11. Les tests de Fagerström et HAD sont disponibles en ligne sur le site : www.nicopatch.com

**LE
CONGRÈS
DE L'ISMH**

35^e Congrès de l'International Society of Medical Hydrology & Climatology Istanbul du 6 au 10 juin 2006 C-F Roques (Toulouse)

1° Un Congrès important

- par la durée : quatre journées complètes avec salle unique,
- par la participation : 150 congressistes de près de 30 pays,
- par l'activité scientifique avec 58 lectures, 30 communications orales et 36 communications affichées.

Globalement une moitié de travaux originaux et inédits. Un niveau scientifique toujours bon, parfois élevé, voire excellent. Un congrès en tout point comparable à celui d'une quelconque discipline médicale.

2° Des thématiques très diversifiées

- état de l'art en hydrologie médicale, climatologie, thalassothérapie (3 sessions sur la base d'une approche essentiellement nationale),
- standards de qualité en balnéologie,
- médecine fondée sur la preuve en thermalisme rhumatologique (2 sessions),
- spécialisation en hydrologie médicale,
- physiologie de la balnéologie,
- balnéologie en rhumatologie (2 sessions), en dermatologie (1 session),
- cures de boissons,
- méthodologie de la recherche,
- médecine thermale en France.

3° Un congrès véritablement mondial

25 pays apportant une contribution scientifique (voir tableau ci-dessous)

- lectures : 15 pays,
- communications orales : 14 pays,
- communications affichées : 9 pays.

Un congrès très vivant (nombreux échanges : une seule salle, une seule langue). Jouent un rôle scientifique de premier plan : la Turquie, la Hongrie, l'Allemagne, l'Italie, la France, le Japon et Israël. L'Espagne, le Portugal investissent dans la qualité et la

formation. Des pays émergent : la Roumanie, les Pays-Bas. Les pays issus de l'ex-bloc de l'Est se remettent dans le concert scientifique (Pays Baltes, Bulgarie, Pologne sans activité scientifique à ce jour). L'Amérique du Sud était présente ainsi que les USA, le Canada et l'Australie.

4° La participation française

Sept lectures parmi lesquelles on retiendra :

- la *thalassothérapie en France* (le modèle français d'une thalassothérapie encore hautement médicalisée et appliquant de sévères standards de qualité) a retenu l'attention (C-F Roques) ;
- la *traitement thermal de la gonarthrose* : le public a apprécié la mise au point de R Forestier puis sa présentation du *thermalisme français* ;
- la *thermalisme pédiatrique* (P Jeambrun) a créé la surprise car il semble n'exister que dans peu de pays ;
- la *présentation de l'Afreth* (C-F Roques) a fait prendre conscience de l'effort de recherche que la France effectue dans une optique de thermalisme sanitaire ;
- les *recommandations de l'Académie nationale de médecine* (présentation C-F Roques) ont été particulièrement bien reçues en raison de leur rigueur mais aussi de leur simplicité et de leur réalisme ;
- la présentation de la *formation au thermalisme* a permis de montrer la situation difficile dans notre pays (P Jeambrun).

En conclusion

L'Ismh a donné lors de ce congrès l'image d'une société active au service d'une discipline vivante et tournée vers l'avenir. Le noyau dur actuel (germano-ungaro-turc) est à l'origine de ce retour. Il devra savoir s'élargir dans les années qui viennent.

La France bénéficie d'une image forte :

- par son rôle historique dans le thermalisme et l'Ismh ;
- la qualité des études cliniques publiées depuis quelques années et qui ont donné alors un signal fort ;
- l'initiative originale de l'Afreth ;
- le rôle de l'Académie nationale de médecine : son investissement dans le domaine du thermalisme est salué par les leaders de l'Ismh (qui ont beaucoup apprécié leur intervention au sein de l'Académie en janvier 2006) car il témoigne de l'intérêt d'une haute instance scientifique ; par ailleurs les recommandations ont séduit par leur rigueur réaliste.

Pays participant au congrès d'Istanbul et type de communications

	LECTURES	COMMUNICATIONS ORALES	COMMUNICATIONS AFFICHÉES
Afrique du Sud	0	1	0
Allemagne	6	2	1
Argentine	2	0	0
Autriche	2	0	0
Brésil	0	0	3
Cuba	0	1	1
Espagne	2	2	3
France	7	0	0
Hongrie	7	3	0
Israël	4	0	0
Italie	2	1	1
Japon	4	2	3
Kirghistan	0	1	0
Lettonie	0	1	0
Monténégro	0	1	1
Pays-Bas	3	1	0
Portugal	2	0	0
Roumanie	0	3	7
Royaume-Uni	3	0	0
Russie	2	0	0
Slovaquie	2	0	0
Tchéquie	0	2	0
Tunisie	1	0	0
Turquie	12	8	15
Ukraine	0	0	2
USA	0	2	0

Au retour d'Istanbul

Pascale Jeambrun

Ville aux trois noms, cas unique alors que ses changements de nom rythment les temps de notre histoire. C'est Byzas, grec, qui la fonda en 660 avant Jésus-Christ, puis Constantin, romain, qui en fit la seconde Rome et Mehmet II, ottoman, qui la conquiert le 29 mai 1453. La chute de l'Empire Romain d'Occident signe la fin de l'Antiquité et la naissance de l'Empire Romain d'Orient avec Constantinople ; son effondrement la fin du Moyen Âge, événement qu'elle se dispute d'ailleurs avec la découverte de l'Amérique. Grecque, romaine et chrétienne, musulmane. Carrefour géographique, historique et culturel.

Aux temps où la mer de Marmara n'était qu'un lac... Quelques mouvements sismiques en ont eu raison et c'est Io, transformée en génisse par Zeus (ou sa femme, nul ne le sait) qui traversa le Bosphore et qui lui donna son nom (de bous : vache et poros : gué en grec). Ulysse y passa aussi dit-on.

Vous savez ainsi d'où reviennent quelques Français. Le 35^e congrès de la Société internationale d'hydrologie et de climatologie médicales s'y est tenu dans le vaste musée militaire de la ville, ancienne académie où le Père des Turcs (Atatürk) fit ses classes.

Au sortir d'un tunnel, ce sont les mosquées aux deux minarets qui étonnent mais nous n'avons pas encore vu la mosquée bleue qui en compte six. Certains d'entre nous y vivront un moment magique en assistant à la prière du soir. Il faut un peu de temps pour apprivoiser cette ville. Où sommes-nous ? Côté européen ? Asiatique ? L'eau traversée ou aperçue est-elle le Bosphore, la Corne d'Or ou la mer de Marmara ? Mais nous n'avons pas le temps de nous interroger, il faut aller travailler. Après les discours inauguraux d'usage, surprise ! Un pan de l'amphithéâtre s'ouvre sur un jardin où un cocktail de bienvenue nous attend. Nous aurons une autre surprise lors d'une pause : surgit la fanfare ottomane composée des janissaires, corps d'élite de l'infanterie qui accompagnait le sultan au combat. Percussion, voix tonitruantes et riches costumes : nous en avons plein les oreilles et les yeux !

Nos hôtes invitent tous les intervenants à un dîner sur le Bosphore. Les repères géographiques commencent à se mettre en place. Nous longeons la côte européenne et admirons le palais de Dolmabahçe, longue façade de marbre blanc au ras de l'eau, qui fut la résidence impériale à partir de 1855, détrônant ainsi Topkapi, et où mourut Mustafa Kemal Atatürk le 10 novembre 1938 à 9h05 et où toutes les horloges du palais indiquent l'heure de son décès. Et puis nous nous croyons à San Francisco en passant sous le pont du Bosphore, trait d'union aérien entre Europe et Asie. Au retour, Sainte-Sagesse, la mosquée bleue et Topkapi se détachent sur le ciel étoilé mais c'est un cliché car il faisait froid et il y avait beaucoup de nuages...

Quelques-uns font l'école buissonnière pour se promener sur cette grande avenue où seul le tramway a le droit de cité et qui descend jusqu'aux eaux de la Corne d'Or. Boutiques

siglées et échoppes y alternent avec les cyber-cafés, cireurs de chaussures et consulats. C'est l'ancienne Grande rue de Péra où Agatha Christie et Pierre Loti ont déambulé. Un écrivain public est au coin d'une rue avec sa machine à écrire. Les restaurants débordent dans les rues transversales. Légumes grillés et kebab sont servis partout avec du lait fermenté mais pas de vin... Des bars s'échappe une musique disco qui se mêle à la voix des müezzins. Le mélange est étonnant et décapant comme il l'est sur les bateaux où les jeunes Istanbuliotes font la fête, le soir venu. Nous avons pris le pont de Galata, trait d'union entre les deux rives européennes, à la recherche d'un restaurant alors qu'ils étaient en dessous de nous. Ils sont en effet installés sous ses arcades au ras de l'eau. Celle-ci baigne la ville de toute part et agit comme un aimant. Les pêcheurs sont partout, et pas seulement le dimanche, tentant leur chance depuis les ponts et les rives, indifférents à la circulation alentour. Les cafés riverains sont pleins de jeunes où les hommes fument le narguilé tout en jouant au backgammon. Deux femmes voilées sont en pleine discussion. Un vendeur d'épis de maïs grillés passe. Le foot est omni présent comme dans tous les cafés du monde.

L'eau encore mais souterraine cette fois dans un "palais englouti" du VI^e siècle, citerne byzantine de 336 colonnes ayant servi de réserve d'eau à la cité. Imaginez une promenade parmi des rangées de colonnes de marbre hautes de 9 mètres, les pieds dans l'eau (il y a même des poissons), sur fond de musique classique. Lieu magique s'il en est.

Sur le chemin du restaurant pour le dîner de gala, nous voyons défiler, à travers les vitres du bus, des photos accrochées aux murs du parc de Yildiz, le long du Bosphore. Les grilles du jardin du Luxembourg ont-elles fait des émules ? Ou est-ce l'inverse ? Elles retracent la vie d'Atatürk. Nous passons aussi devant l'affiche d'une exposition Rodin. Zeki, le président du congrès, avait même commandé un feu d'artifice pour l'occasion. En fait chaque soir quelques fusées sont tirées des rives pour le plus grand plaisir de tous. Mais une pluie battante a interrompu la fête.

Pour revenir au sujet qui nous préoccupait, l'un de nous a tout de même essayé le hammam et les massages pour en sortir plein de courbatures !

Rendez-vous est pris pour Porto en 2008 et Paris en 2010.

NOTES
DE
LECTURE

LU DANS MEDLINEpar Alain FRANÇON

mots clés Balneology, Balneotherapy, Hydrotherapy, Mud Therapy, Spa-therapy ;
2^e semestre 2005 et 1^{er} semestre 2006.

L'année passée a été à nouveau particulièrement riche en publications scientifiques de qualité pour le thermalisme : de nouveaux essais cliniques randomisés (concernant notamment la gonarthrose, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite chronique juvénile ou le psoriasis) et, fait nouveau, deux méta-analyses (portant respectivement sur la lombalgie et l'effet thérapeutique des eaux riches en radon) sont venus ainsi étoffer - avec les meilleurs niveaux de preuve requis - le dossier de l'évaluation de la thérapeutique thermale. La diversité des autres champs scientifique étudiés (hydrologie expérimentale chez l'animal ou l'homme, études médico-économiques, évaluation des risques, articles de synthèse ou de mises au point) vient illustrer l'exhaustivité d'une recherche thermale internationale apparaissant chaque année de plus en plus rigoureuse et dynamique.

Rhumatologie

Essai clinique randomisé évaluant l'effet d'une eau thermale *versus* une eau du robinet dans la gonarthrose

Un essai clinique randomisé turc a évalué l'effet d'une eau thermale *versus* une eau du robinet dans l'arthrose du genou. L'étude a inclus 52 patients qui ont été répartis, après randomisation, en deux groupes : le premier recevait une balnéothérapie avec une eau thermale, le second une balnéothérapie avec une eau du robinet. Pour les deux groupes des mêmes soins de balnéothérapie d'une durée de 20 minutes étaient délivrés 5 jours sur 7 pendant deux semaines. Des exercices physiques à domicile étaient associés à la balnéothérapie. Les critères de jugement étaient l'échelle visuelle analogique (EVA) de la douleur, un score de sensibilité douloureuse, le temps de marche, la force de quadriceps, le degré de mobilité de la flexion active du genou, l'index fonctionnel de WOMAC, et, enfin, un indice de qualité de vie (Nottingham Health Profile). L'évaluation était réalisée à 2 semaines (fin du traitement) et à 12 semaines. Les résultats indiquent une amélioration intragroupe significative à 2 et 12 semaines de tous les critères de jugement dans les deux groupes (à l'exception de la force du quadriceps dans le groupe "eau du robinet"). La comparaison intergroupe montre une amélioration significativement supérieure en faveur du groupe "eau thermale" pour les paramètres suivants : EVA de la douleur, score de sensibilité douloureuse et paramètres évaluant les dimensions douloureuses de l'indice du Nottingham Health Profil. Les résultats de cet essai randomisé, dont nous ne disposons ici que du résumé, suggèrent un effet antalgique potentiel lié aux seules propriétés chimique d'une eau minérale thermale. L'importance d'une telle conclusion implique que soit analysée avec une particulière rigueur la méthodologie – et

notamment les conditions de double insu - de cet essai afin de s'assurer de l'absence totale de biais.

Yurtkuran Z, Yurtkuran M, Alp A, Nasircilar A, Bingol U, Altan L, Sarpdere G
"Balneotherapy and tap water therapy in the treatment of knee osteoarthritis" *Rheumatol Int*
2006 Jul 11

Essai clinique randomisé comparant l'effet de la balnéothérapie associée à des exercices physiques versus des exercices seuls dans la spondylarthrite ankylosante

Un essai clinique randomisé turc a évalué l'effet de la balnéothérapie en eau thermale chez 60 patients souffrant d'une spondylarthrite ankylosante répondant aux critères diagnostiques modifiés de New York. Pour être inclus les patients devaient avoir par ailleurs une douleur comprise entre 4 et 7 sur une échelle visuelle analogique (EVA) dont le maximum était 10 ainsi qu'un avis global personnel de la sévérité de leur atteinte supérieur ou égal à 2 sur une échelle totale de 5. Les patients ont été répartis par randomisation en deux groupes de 30 patients. Le premier groupe recevait en externe une balnéothérapie en eau thermale à 39°C de 30 minutes par jour pendant 3 semaines alors que le second groupe ne recevait aucune balnéothérapie. Les sujets des deux groupes effectuaient un programme d'exercice physique de 30 minutes pendant les 3 semaines correspondant à la période allouée au traitement balnéothérapique puis poursuivaient ce programme pendant les 24 semaines suivantes. Les patients étaient autorisés à suivre leur traitement médicamenteux antérieur mais il leur était demandé de ne pas en modifier la posologie et de ne pas avoir recours à des médicaments supplémentaires pendant toute la durée de l'essai. Les critères d'évaluation, recueillis avec en insu par le médecin évaluateur en début d'essai, à 3 semaines et à 24 semaines étaient : la douleur diurne et nocturne, la raideur matinale, l'avis global du patient, l'avis global de lu médecin évaluateur, l'indice d'activité de la spondylarthrite de Bath (BASDAI), les indices fonctionnels de Bath (BASFI) et de Dougados (DFI), l'ampliation thoracique, le test de Shober, la distance doigt-sol, la distance occiput-mur et l'indice de qualité de vie de Nottingham (NHP). Les sorties d'étude ont été au nombre de 2 dans le groupe "balnéothérapie + exercice physique" et de 4 dans le groupe "exercice physique seul". La comparaison statistique intergroupe des 54 patients "completers" montre à 3 semaines une amélioration significativement supérieure par rapport aux contrôles des patients traités par balnéothérapie pour les paramètres suivants : indice d'activité BASDAI, indice de qualité de vie NHP, avis global du patient, avis global du médecin évaluateur et distance occiput-mur. A 24 semaines une amélioration intergroupe significativement supérieure en faveur du groupe "balnéothérapie + exercice physique" n'était notée que pour l'avis global du patient et l'indice de Shober. La conclusion des auteurs est que les effets bénéfiques d'une balnéothérapie reçue en complément des exercices physiques se manifestent essentiellement à court terme. L'absence de calcul préalable du nombre de patients à inclure pour assurer une puissance statistique minimale à l'étude ainsi

que l'absence d'analyse en "intention de traiter" nous apparaissent comme les limites de cet essai.

Altan L, Bingol U, Aslan M, Yurtkuran M "The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis" *Scand J Rheumatol* 2006;35:283-289

Essai clinique randomisé comparant l'hydrothérapie et la physiothérapie conventionnelle dans le traitement de la fibromyalgie

Un essai clinique randomisé brésilien a comparé chez 50 femmes souffrant de fibromyalgie les effets respectifs de 3 semaines de traitement par hydrothérapie délivrée en piscine *versus* une physiothérapie à sec comprenant exercices aérobiques, thermothérapie par infrarouges et relaxation. Les critères de jugement étaient la qualité de vie (questionnaire SF36) et le sommeil (temps total de sommeil et temps total de sieste, évalués sur une période de trois semaines avant et après le traitement), les troubles du sommeil à type d'insomnie étant très fréquents chez les patients fibromyalgiques. L'évaluation était réalisée en insu par des médecins évaluateurs. Les résultats indiquent une qualité de vie améliorée de façon significative dans les deux groupes sans différence statistique entre les deux groupes. Le temps total de sommeil est allongé significativement dans les deux groupes alors que le temps de sieste est diminué. La comparaison intergroupe met en évidence que l'allongement de la durée de sommeil total est significativement supérieur pour le groupe hydrothérapie. Les principales limites de cet essai apparaissent être la faible taille de l'échantillon et l'absence de suivi à moyen et long terme.

Vitorino DF, Carvalho LB, Prado GF "Hydrotherapy and conventional physiotherapy improve total sleep time and quality of life of fibromyalgia patients: randomized clinical trial" *Sleep Med* 2006;7(3):293-6

Essai randomisé médico-économique évaluant le rapport coût/utilité d'un traitement combinant hydrothérapie et physiothérapie à sec *versus* physiothérapie à sec seule dans l'arthrite juvénile chronique idiopathique de l'enfant

Une équipe anglaise a réalisé dans l'arthrite juvénile chronique idiopathique une étude médico-économique coût / utilité comparant l'effet d'un traitement combinant hydrothérapie et physiothérapie à sec *versus* une physiothérapie à sec isolé. L'essai a été conduit à partir de trois centres de soins. Le protocole initial prévoyait l'inclusion de 200 enfants âgés de 4 à 19 ans souffrant d'une arthrite idiopathique évoluant depuis plus de 3 mois, avec au moins une articulation inflammée et sans modification récente de traitement. Les enfants étaient randomisés dans les deux bras suivants : 100 enfants recevant une physiothérapie à sec isolée *versus* 100 enfants recevant la combinaison d'un traitement hydrothérapique (en 16 séances d'1 heure délivrées sur 2 semaines) suivi d'un traitement physiothérapique de 2 mois. La réponse au traitement, évaluée deux mois après la fin de l'intervention thérapeutique, était définie d'une part par une diminution d'au moins 30% de 3 des 6 critères de jugements majeurs déterminés,

d'autre part par l'absence d'augmentation de plus de 30% de ces mêmes critères. L'évaluation économique, effectuée sur une période de 6 mois, portait sur le recours aux soins suivants : soins médicaux hospitaliers et externes, consultations médicales, examens complémentaires, consommation médicamenteuse et autres interventions thérapeutiques. Un critère de qualité de vie (EQ-5D) était mesuré au début d'étude puis 2 et 6 mois après l'intervention. Il était ensuite utilisé pour calculer le nombre d'années de vie ajustée à la qualité de vie (QALYs). Les critères secondaires d'évaluation, recueillis également à 2 et 6 mois, étaient la douleur, la force musculaire isométrique, la satisfaction des patients ainsi que des paramètres de tolérance cardio-vasculaire. Seuls 78 enfants ont pu en définitive être recrutés et recevoir le traitement. Deux mois après l'intervention 47% des enfants du groupe combinant "physiothérapie à sec + hydrothérapie" et 61% des enfants du groupe "physiothérapie à sec isolée" étaient améliorés contre respectivement 11 et 5% d'aggravés. Il n'était pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes en terme de coût économique et de QALYs bien que le traitement combiné ait en moyenne un coût et un QALYs légèrement inférieurs. Tous les critères de jugements indiquaient une amélioration dans les deux groupes. Le traitement combiné montrait toutefois une amélioration supérieure pour les critères physiques de l'indice de qualité de vie et les paramètres cardio-vasculaires. La conclusion des auteurs est que cet essai suggère un effet bénéfique aussi bien du traitement combiné "hydrothérapie + physiothérapie à sec" que du traitement "physiothérapie à sec isolée" dans l'arthrite idiopathique juvénile, sans qu'il soit observé par ailleurs d'exacerbation de la maladie. La petite taille de l'échantillon, inférieur au nombre de patients calculé initialement dans le protocole, entraîne toutefois un manque de puissance qui empêche de mettre en évidence une différence statistiquement significative en faveur d'un des deux traitements.

Epps H, Ginnely L, Utley M, Southwood T, Gallivan S, Sculpher M, Woo P "Is hydrotherapy cost-effective ? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis" *Health Technol Assess* 2005;9(39):1-76

Méta-analyse des essais cliniques randomisés évaluant l'effet du thermalisme et de la balnéothérapie dans le traitement de la lombalgie

Avec l'essai clinique randomisé la méta-analyse constitue le niveau de preuve scientifique le plus élevé fourni dans l'évaluation de l'efficacité d'une thérapeutique. La méta-analyse agrège en une seule analyse statistique les résultats de plusieurs essais cliniques et permet ainsi, en réunissant un plus grand nombre de patients, d'obtenir une puissance statistique supérieure pour conclure. Après recherche bibliographique exhaustive les auteurs ont colligé cinq essais cliniques randomisés évaluant l'effet dans la lombalgie commune soit de la balnéothérapie (définie comme une thérapeutique utilisant les bains d'eau minérale), soit de la cure thermale (définie ici comme une thérapeutique utilisant les bains d'eau minérale en association à d'autres

interventions physiothérapeutiques). Les essais cliniques retenus sont ceux de Konrad (1992) et de Yurtkuran (1997) pour la balnéothérapie et ceux des universitaires de l'équipe nancéenne de Boulangé (1994, 1995 et 1998) pour la cure thermale. Le nombre total de patients étudiés est égal à 680. Le paramètre clinique commun analysé a été l'échelle visuelle analogique (EVA) de la douleur, cotée de 0 à 100 mm. Les résultats indiquent une amélioration significativement supérieure pour les patients traités par cure thermale en comparaison aux patients des groupes contrôles qui se trouvaient en fait tous en liste d'attente de cure. L'amélioration moyenne de l'EVA de la douleur était de 26,6 mm supérieure aux témoins. De façon identique les résultats montrent une amélioration significativement supérieure pour les patients traités par balnéothérapie par rapport à ceux des groupes témoins traités par exercice physique ou AINS seuls. Ici l'amélioration moyenne de l'EVA de la douleur était de 18,8 mm supérieure aux témoins. Les auteurs concluent que, bien qu'ils soient limités en nombre, les essais cliniques randomisés constituent des preuves encourageantes en faveur de l'efficacité de la balnéothérapie et des cures thermales dans le traitement de la lombalgie commune.

Pittler MH, Karagulle MZ, Karagulle M, Ernst E. "Spa therapy and balneotherapy for treating low back pain: meta-analysis of randomized trials" *Rheumatology* 2006;(7):880-4

Effet thérapeutique du radon: en rhumatologie : méta-analyse portant sur 5 essais cliniques randomisés

Une seconde méta-analyse, portant cette fois sur la radonothérapie, a été réalisée par l'équipe autrichienne d'A. Falkenbach. Après recherche bibliographique 5 essais cliniques randomisés comparant les effets cliniques de la radonothérapie à ceux d'autres interventions thérapeutiques en pathologie rhumatologique ont pu être inclus : trois essais évaluaient l'effet des bains d'eau riche en radon dans la cervicalgie (Pratzel 1993), l'arthrose du rachis et des grosses articulations (Pratzel, 1999) ou la polyarthrite rhumatoïde (Franke 2000) ; deux essais évaluaient l'effet de la simple exposition à l'air riche en radon dans des galeries souterraines dans la spondylarthrite (Lind-Albrecht 1994, Van Tubergen 2001). Le nombre total de patients étudiés par la méta-analyse était égal à 338 patients. Le critère de jugement commun analysé était la réduction de la douleur. Les résultats de la méta-analyse montrent que si il n'existe pas de différence entre groupes traités par radonothérapie et groupes contrôles immédiatement après le traitement ($p=0,13$) une différence significative s'observe en revanche en faveur des groupes "radonothérapie" 3 mois ($p=0,02$) et, davantage, 6 mois ($p=0,002$) après la fin des traitements. La conclusion des auteurs est que ces essais suggèrent un effet bénéfique retard de la radonothérapie sur la douleur, observé dans des pathologies rhumatologiques aussi différentes que l'arthrose, la cervicalgie, la spondylarthrite ou la polyarthrite rhumatoïde.

Falkenbach A, Kovacs J, Franke A, Jorgens K, Ammer K "Radon therapy for the treatment of rheumatic diseases-review and meta-analysis of controlled clinical trials" *Rheumatol Int* 2005;(3):205-10

Etude rétrospective sur l'effet sur la douleur et la tolérance cardio-respiratoire d'un traitement thermal et physique dans plusieurs maladies chroniques

Une étude rétrospective turque a cherché à évaluer chez 472 patients l'effet antalgique (douleur mesurée par EVA) et la tolérance cardio-respiratoire (fréquence cardiaque, pression artérielle et fréquence respiratoire) d'un traitement thermal et physique (balnéothérapie, massages, électrothérapie, repos) reçu dans la station thermale de TUTAV. Les pathologies traitées étaient principalement l'arthrose (58,8% des patients, les tendinopathies (4,6%), la fibromyalgie (1,9%), les discopathies rachidiennes (30%), les complications de fracture (2,9%) et certaines pathologies neurologiques (lésions neurologiques périphériques, accidents vasculaires cérébraux) (4,8%). Le nombre de jours de traitement – entre 10 à 21 jours pour une moyenne de 13,5 jours – variait selon le type de pathologie prise en charge. Les résultats indiquent qu'en fin de cure la douleur est améliorée de façon significative pour l'ensemble des patients ($p < 0,05$). L'amélioration la plus significative ($p < 0,01$) est observée chez les patients souffrant de coxarthrose, gonarthrose, tendinites et fibromyalgie. Les paramètres de surveillance cardiaque (fréquence cardiaque, pression artérielle systolique et diastolique) sont par ailleurs significativement améliorés. L'intérêt de cette étude d'observation est qu'elle porte sur un échantillon de curistes réels. Son importante limite est le caractère rétrospectif, source de biais potentiels importants qui ne permet d'allouer qu'un faible niveau de preuve scientifique à ce travail.

Cimbiz A, Bayazit V, Hallaceli H, Cavlak U "The effect of combined therapy (spa and physical therapy) on pain in various chronic diseases *Complement Ther Med* 2005;13(4):244-50

Effet d'un traitement combiné associant exposition souterraine au radon, thermothérapie et exercices physiques dans la spondylarthrite. Etude comparative non randomisée.

Afin de mieux comprendre le mécanisme d'action du traitement par exposition souterraine au radon délivré dans les mines de Gasteiner Heilstollen (Badgastein, Autriche) pour les patients souffrant de spondylarthrite, des chercheurs ont évalué les variations du taux de cytokine anti-inflammatoire TGF- β 1 lors de ce traitement. L'étude a porté sur 83 patients souffrant de spondylarthrite et traités à Badgastein pour 3 ou 4 semaines. Le traitement complet a associé exposition à de petites doses de radon dans une mine, thermothérapie hyperthermique et exercices physiques. Ces 83 patients ont été comparés à deux autres groupes témoins : d'une part 10 patients souffrant de spondylarthrite et recevant un traitement conventionnel sans radon, d'autre part 10 patients lombalgiques. Les résultats montrent une élévation significative des taux de cytokine TGF- β 1 totale et active chez les patients exposés au radon. Les patients cliniquement répondeurs (soit 46 patients ayant une diminution de la

douleur matinale) avaient une élévation du TGF- β 1 en moyenne 17 fois supérieure à leur taux initial alors que cette élévation n'était en moyenne de 7 fois supérieure pour les patients non cliniquement répondeurs (soit 37 patients). Il n'était observé aucune modification chez les témoins spondylarthritiques et qu'une élévation modérée moyenne de 1,5 fois le taux de TGF- β 1 chez les témoins lombalgiques. Les auteurs concluent que l'exposition au radon dans les mines de Balagstein associée à une thérapie hyperthermique et des exercices physiques augmente de façon significative le taux de cytokine TGF- β 1 circulant chez les patients souffrant de spondylarthrite. La corrélation entre l'élévation du taux de TGF- β 1 et l'amélioration clinique observée chez les patients suggère un rôle particulier joué par cette cytokine anti-inflammatoire dans la réponse aux traitements.

Shehata M, Schwarzmeier JD, Hilgarth M, Demirtas D, Richter D, Hubmann R, Boeck P, Leiner G, Falkenbach A "Effect of combined spa-therapy on circulating TGF-beta1 levels in patients with ankylosing spondylitis Wien Klin Wochenschr 2006;118(9-10):266-272

“Propension à payer” pour un traitement thermal des patients souffrant de spondylarthrite ankylosante

La “propension à payer” est une mesure qui a pour objectif de préciser quelle contribution financière personnelle un individu est prêt à consentir pour avoir une amélioration de son état de santé avec un traitement donné. Elle peut être interprétée comme une évaluation de la préférence personnelle d'un patient pour un traitement. L'équipe hollandaise de Maastricht a ainsi cherché à évaluer les “propensions à payer” respectives pour une cure thermale ou pour un séjour en service de rééducation hospitalière chez 120 patients souffrant de spondylarthrite recrutés lors d'un essai clinique thermal randomisé comparant “cure thermale + exercices physiques” *versus* “exercice physique à domicile” (cet essai a été préalablement rapporté dans la rubrique bibliographique de l'édition 2003 de la Presse Thermale et Climatologique). Un questionnaire leur était remis avant, en fin et 40 semaines après le traitement. Ce questionnaire évaluait la contribution financière personnelle à laquelle le patient était prêt à consentir en payant par carte de crédit étaient proposées pour les trois propositions suivantes : 1°) une amélioration de un niveau de douleur et de raideur (sur une échelle totale de 4 niveaux) pendant un an pour un séjour de 3 semaines dans un service de rééducation hospitalier locale ; 2°) une amélioration de un niveau de douleur et de raideur pendant un an pour un séjour de 3 semaines dans une station thermale ; 3°) une amélioration de deux niveaux de douleur et de raideur pendant un an pour un séjour de 3 semaines dans une station thermale. Les résultats indiquent que 34% des patients étaient prêts à payer davantage, pour un même effet clinique attendu, dans une station thermale que dans un service hospitalier de rééducation. Pour le traitement en station thermale 43% étaient encore prêts à payer davantage si l'amélioration attendue de la douleur était plus forte (amélioration de deux niveaux de douleur à la place d'un niveau). Alors que 21% des patients étaient prêts à payer plus de 450 € pour une amélioration d'un niveau de douleur et raideur après séjour

en service hospitalier de rééducation, respectivement 37 et 56% d'entre eux étaient prêts à déboursier la même somme pour une amélioration de un et deux niveaux après séjour en station thermale. L'analyse statistique indique qu'il n'existe aucune différence statistique pour la propension à payer lorsque l'on considère le sexe, le niveau de revenu mensuel, l'intensité de la douleur, la qualité de vie, l'appartenance à l'un ou l'autre des groupes évalués, la période de début ou de fin d'essai, voire la réponse clinique aux traitements évalués. Les auteurs concluent que l'environnement moins médicalisé des cures thermales par rapport à un service de rééducation hospitalière est probablement la raison majeure d'une propension à payer supérieure pour un résultat clinique identique. L'absence de lien entre la propension à payer et les revenus des patients est toutefois pour eux une surprise. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence en raison d'un certain nombre de biais: notamment biais lié au paiement par carte de crédit, manque de puissance lié au faible nombre de patients, biais de sélection lié au recrutement de patients volontaires participant à un essai clinique thermal où ils seront déjà prêts à payer pour un séjour en cure thermale (biais de sélection).

Boonen A., Severens JL, van Tubergen A, Landewé R, Bonsel G, van der Heijde D, van der Linden S "Willingness of patients with ankylosing spondylitis to pay for inpatient treatment is influenced by the treatment environment and expectations of improvement" *Ann reum Dis* 2005;64:1650-1652

Opinion des experts du groupe ASAS sur la physiothérapie et les cures thermals dans la spondylarthrite ankylosante

Une étude a tenté d'évaluer l'opinion du groupe des experts internationaux de l'ASAS (ASsessment of Ankylosing Spondylitis) sur la place de la physiothérapie – le thermalisme faisant ici partie des traitements définis comme physiothérapiques aux côtés des exercices physiques et d'autres traitements physiques - dans la prise en charge thérapeutique de la spondylarthrite ankylosante (SA). L'évaluation a été effectuée à l'aide d'un questionnaire comprenant 28 items et adressé par e-mail à 71 experts internationaux membres du groupe. Les répondeurs au questionnaire ont été au nombre de 53 (soit 73% des experts). Un consensus quasi-unanime se dégagait (86 à 92%) en faveur de l'efficacité générale de la physiothérapie pour les patients présentant des atteintes axiales ou périphériques de SA. Un haut niveau de preuve (revue Cochrane ou publication d'au moins un essai randomisé clinique) concernant l'efficacité de la physiothérapie était considérée comme établi par 33% des experts alors que 43% estimaient le contraire et que 24% ne se prononçaient pas. La thérapie thermique prise isolément était considérée comme susceptible de réduire le recours aux AINS, les consultations chez le médecin et les arrêts de travail pour 39% des répondeurs au questionnaire alors que 26% avaient une opinion opposée et que 35% ne se prononçaient pas. Les auteurs concluent que les experts internationaux de l'ASAS ont une opinion favorable sur l'efficacité de la physiothérapie, incluant l'exercice en groupe et les cures thermales, quelque soit la durée de la maladie et la

topographie axiale ou périphérique des atteintes articulaires de la SA. La perception du niveau de preuve scientifique publiée est en revanche peu satisfaisante.

Mihai B, van der Linden S, de Bie R, Stucki G. "Experts'beliefs on physiotherapy for patients with ankylosing spondylitis and assessment of their knowledge on published evidence in the field. Results of a questionnaire among international ASAS members" *Eura medicophys* 2005;41(2):149-53

Revue Cochrane sur les interventions physiothérapeutiques (dont le thermalisme) dans la spondylarthrite ankylosante

Les conclusions de la "revue Cochrane" sur les interventions physiothérapeutiques (dont la thérapie thermique) présentée dans cette même rubrique l'an dernier – mais qui n'était alors accessible que sur internet - ont fait l'objet d'une publication dans la revue "Journal of Rheumatology". La quantification de l'effet évalué est précisé. Les auteurs concluent à un effet modéré de la cure thermique sur la douleur (bénéfice absolu de 0,9 cm sur l'échelle analogique, soit un pourcentage de différence relative de 19%), la capacité fonctionnelle (bénéfice absolu de 1,3 cm, pourcentage de différence relative de 24 %) et l'avis global du patient (bénéfice absolu 1,3 cm, pourcentage de différence relative 27%).

Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB "The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis" *J Rheumatol* 2005;32(10):1899-906

Effet d'une boue thermique soufrée isolée ou en association avec la chondroïtine sulfate dans l'arthrose expérimentale de la souris

La souris C57 Black 6N développe spontanément une maladie arthrosique. Elle constitue ainsi un modèle animal expérimental très intéressant pour l'étude des mécanismes d'action des différents traitements de l'arthrose. Une équipe italienne a évalué sur 40 souris C57 Black 6N l'efficacité de la boue soufrée, bicarbonatée et alcaline de la station de Rosapepe délivrée seule ou en combinaison avec la chondroïtine sulfate. Les souris ont été divisées en quatre groupes égaux de 10 souris : le groupe A, groupe contrôle, recevait des applications d'eau distillée et des injections de NaCl ; le groupe B était traité par des applications de boue à 40°C d'une durée de 15 minutes par jour pendant 12 jours ; le groupe C recevait de la chondroïtine sulfate par voie orale pendant 12 jours ; enfin le groupe D était traité par l'association des traitements boue et chondroïtine sulfate pendant 12 jours. Au bout de 30 jours les souris étaient sacrifiées. L'évaluation portait sur des paramètres radiologiques, histomorphologiques, histochimiques ainsi que sur la concentration sérique de NO, considérée comme marqueur d'une réaction pro-inflammatoire. Les résultats – en prenant en compte tant les paramètres radiologiques ou histologiques que la concentration sérique de NO - montrent, par ordre dégressif d'efficacité, une moindre progression de la maladie arthrosique dans les groupes "boue + chondroïtine sulfate" (comparaison intergroupe significative avec le groupe contrôle $p < 0,01$) puis "chondroïtine sulfate seule" ($p < 0,05$), puis "boue seule" (amélioration non statistiquement

significative) et enfin “groupe contrôle”. . Les auteurs concluent que la boue de Rosapepe en association avec la prise de chondroïtine sulfate est susceptible de potentialiser l’efficacité thérapeutique de cette dernière et, qu’à ce titre, elle mériterait de figurer dans la stratégie de prise en charge thérapeutique de l’arthrose. Les deux principales réserves que nous pouvons exprimer vis-à-vis de cette conclusion sont d’une part qu’il est toujours très difficile de transposer au modèle humain les conclusions d’un travail expérimental réalisé sur un modèle animal, d’autre part que la place et l’efficacité de la chondroïtine sulfate dans le traitement de l’arthrose font à ce jour encore trop largement débat pour considérer unanimement cette dernière comme un traitement de référence.

Caraglia M, beninati S, Giuberti G, D’Alessandro AM, Lentini A, Abbruzzese A, Bove G, Landolfi F, Rossil F, Lampa E, Costantino M “Alternative therapy of earth elements increases the chondroprotective effects of chondroitin sulphate in mice” *Exp Mol Med* 2005;37(5):476-81

Effet de l’application de boue sur les enzymes métalloprotéases impliquées dans maladie arthrosique

L’équipe italienne de S. Bellometti a évalué chez l’homme l’effet de l’application de boue sur le taux sérique des métalloprotéases (MMPs) impliquées dans la destruction cartilagineuse observée dans l’arthrose ainsi que sur le taux sérique des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases (TIMPs) qui contrôlent l’activité de ces mêmes MMPs. L’essai a inclus 80 patients arthrosiques qui ont été répartis dans les trois groupes suivants : groupe “A” composé de 30 patients contrôles sans traitement par bain de boue ; groupe “B” formé de 28 patients traités par 5 à 10 séances de bains de boue ; groupe “C” enfin constitué par 22 patients traités par plus de 10 séances de boue. Des dosages des taux sériques des MMP -1, -2, -3, -8 et -9 et des TIMP -1 et -2 ont été effectués chez tous les patients. Les résultats indiquent une diminution significative de la concentration sérique en MMP-3 – enzyme jouant un rôle particulièrement important dans la dégradation cartilagineuse – chez les patients des groupes “B” et “C” traités par boue par rapport aux patients contrôles du groupe “A”. En revanche les taux sériques étaient augmentés de façon significative pour les groupes recevant la boue pour les MMP-8 (comparaison entre les groupes “C” et “A”) et MPP-9 (comparaison entre les groupes “B” et “A”) sans qu’il existe une corrélation avec le taux sérique de TIMPs. L’une des explications avancée par les auteurs est que ces enzymes sont requis dans le turnover et la dégradation préalable nécessaire au processus de réparation finale de la matrice cartilagineuse. Leur conclusion est que le traitement par boue seule n’est pas capable d’influencer l’activité métabolique du chondrocyte dans les phases avancées de l’arthrose mais qu’en revanche il pourrait être utilisé de façon synergique et séquentielle en association avec les traitements pharmacologiques.

Bellometti S., Richelmi P., Tassoni T., Berte F. “Production of matrix metalloproteinases and their inhibitors in osteoarthritic patients undergoing mud bath therapy” *Int J Clin Pharmacol Res* 2005;25(2):77-94

Thermalisme et rhumatologie : synthèses et mises au point

Deux excellentes publications de synthèse et mises au point ayant trait aux définitions, mécanismes d'action et évaluations des effets de la balnéothérapie et de la thérapeutique thermale en rhumatologie ont attiré notre attention. Elles sont co-signées par les principales signatures de la recherche thermale internationale.

Bender T, Karagulle Z, Balint GP, Gutenbrunner C, Balint PV, Sukenik S "Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management" *Rheumatol Int* 2005;25(3):220-4
Lange U, Muller-Ladner U, Schmidt KL "Balneotherapy in rheumatic diseases. An overview of novel and known aspects" *Rheumatol Int* 2005 Jul;12:1-3

Dermatologie

Essai clinique randomisé comparant l'effet d'une boue thermale à celui de traitements médicamenteux usuels dans le psoriasis

Des auteurs napolitains ont cherché à évaluer l'effet de la boue thermale de la station italienne de Castellammare chez 30 sujets souffrant de psoriasis. Les patients ont été randomisés en deux groupes : les patients du premier groupe étaient traités pendant 12 jours par des traitements médicamenteux habituels utilisés dans le psoriasis alors que ceux du deuxième groupe recevaient pendant 12 jours des bains de boue mêlée à l'eau thermale chloro-sulfuro-bicarbonatée des Thermes de Stabia à Castellammare. Les deux critères de jugement retenus étaient le prurit et l'index PASI (Psoriasis And Severity Index). L'évaluation réalisée en fin de traitement montre une diminution significative dans les deux groupes ($p < 0,05$) de la symptomatologie prurigineuse et de l'index PASI. La conclusion des auteurs est que le traitement par la boue thermale de Castellammare est aussi efficace que les médicaments anti-psoriasiques usuels pour améliorer les critères de jugements ici évalués. A notre sens une telle conclusion n'est recevable qu'une fois réunies les deux conditions suivantes: avoir effectué une comparaison intergroupe et s'être assuré de l'absence d'un éventuel manque de puissance statistique lié à un nombre insuffisant de patients inclus dans l'étude.

Costantino M, Lampa E "Psoriasis and mud-bath therapy: clinical-experimental study" *Clin Ter* 2005;156(4):145-9

Evaluation clinique "avant-après" de l'effet de la climatothérapie en région de Mer Morte dans le psoriasis vulgaris

Une équipe israélienne de Beer-Sheva a évalué l'effet de la climatothérapie dans la région de la Mer Morte chez 70 patients présentant un psoriasis vulgaris. Les critères de jugement étaient le score PASI et un score d'évaluation spécifique nommé le Beer Sheva Psoriasis Severity Score (BPSS). Le score BPSS était composé de huit items renseignés par le médecin et huit items renseignés par le patient. L'évaluation "avant-après" indique une réduction de 72% du score PASI et une diminution de 57% du

score BPSS. Le score PASI est corrélé significativement au score BPSS aussi bien avant traitement ($r=0,59$, $p<0,001$) qu'après traitement ($r=0,53$, $p<0,001$). Le score de BPSS est apparu pour les médecins évaluateurs comme plus court et plus convivial à remplir que le score PASI. Les auteurs concluent que la climatothérapie en région de Mer Morte est susceptible d'être un traitement efficace pour les patients souffrant de psoriasis. L'absence de comparaison à un groupe contrôle randomisé limite toutefois la portée de cette conclusion.

Cohen AD, Van-Dijk D, Naggan L, Vardy DA "Effectiveness of climatotherapy at the Dead Sea for psoriasis vulgaris : a community-oriented study introducing the "Beer Sheva Psoriasis Severity Score"*J Dermatolog Treat* 2005;16(5-6):308-13

Etude expérimentale sur l'effet de l'eau de Comano sur des kératinocytes de lésions psoriasiques chez l'homme

Une étude expérimentale italienne a cherché à évaluer l'effet de l'eau hypotonique de la station italienne de Comano sur l'expression et la sécrétion des protéine isoformes VEGF-A à partir de cultures de kératinocytes lésionnels humains issus de biopsies effectuées chez 9 patients porteurs de psoriasiques. Les manifestations psoriasiques cutanées apparaissent comme dépendantes de l'angiogénèse et la protéine VEGF-A est un médiateur de l'angiogénèse. Les kératinocytes psoriasiques ont été mis pendant 11 jours au contact de l'eau thermale de Comano ainsi qu'à celui d'une eau dé-ionisée. Les résultats indiquent que l'eau de Comano exerce un effet réducteur sur l'expression et la sécrétion de VEGF-A sur les kératinocytes psoriasiques. Cet effet réduirait l'angiogénèse, la perméabilisation vasculaire et le chemiotactisme médiés par le VGF-A. Selon les auteurs, il pourrait expliquer en partie l'action clinique bénéfique de l'eau thermale de Comano sur les manifestations psoriasiques.

Chiarini A, Dal Pra I, Pacchiana R, Menapace L, Zumiani G, Zanoni M, Armato U "Comano's (Trentino) thermal water interferes with the expression and secretion of vascular endothelial growth factor-A protein isoforms by cultured human psoriatic keratinocytes: a potential mechanism of its anti-psoriatic action *Int J Mol Med* 2006;18(1):17-25

Recherche fondamentale

Effets des bains thermaux sur les marqueurs salivaires de stress

Une équipe japonaise de l'université d'Osaka a cherché à évaluer l'effet de bains thermaux sur la concentration salivaire de cortisol et de chromagrine A (CgA), tous deux considérés comme des marqueurs du stress. Des échantillons de salive ont été collectés avant, immédiatement et 30 minutes après un bain thermal chez 12 hommes sains. Le taux de cortisol salivaire diminuait après bain thermal, cette tendance étant plus prononcée chez les individus ayant un haut niveau de stress. Il était observé chez les sujets à haut niveau de stress une baisse du taux de CgA salivaire après le bain thermal alors qu'inversement ce taux augmentait chez les sujets à bas niveau de

stress. Les auteurs concluent que ces résultats suggèrent un effet modéré des bains thermaux sur la réduction du stress.

Toda M, Morimoto K, Nagasawa S, Kitamura K "Change in salivary physiological stress markers by spa therapy" *Biomed Res* 2006 (1): 11-4

Pathologie du travail du personnel de soins d'hydrothérapie

Évaluation des risques de maladie dermatologique pour le personnel de soins d'hydrothérapie travaillant en piscine

Une étude israélienne a cherché à évaluer les risques de pathologie dermatologique pour le personnel de soins d'hydrothérapie travaillant en piscine. A partir d'une liste initiale de 400 "hydrothérapeutes" en stage de formation continue 248 ont pu être joints et finalement 190 d'entre eux ont répondu aux questionnaires de l'enquête. Les données ont été recueillies par téléphone ou par mail : 44,4% des hydrothérapeutes ont rapporté une maladie de la peau apparue pour la première fois après exposition au travail en piscine. Les symptômes les plus fréquents étaient un prurit et un érythème siégeant principalement sur les extrémités et le tronc. L'analyse en régression logistique indique qu'un temps d'exposition élevé dans l'eau des piscines ainsi qu'un terrain tabagique étaient associés de façon indépendante avec la survenue d'une maladie dermatologique, suggérant ainsi une relation de type "effet dose". La conclusion des auteurs est que la dermatite de contact devrait être reconnue comme une maladie professionnelle pour le personnel de soins d'hydrothérapie travaillant en piscine. La limite méthodologique de cette étude est son caractère purement rétrospectif à partir d'auto questionnaires.

Lazarov A, Nevo K, Pardo A, Froom P "Self reported skin disease in hydrotherapists working in swimming pools" *Contact Dermatitis*, 2005;53(6):327-31

Gynécologie

Réadaptation en station thermale des patientes opérées d'un cancer du sein. Etude prospective.

Une équipe autrichienne a évalué l'effet d'un programme de réadaptation incluant des soins thermaux chez des patientes suivies pour cancer du sein. L'étude, conduite de façon prospective, a porté sur 149 femmes, âgées de 32 à 82 ans et ayant subi une chirurgie de cancer du sein 3 à 72 mois auparavant. Les paramètres évalués étaient la qualité de vie (EORTC QLQ-C30), les plaintes physiques (douleur, fatigue, nausées) et le bien-être mental (anxiété, dépression). Ils étaient mesurés 2 semaines avant, à la fin et 6 mois après le programme de réadaptation. Un marqueur tumoral du cancer du sein (CA 15-3) était dosé au début et en fin de traitement ainsi qu'après 6 mois de suivi. Toutes les patientes ont reçu un programme de réadaptation

individuelle de 3 semaines dans la station de Bad Tatzmannsdorf incluant drainage lymphatique manuel, exercices à sec ou en piscine, massages, aide psychologique, relaxation, bains carbogazeux et applications de boue thermale. Les résultats indiquent en fin de programme une amélioration significative de la qualité de vie, des plaintes physiques et du bien-être mental avec un effet taille moyen de 0,49 (pour mémoire l'effet taille est considéré comme modéré s'il est compris entre 0,5 et 0,8 et important s'il est supérieur à 0,8). Après 6 mois de suivi l'effet taille moyen était de 0,31, l'amélioration la plus importante étant alors retrouvée pour les plaintes physiques. Le taux de marqueur tumoral CA 15-3 diminuait significativement lors du suivi. Les patientes les plus âgées, non obèses, avec un important lymphoedème ou celles présentant un profil positif de "coping" (capacité à adhérer au programme de prise en charge) avaient la plus grande amélioration. Contrairement à une idée parfois reçue l'utilisation de boue hyperthermique n'a pas été suivie d'une élévation du taux de CA 15-3 et donc de réactivation du cancer. Les auteurs concluent qu'un programme de soins incluant des traitements thermaux est susceptible de présenter un apport thérapeutique intéressant dans la prise en charge de réadaptation des femmes ayant été traitées chirurgicalement pour un cancer du sein. Ces résultats doivent bien entendu être confirmés par ceux d'un essai clinique randomisé avec groupe contrôle.

Strauss-Blasche G., Gnad E., Ekmekcioglu C., Hladshik B., Marktl W. "Combined inpatient rehabilitation and spa therapy for breast cancer patients: effects on quality of life and CA 15-3" *Cancer Nurse* 2005;28(5):390-398

Risques infectieux et thermalisme

Décontamination en *Legionella pneumophila* d'un établissement thermal dédié au traitement des voies respiratoires

Une étude sur l'efficacité d'un traitement de décontamination en *Legionella pneumophila* (*LP*) dans un établissement thermal traitant les pathologies de voies respiratoires. a été réalisée à la suite d'un cas de légionellose contractée par un curiste. Cet établissement utilise une eau sulfurée délivrée par aérosol et irrigation nasale. La concentration en légionelles était égale à 400 000 cfu/L dans le circuit de recirculation interne d'eau thermale et entre 3 300 à 1 800 000 cfu/L dans les nébulisateurs et irrigateurs nasaux. Les sérotypes retrouvés étaient pour 12% des *LP* séro groupe 1 et pour 88% des *LP* séro groupe 5. Un premier traitement par dioxyde de chlore et acide peracétique a permis l'éradication des *LP* dans le circuit de recirculation mais non dans les appareillages de distribution finale (nébulisateurs, irrigateurs nasaux) de l'eau thermale. Après avoir restructuré les installations de distribution d'eau thermale et avoir appliqué un protocole de choc thermique (traitement hyperthermique à 70-75°C pendant 3 heures, 2 nuits par semaine, suivi d'un traitement thermique à 30°C dans les installations + vapeur surchauffée à une pression de 1 atmosphère introduite

pendant 1 heures, 3 fois par semaine) dans les appareils de nébulisation, l'éradication de la contamination en *LP* n'a été obtenue que 12 mois plus tard.

Leoni E, Saccheti R, Zanetti F, Legnani PP "Control of Legionella pneumophila Contamination in a respiratory hydrotherapy system with sulphurous spa water" *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(7):716-21

**ACTES
DE LA
SOCIÉTÉ**

ACTES DE LA SOCIÉTÉ

Docteur Romain FORESTIER
Secrétaire général

SÉANCE DU 19 NOVEMBRE 2005

Elle s'est déroulée dans la ville thermale de Lons-le-Saunier, lieu d'exercice de notre présidente, Pascale Jeambrun qui en a assuré l'organisation.

La matinée a commencé par le **discours du président sortant, le Professeur Michel Boulangé.**

Chers confrères, chers amis,
C'est avec un grand plaisir que je suis conduit à vous accueillir à Lons-le-Saunier pour cette réunion décentralisée et jurassienne de notre Société. J'effectue aussi cette agréable démarche au nom de Pascale Jeambrun, qui a organisé ce rassemblement en des terres qui lui sont familières, et à laquelle j'aurai l'honneur de transmettre dans quelques minutes les charges de la présidence de la Société française d'hydrologie et de climatologie médicales.

Je me plais à remarquer que les deux mandatures qui vont se succéder ont chacune leur originalité : bien qu'ayant voilà deux ans été amené à consulter les archives et à m'intéresser à l'histoire de notre institution, sans que cette démarche ait eu la prétention d'être exhaustive, je puis affirmer qu'au moins durant les dernières décennies aucun universitaire, ni aucune femme médecin n'avait été amenée à exercer cette fonction. Nous sommes donc, malgré son âge, une Société qui évolue et n'hésite pas à rompre avec ses traditions.

Notre organe d'expression, la *Presse thermale et climatique*, est heureusement prise en charge par une équipe qui en assure la rédaction et en prépare l'édition, équipe à laquelle je me dois de rendre un particulier hommage. Nos travaux y sont fidèlement publiés avec, en fin de volume, les comptes-rendus de nos séances. Je

me contenterai donc en jetant un regard sur un récent passé de rappeler quelques événements marquants de la vie de notre Société.

Les fastes de la célébration de notre cent cinquantième s'étant déroulés à Aix-les-Bains en mars 2003, la publication des interventions illustrant cet événement a été réalisée la même année par la *Presse thermale et climatique*. Une diffusion complémentaire en a été assurée en 2004 par le *Guide du Thermalisme*, édité par le groupe "Impact Médecine", qui a eu le mérite de l'illustrer par les images et documents historiques qui n'avaient pu trouver place dans notre revue de présentation plus austère.

Le déroulement régulier de nos trois réunions annuelles nous a permis d'affirmer, avec une grande régularité de présentation des travaux ressortissant à cette thématique, en particulier par nos confrères aixois, de l'importance de l'appréciation du Service médical rendu grâce à des études conduites selon les règles de la médecine factuelle. C'est parallèlement à cette démarche scientifique que s'est mise en place, le 17 novembre 2004, l'Association française pour la Recherche thermale, afin d'assurer l'organisation et le financement de nouvelles études indispensables à l'affirmation de l'efficacité des cures et à la poursuite du thermalisme social. Notre Société n'est malheureusement qu'indirectement associée à cette nécessaire et nouvelle structure conjointement initiée par la Fédération thermale et climatique française, l'Association des maires thermaux et le Conseil national des exploitants thermaux.

Il faut dire que la représentation tant nationale qu'internationale des activités thermales est multiple et complexe, conduisant notre Société, son bureau et son président à une multiplicité de déplacements et de rencontres. Durant ces deux années, nombreuses ont été les manifestations ayant nécessairement mobilisé les uns et les autres. À ne citer que mes seules participations à divers événements, ce sont en France les stations de ma propre région, mais aussi Dax et son Institut, Briançon et son Centre de recherches climatiques, Aix ou La Bourboule, lieux de stage ou de découverte pour les étudiants

dont j'ai la charge, qui m'ont accueilli. Ce serait sans compter les nombreux déplacements parisiens avec en particulier des réunions à l'Académie nationale de médecine dont la commission spécialisée nous a fort courtoisement invité à partager les travaux.

Une participation et un rapprochement utiles avec nos amis ingénieurs et techniciens thermaux, confrontés aux mêmes problèmes d'application d'un excessif principe de précaution dans le fonctionnement des établissements dont ils ont la charge, s'est traduit voilà quelques heures à Divonne par une présence participative à la réunion annuelle de leur association française, l'Afth, alors même que nous avions assisté, il y a peu en Italie du Nord, au Congrès de la Sith qui constitue la structure fédérative internationale de ces intervenants thermaux. Je n'aurais garde également d'omettre une participation récente, aux côtés du président de la Fédération thermale et climatique française, à la réunion annuelle de la Femtec en Tunisie, non plus que plusieurs réunions consacrées à la thalassothérapie, tant à Agadir que sur la côte toscane, mais je ne saurais me plaindre de ces derniers séjours...

Mon insistance à ne pas omettre dans nos préoccupations la climatothérapie m'a conduit, après le remarquable rapport présenté à Aix par le Professeur Besancenot sur l'histoire de la climatologie biologique et médicale en France depuis 1850, à solliciter notre collègue afin d'organiser dans sa ville de Dijon une séance décentralisée : un sujet d'actualité en accentuait l'intérêt, celui de la canicule après l'épisode dramatique de l'été 2003. Une tradition était ainsi reprise, régulièrement confiée au regretté Professeur Robert Grandpierre. Ce dernier, durant de nombreuses années, devait ouvrir notre champ de réflexion aux climats et aux environnements extrêmes, ses fonctions de direction et de recherche au sein de l'Armée de l'Air et des organismes français ou internationaux voués à l'exploration spatiale l'ayant conduit à s'impliquer dans ces domaines d'avant-garde.

C'est certainement sous l'influence de ce

maître que j'ai été amené à introduire la réunion dijonnaise par un exposé sur la climatothérapie en tant que médecine environnementale. Ce concept, que je serai amené à étendre, lors d'une présentation dans la suite de cette journée, à l'ensemble du thermo-climatisme, m'a été inspiré par mes maîtres physiologistes. Ceux-ci m'ont en effet enseigné que la plupart de nos systèmes régulateurs se trouvent mis en jeu à la suite de stimulations, perceptibles ou non, provenant de notre environnement immédiat, et les fluctuations thermiques ou de gravité, si évidentes lors des soins thermaux, en constituent d'indiscutables exemples.

Conduire la présidence de notre Société m'a donc permis de joindre souvent l'utile à l'agréable, en associant réflexions et travail scientifique à des séjours dans des cadres environnementaux agréables. Je me dois en terminant mon propos de remercier toute l'équipe du bureau, secrétaires et trésoriers en particulier, qui ont facilité ma tâche, et aussi une vice-présidente qui a multiplié les initiatives et à qui je vais avec sérénité confier les rênes de notre association. Sa carrière médicale et thermale, son rôle d'animation du Centre d'études sur la thérapeutique, le thermalisme et l'enfant, l'ampleur de sa culture et son éclectisme qui l'ont conduite à s'impliquer dans une recherche ethnologique sur les populations amérindiennes, ses fonctions précédentes au sein du bureau de la Société l'ont parfaitement préparée à sa nouvelle mission.

Je lui transmets donc cette présidence en toute confiance, et avec beaucoup d'espoir dans l'avenir de notre Société.

Le Dr Pascale Jeambrun a ensuite prononcé son discours d'investiture :

"Messieurs", telle a été longtemps l'adresse faite par nos présidents aux membres de notre société, et ceci bien après, je peux vous l'assurer, que Mademoiselle Peillon, de Bagnoles-de-l'Orne, ait intégré la Société en 1929 ! Vous avez mis du temps à élire une femme, vous allez peut-être le regretter ... Merci donc d'avoir osé élire une femme à la plus haute

charge. C'est bien une charge, en effet, ardue certes, mais qui est passionnante et qui représente un challenge pour tous les présidents, quel que soit leur sexe !

Le temps des hommages. Mon premier contact avec la Société a été le 30^e congrès de la Société internationale d'hydrologie et de climatologie médicales en novembre 1986 à Vittel-Contrexéville et Nancy organisé par son président, j'ai nommé le professeur Boulangé et dont il est maintenant président d'honneur. Ce n'est que récemment que j'ai découvert votre jardin secret, je veux parler de votre passion pour les orchidées lorsque vous avez été l'un des organisateurs, à Nancy, d'une exposition de ces plantes étranges et merveilleuses en hommage à Émile Gallé. Nombre d'entre nous ont pu, aussi, apprécier votre sens de l'organisation lors d'une journée provinciale à Nancy en mars 1999 avec visite, bien sûr, du jardin botanique. Je sais que je peux compter sur vous pour me guider dans les arcanes internationales du thermalisme (la preuve en est un appel de Tunisie le 11 novembre !). Vous êtes notre père à tous et le bureau sait qu'il peut compter sur vous, votre expérience nous est précieuse. Je voudrais souligner aussi que vous êtes le seul professeur de faculté à avoir maintenu ces petits Voyages d'études médicales pour les étudiants en capacité d'hydrologie, V.E.M. qui ont fait la gloire du thermalisme français au début du siècle dernier. Merci à vous.

Si je suis là aujourd'hui devant vous, c'est grâce à Monique Fourot-Bauzon que vous connaissez tous. Elle fut pour moi l'alpha et l'oméga en matière de thermalisme ; cette place de première femme présidente aurait dû être occupée par elle car je ne connais personne qui s'est dévouée corps et âme à cette discipline comme elle. Non, je me trompe, il y a aussi son beau-frère, cela ne sort pas de la famille ! Elle m'a entraînée, avec sa fougue et sa passion habituelles, dans la défense du thermalisme pédiatrique avec le Centre d'étude sur la thérapeutique, le thermalisme et l'enfant. Merci Monique.

Le temps de la réflexion et il est temps de me souvenir que je suis anthropologue et d'avoir un regard éloigné sur notre pratique. Il n'y a pas de travaux sur les représentations de la maladie, sur les différents niveaux de sa réalité vécue et sur les diverses façons de les aborder qui sont propres à la crénothérapie. Faut-il toujours s'en tenir aux seules appréciations biomédicales ? ou purement comptables ? Nous savons que les faits biologiques sont incontournables mais les faits sociaux également. On peut rappeler qu'une vérité biologique n'est pas nécessairement une vérité médicale car la maladie est vécue, représentée et la représentation doit être, elle aussi, soignée. Ne doit-on pas placer le patient au centre de nos préoccupations ? Analyser différemment ce que le thermalisme peut lui apporter, à lui et à la société ? Le thermalisme est une médecine douce dit-on, ne pourrait-on pas parler d'une médecine de la personne plutôt ? Pourquoi les patients ont-ils recours à la crénothérapie ? Nous nous sommes très peu interrogés sur les motivations de nos patients. Je pense que les malades qui choisissent le thermalisme le font car ils refusent cette médecine de l'organe et qu'ils ont le sentiment d'une prise en charge qui les respecte davantage. Il y a un refus de la médecine allopathique et de sa technicité.

Nous devrions nous appuyer davantage sur la particularité, la chance devrais-je dire plutôt, que nos patients sont présents pendant 3 semaines. On retrouve là la règle des trois unités de temps, de lieu et d'action où le patient prend le temps de penser à lui, de comprendre sa maladie, d'en parler, où il a un contact permanent avec le personnel soignant et où il peut dialoguer avec d'autres patients porteurs de la même maladie. Ceci est particulièrement vrai pour la pédiatrie en général et l'énurésie en particulier avec une dédramatisation certaine de la maladie. Vous savez tout cela mais pas nos confrères prescripteurs. La rencontre patient/soignant y est unique. Nous devons valoriser notre thérapeutique, ne pas en avoir honte à l'heure où appliquer le terme de médecine au thermalisme est une usurpation pour un

inspecteur des finances et ceci exprimé sur une chaîne publique de télévision.

Ne pourrions-nous pas profiter de ce “temps” à disposition pour agir en partenariat avec l’Institut national contre le cancer et mettre en place un dépistage ? Je pense que c’est une idée à creuser. Par ailleurs, les orientations de gestion du risque adoptées en juin 2005 par l’Assurance-maladie présentent “la prévention et l’information de l’assuré” comme un des cinq domaines d’actions privilégiés pour les années à venir. Dans ce cadre, il est mis l’accent sur le développement “des programmes personnalisés de prévention”, dans lesquels les professionnels de santé seront amenés à jouer un rôle incontournable. La priorité sera donnée au développement d’actions de prévention ciblées en fonction des facteurs de risque du patient et aux consultations de prévention qui pourraient être rémunérées. Nous devons absolument nous inscrire dans cette dynamique.

Le temps de la réflexion à propos de notre vénérable Société. Elle ne représente qu’un tiers des médecins exerçant en station thermale. C’est trop peu. Et beaucoup moins en comptant ceux qui sont à jour de leur cotisation...

Nous avons plusieurs problèmes (parmi d’autres) :

- Il y a de moins en moins de médecins qui choisissent notre exercice, et surtout de moins en moins de spécialistes. Les étudiants en capacité d’hydrologie se font de plus en plus rares à tel point que les universités jumellent leurs cours comme Clermont-Ferrand et Grenoble, certaines songeant même à arrêter.

- Nous sommes dépendants de notre matière première, l’eau, qui est aux mains des établissements thermaux ; mais pas plus que nos confrères vis-à-vis des firmes pharmaceutiques. J’ai été très étonnée d’apprendre par notre forum sur le net que ce sont ces mêmes établissements qui fournissent les ordonnances. Et vous voulez que les établissements thermaux nous respectent ! Je ne comprends pas. La bataille fut rude lors de l’établissement du

Guide des bonnes pratiques thermales et là, je salue la constance, le travail du Syndicat des médecins thermaux et de son président Michel Palmer.

- Nous avons un problème de reconnaissance de notre Société savante au sein de la profession. À regarder les statuts de l’Association française pour la recherche thermale, c’est la Fédération thermale et climatique française qui en tient lieu. Je me suis insurgée contre ce fait, sentie frustrée pour notre Société mais, à la réflexion, cela nous permet de garder notre indépendance vis-à-vis des choix des bailleurs de fonds et de porter un regard critique sur la sélection des protocoles de recherche. Nous avons tout de même un représentant au sein du conseil d’administration de l’Afreth qui l’est au titre de la Société et de la Fédération. J’aimerais un peu plus de transparence et croyez-moi, je me battrais.

Le temps de l’action enfin. Comment retrouver la passion de nos prédécesseurs pour leur station quand ils étaient curieux des effets des eaux sur leurs patients ?

Le fondateur de notre Société, Max Durand-Fardel, installé à Vichy en 1848, avait une obsession = définir les indications de nos eaux, et pour cela, étant donnée une maladie, connaître l’eau minérale qui lui convenait le mieux. À cet égard, la lecture des *Annales* est édifiante, celles-ci sont remplies d’observations cliniques rigoureuses faites par nos prédécesseurs. Tout y est noté, annoté avec force détails. C’est leur travail quotidiennement consigné qui a permis de bâtir les indications de nos hydro-poles. Le crénothérapeute n’hésitait pas à se prendre lui-même comme cobaye, pardon comme sujet d’expérience comme on disait en 1900, en ingérant “ses” eaux, en faisant la chimiâtrie de ses urines et en étudiant les effets. Ah ! ce n’est pas une étude en double aveugle et comment juger de l’effet placebo, je vous le demande ! Mais on pouvait être assuré que nos valétudinaires étaient examinés sous toutes les coutures.

Que j’aimerais que nos membres travaillent

tous dans ce sens ! Les motiver doit être une de nos prochaines priorités. Il faut continuer à travailler à la spécialisation clinique basée sur l'expérience et l'observation comme l'ont fait nos pairs, surtout que certains Européens songent à prendre la France comme modèle sur ce plan-là.

Je suis heureuse de vous annoncer la création des *Journées d'hydrologie* à partir de 2006. Comme le réalisent plusieurs spécialités, il s'agit pour nous d'en faire un rendez-vous incontournable pour les médecins thermaux. Nous avons pensé à les placer pendant les Thermalies, sur deux jours, moment où nombre de médecins sont à Paris pour représenter leur station. Nos trois réunions annuelles n'étaient plus tenables sauf à rester une joyeuse amicale ! Je voudrais intéresser, motiver tous nos confrères, qu'ils se sentent concernés par ce qui arrive à notre profession. Ceci n'empêchera pas une journée provinciale de temps en temps.

Ces premières journées auront lieu les 26 et 27 janvier 2006 et elles débiteront par une séance solennelle (terme cher à Madame Girault) à l'Académie nationale de médecine le 26 janvier. La matinée sera consacrée à la recherche avec la présentation des travaux retenus par l'Afreth et un représentant de la Cnam. L'après-midi nous nous tournerons hors de nos frontières avec des orateurs européens. La deuxième journée aura lieu porte Maillot avec notre assemblée générale rituelle, les communications scientifiques habituelles ainsi qu'une réunion de formation médicale continue. Il faut que ces journées d'hydrologie puissent être incluses dans la FMC. Nous nous y employons. Cela sera l'occasion de faire du prosélytisme auprès de nos confrères.

Autre innovation, la création de commissions car le bureau ne peut tout faire et nous espérons ainsi faire participer le maximum de confrères à nos travaux. Nous allons essayer en tout cas !

La liste n'en est pas exhaustive et nous en reparlerons cet après-midi :

- la définition du forfait thermal,

- les actions d'éducation à la santé en milieu thermal, avec insertion dans les comités régionaux de l'organisation sanitaire,

- les boues thermales,

- les pratiques thermales complémentaires,

- l'évaluation des pratiques professionnelles qui est devenue une obligation pour tous.

Il faut nous mettre au travail, mais avec Jean-Baptiste, Bernard, Romain, Alain, Denis, Pierre-Louis, Jacques, Anne-Marie et Michel, je suis tranquille et je sais que je peux compter sur eux tous.

Une dernière réflexion : de toute façon, je pense que le thermalisme reste dans l'offre de soins remboursés (0,3% la part du thermalisme dans le budget de la Sécurité sociale) uniquement grâce au lobby politique mais continuons à nous battre .

Présentations scientifiques

- La qualité microbiologique des boues thermales de Dax a été exposée par Céline Ohayon, de l'Institut du thermalisme (Bordeaux/Dax). Elle nous a montré les méthodes de préparation, le contenu naturel et son évolution au cours de l'utilisation thérapeutique. Elle a ensuite montré les différents travaux expérimentaux permettant d'étudier cette évolution ainsi que les différents moyens utilisés pour la maîtriser. Elle a enfin constaté l'absence de publication sur les infections provoquées par les boues et l'absence de méthode organisée pour les recueillir. Elle s'est ainsi interrogée sur l'opportunité d'une évolution réglementaire permettant le contrôle de la qualité sanitaire dont la fréquence et les modalités restent à définir.

- La troisième partie de la méthodologie des essais cliniques a été présentée par Romain Forestier du Centre de recherche rhumatologique et thermal d'Aix-les-Bains. Il a abordé la méthode de mesure des effets, les modalités d'analyse statistique, la façon de rédiger la discussion et les conclusions et l'influence des conflits d'intérêts sur la recherche médicale.

- La matinée s'est terminée par un débat contradictoire sur la preuve en médecine thermique.

Alain Françon a présenté les arguments en faveur de l'épidémiologie causale et Romain Forestier ceux en faveur des essais randomisés. Il en est ressorti que ces méthodes étaient complémentaires. Même si l'essai randomisé semble irremplaçable pour démontrer l'effet d'une thérapeutique il souffre de limitations incontournables, surtout dans l'évaluation d'un traitement physique comme le thermalisme. L'épidémiologie causale est, quant à elle, incontournable pour déceler les effets indésirables et reste utile pour mesurer l'effet réel d'une thérapeutique comme le thermalisme.

L'après-midi a débuté par un exposé de Michel Boulangé sur les médecines environnementales.

- Alain Françon, du Centre de recherche rhumatologique et thermal d'Aix-les-Bains a fait une revue d'actualité bibliographique internationale.

- La SFH a ensuite abordé le problème des commissions de la Société d'hydrologie voulues par notre nouvelle présidente, Pascale Jeambrun. Ces commissions sont au nombre de 4 : définition du forfait thermal, action d'éducation à la santé en milieu thermal, les boues, les pratiques thermales complémentaires.

Le programme accompagnant a permis de visiter le matin le théâtre classé monument historique, l'Hôtel-Dieu et son "apothicairerie", la rue du Commerce avec ses arcades. Après un déjeuner commun pris sur place, l'après-midi était consacré à la visite (avec un architecte) de la Saline royale d'Arc-et-Senans, exemple unique d'architecture industrielle du XVIII^e construite par l'inspecteur général des Salines Claude-Nicolas Ledoux. Y était extrait le sel à partir des sources de Salins-les-Bains. Quelques-uns ont pu se détendre aux Thermes Lédonia et chacun de nous est reparti avec une serviette Valvital. Nous remercions Madame Pommier, la directrice, pour son chaleureux accueil.

Présents : A Authier, C Authier, H Fournau, H Desfours, AM Baqué-Gensac, JB Chareyras, Mme Chareyras, G Husson, M Boulangé, Mme

Boulangé, P Jeambrun, C Ohayon, A Françon, R Forestier, M Palmer, JM Rigaux, A Allary, C Althoffer, J Tomas, Mme Thomas, M Lacroix, F Poirault, JC Servillat, D Hours, C Juvanon, M Fourot-Bauzon, H Fourot, C Barthélémy, C Corne.

Excusés : C Nguyen Ba, R Capoduro, D Guerrero, A Monroche, C Autran, JJ Dubost, C Hérisson, G Ebrard, B Graber-Duvernay, Timbal, Robin de Morhéry, P Monnet, R Fabry, Canelas, M Casta.

JOURNÉE DU 26 JANVIER 2006

Il s'agissait d'inaugurer les *Journées d'hydrologie* dont la première journée s'est déroulée dans le cadre très solennel de l'Académie nationale de médecine, dans la salle de ses séances plénières.

Un mot de notre présidente pour débiter :

Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs, Tout d'abord merci au Président et au Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine d'avoir permis cette séance solennelle de la Société française d'hydrologie et de climatologie médicales pour l'inauguration de ses journées d'hydrologie. Cette inauguration ne pouvait se dérouler sous de meilleurs auspices.

Souhaitons à ces journées longue vie et succès.

Les eaux minérales sont inscrites sur le fronton de cette salle. Tout un symbole ! Symbole de ce que représentait les eaux minérales au XIX^e mais je veux y voir surtout un signe du renouveau de la crénothérapie et des liens que la commission XI – climatisme, thermalisme, eaux minérales – et la Société d'hydrologie peuvent tisser. Car nous devons travailler ensemble à la reconnaissance de notre discipline qui est encore et toujours attaquée, voire vilipendée. L'hydrologie est une science qui doit ses lettres de noblesse à l'Académie et nous comptons sur vous, les sages de la médecine, pour nous aider à faire comprendre que l'objectif thérapeutique est différent de l'ob-

jectif pharmacologique. La crénothérapie est une thérapeutique de la personne comme je l'ai dit à Lons-le-Saunier, le Pr Roques a parlé d'une médecine globale et humaniste. C'est ce concept que nous devons valoriser. Notre spécialité est en marge des modèles scientifiques dominants, elle n'entre pas tout à fait dans le cadre de l'orthodoxie médicale, mais elle a su se plier à l'évaluation thérapeutique comme vous pourrez le constater au cours de cette journée.

Cette première demi-journée est donc consacrée à la recherche en médecine thermale ; nous voulions montrer (démontrer) à nos organismes de tutelle que les médecins thermaux travaillent mais le représentant de la Cnamts, après avoir accepté d'être présent, s'est trouvé d'autres obligations... et j'en suis désolée, croyez-le bien. Comme l'HAS qui s'est désistée hier soir... Sommes-nous des pestiférés ? On pourrait le croire. Ces instances nous demandent des "preuves" de l'efficacité du thermalisme et au moment où l'on fait état de nos travaux, ils ne sont pas là...

Les différents travaux présentés ce matin vous démontreront pourtant que le service médical rendu n'est pas un vain mot quand il est appliqué à la crénothérapie. Il en sera de même cet après-midi avec la présentation de travaux européens.

Le Professeur Claude Boudène, président de la commission XI, nous a accueilli par quelques mots de bienvenue.

Paysage de la recherche thermale

- *Les domaines où le thermalisme a été évalué : la rhumatologie* où Alain Françon a résumé l'ensemble des travaux publiés jusqu'à présent en ajoutant les dernières références disponibles à celles qui avaient été présentées lors du cent cinquantième de la SFH en 2003.
- *Les autres domaines* présentés par Bernard Graber-Duvernay qui a remplacé, au pied levé, le Pr Patrick Carpentier.
- *Les travaux retenus en 2005 par l'Association française pour la recherche thermale* ont été présentés par leurs différents concepteurs.

- Évaluation de l'effet d'une cure thermale dans l'otite sérumuqueuse récidivante de l'enfant par Geneviève Durrieu, du service de pharmacologie de Toulouse dirigé par le Pr Jean-Louis Montastruc. Il s'agit d'une étude clinique, prospective, comparative, en ouvert, avec tirage au sort, en groupes parallèles (cure immédiate versus cure différée) concernant 160 patients.

La discussion, méthodologique, a surtout porté sur les modalités du recrutement des enfants qui sera réalisé par les ORL de la région. Les méthodes de mesure seront des critères intermédiaires de tympanométrie et d'audiométrie. La méthode avec cure différée pose à la fois un problème éthique et un problème de biais. Certains auditeurs ont également souligné la rigueur des critères d'inclusion qui pourrait entraîner des difficultés de recrutement.

- Évaluation des effets du traitement thermal sur la gonarthrose par un essai clinique randomisé, traitement thermal versus poursuite du traitement habituel par Romain Forestier (Aix-les-Bains) et Hugues Desfours (Balaruc). Il s'agira d'un essai multicentrique qui essayera de recruter 200 patients sur Aix-les-Bains, 200 patients sur Balaruc et 100 sur Dax.

La discussion a porté sur la nécessité de prendre en compte le poids des patients, ce qui, à tort, n'était pas prévu au protocole ; sur les problèmes éthiques potentiels que pourra poser la méthode de randomisation de Zelen. En fait cette méthode qui repose sur une randomisation du consentement est une alternative à la méthode cure immédiate-cure différée qui est la méthode de référence actuelle. Elle permet de ne pas informer les patients d'un groupe, de l'existence d'un autre groupe de traitement. L'autre traitement est proposé aux patients quand parfois ils refusent celui qui leur a été attribué par la randomisation. Il est indispensable de réaliser une analyse en intention de traiter dans cette structure d'étude pour analyser les patients dans le groupe où ils ont été randomisés, même s'ils ont reçu l'autre traitement.

- Évaluation de l'efficacité de la cure thermale dans la prévention du syndrome post-thrombotique après thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, proposition d'un essai thérapeutique randomisé par François Poirault. Le recrutement en sera national à partir d'un réseau de médecins vasculaires créé préalablement et qui a déjà participé à d'autres essais thérapeutiques. Il est prévu de recruter 300 patients par groupe. Cette étude bénéficie du soutien logistique et intellectuel du Centre d'investigation clinique de Grenoble, très expérimenté en matière d'essais thérapeutiques, ce qui est un gage de réussite de l'étude.

Là encore, la discussion a tourné autour des problèmes éthique et méthodologique que pose la randomisation entre cure immédiate et cure différée. Le problème éthique est accessoire dans la mesure où les patients sont adultes et qu'on leur propose néanmoins un soin thermal en fin d'étude. Le problème méthodologique reste entier.

- Étude randomisée dans l'insuffisance veineuse chronique sévère avec cure différée à un an par Bernadette Satger et Patrick Carpentier, équipe grenobloise. La méthode est celle d'une cure immédiate-cure différée. Le résultat est jugé par une méthode de chromamétrie et des échelles de qualité de vie, de douleur, avec une évaluation médico-économique.

• *Effets de la carbothérapie percutanée chez l'artériopathe de stade II de Leriche et Fontaine*, étude randomisée en double insu, ceci présenté par Régine Fabry et Pascal Monnet de l'Institut de recherche cardio-vasculaire de Royat.

• *Critères d'acceptation par l'Académie nationale de médecine d'une nouvelle orientation thérapeutique en crénothérapie*. Travaux de la commission XI menés sous la direction de Patrice Queneau et Claude Boudène avec la collaboration de Bernard Graber-Duvernay.

Par ailleurs, l'Académie a émis le souhait que la Société tienne un registre regroupant l'ensemble des travaux réalisés ou entrepris et quel que soit leur résultat. En fait, ce registre a déjà

été réalisé par la Fédération thermale et climatique française grâce au travail de bibliographie d'Alain Françon. Par ailleurs, un registre des essais rhumatologiques est mis à jour régulièrement sur le site du centre de recherche rhumatologique et thermal d'Aix-les-Bains (www.semaine-de-rhumatologie.org).

Le thermalisme et l'Europe

La deuxième partie de la journée a rassemblé des spécialistes européens de l'hydrologie et de la balnéologie.

• Le Professeur Pedro Cantista, président de la Société portugaise de médecine physique et de réhabilitation, vice-président de la Société portugaise d'hydrologie et de climatologie, a apporté de nombreux arguments montrant l'importance de mettre en place des normes de qualité en Europe pour les produits et les soins thermaux ainsi que sur la formation des professionnels, notamment des médecins. C'est ce qu'il défend au sein de l'Union européenne des médecins spécialistes avec la création d'un comité d'hydrologie dans cette instance.

• Le Professeur Christian-François Roques, président de l'Institut du thermalisme, a repris le concept de créno-réadaptation qu'il défend depuis des années. Il a montré comment le thermalisme et la réadaptation pouvaient se compléter, en ajoutant, cette fois le grand intérêt de développer des activités d'éducation en milieu thermal.

• Nous avons eu ensuite le remarquable exposé du Professeur Simona Belometti sur les nombreuses expérimentations des boues qu'elle a menées dans son laboratoire de l'université de Padoue. De nombreuses stations italiennes sont situées à proximité de cette plus vieille université d'Italie et en particulier la station d'Abano Terme.

• Nous avons ensuite écouté le Professeur Zeki Karagülle, de l'université d'Istanbul, président de la Société d'hydrologie de Turquie, vice-président de la Société internationale d'hydrologie et de climatologie médicales : "est-ce que la balnéothérapie et la cure thermale sont des

traitements efficaces ?” avec une revue de la littérature internationale. Ce travail a été publié dans une revue en langue allemande.

• La journée s’est terminée sur une présentation du Professeur Tamás Bender, de Budapest, président de la Société d’hydrologie de Hongrie et président de la Société internationale d’hydrologie et de climatologie médicales avec une revue systématique de la littérature sur le traitement thermal des lombalgies chroniques.

À notre présidente de conclure :

Nous avons été très heureux d’accueillir nos confrères européens et je les remercie vivement d’avoir bien voulu participer à notre première journée inaugurale.

Une réflexion : il me semble que ce n’est pas une attitude scientifique que de rejeter une expérience millénaire simplement parce qu’il n’existe pas de théorie toute prête pour expliquer tout ce qui se passe au cours d’une cure thermale. Science sans expérience n’est que ruine du thermalisme. Or la science rejoint l’expérience comme nous le prouvent les travaux de cette journée.

À vous écouter aujourd’hui, j’ai constaté qu’il y avait un problème de sémantique : on parle de balnéothérapie, d’hydrothérapie, de crénothérapie, de spa médecine. Mais l’Ismh en est consciente puisqu’un glossaire est à l’ordre du jour. Il nous faut effectivement trouver un langage commun.

Nous nous retrouverons tous au congrès de l’Ismh à Istanbul, du 6 au 10 juin 2006. Nous avons beaucoup à apprendre de cette instance et nous devons nous unir pour défendre le thermalisme médical.

Merci à tous et à demain !

JOURNÉE DU 27 JANVIER 2006

Elle s’est tenue porte Maillot, dans le cadre des Thermalies

Assemblée Générale Ordinaire

9 H 00 à 10 H 00

RAPPORT MORAL POUR L’ANNÉE 2005

Dr Romain FORESTIER, Secrétaire général

Chers Confrères, chers Amis,

L’année 2005 a été riche en événements.

Défense des pratiques complémentaires thermales

La Société a participé à la constitution du dossier des Pratiques médicales complémentaires avec les médecins thermaux des stations concernées. Elle a donné des conseils sur la constitution des dossiers pour présentation à l’HAS. En effet, la Cnam a souhaité que l’HAS évalue les Pratiques médicales complémentaires, avec comme but, la disparition des lettres-clés de ces pratiques pour les différentes spécialités.

La séance du 12 janvier 2005

Elle a débuté par l’élection du Conseil d’administration avec formation du nouveau bureau.

• Elle s’est déroulée avec un exposé de Pascale Jeambrun sur une étude épidémiologique menée à Lons-le-Saunier qui a montré l’amélioration de l’énurésie chez les enfants.

• Puis Bernard Graber-Duvernay a développé les résultats d’une étude à Brides-les-Bains dans le traitement de la surcharge pondérale avec comparaison dans la littérature.

• Également a été présenté par Romain Forestier un travail sur l’évaluation du traitement médical de la gonarthrose.

• Jean-Baptiste Chareyras a rendu compte des études réalisées dans sa station dans les maladies de l’appareil digestif.

• Jean Thomas nous a exposé les relations entre les troubles orthopédiques et les anomalies occlusales dentaires à Vittel.

La séance du 16 mars 2005

Elle s’est tenue dans le cadre du Médec en association avec l’Afreth.

• Mr Rettig et le Pr Roques nous ont parlé des modalités de financement et des objectifs de cette association.

- L'éducation à la santé en milieu thermal a fait l'objet de la présentation d'un travail par Emmanuel Coudeyre de l'équipe de Montpellier, il s'agit d'un magnifique essai randomisé dont on peut lire la présentation dans le numéro 2005 de la Presse thermale.

- Puis exposé passionnant d'Anne-Marie Baqué-Gensac sur les méthodes pédagogiques avec une grosse iconographie documentaire.

- Michel Duprat de Capvern a développé l'intérêt de l'éducation nutritionnelle en milieu thermal.

- Michel Boulangé a présenté un travail de Monique Fourot-Bauzon sur l'éducation thérapeutique de l'enfant asthmatique.

Séance du 20 novembre 2005

En novembre Pascale Jeambrun nous a accueilli à Lons-le-Saunier ce qui nous a permis de découvrir l'architecture de cette belle ville et les spécialités régionales.

- La séance de la Société a été introduite par le discours du Président sortant Michel Boulangé et le discours d'investiture de Pascale Jeambrun.

- Céline Ohayon de l'Institut du thermalisme à Dax a fait une communication sur les qualités microbiologiques des boues thermales.

- Romain Forestier a continué son exposé commencé lors de séances précédentes sur la méthodologie des Essais cliniques et sur les bons protocoles à réaliser dans le thermalisme.

- Ceci a été suivi d'un débat contradictoire avec Alain Françon entre épidémiologie causale et essai randomisé.

- Alain Françon nous a présenté une revue de la littérature ayant trait au thermalisme.

- Lors de cette séance, Pascale Jeambrun a constitué des commissions afin de travailler sur les sujets prioritaires pour la pratique des médecins thermaux : définition du forfait thermal, éducation à la santé en milieu thermal et pratiques thermales complémentaires.

Le rapport moral est adopté à l'unanimité.

RAPPORT FINANCIER ANNÉE 2005

Dr Denis HOURS, Trésorier

Produits	Euros
Cotisations 2004	80,00
Cotisations 2005	2 740,35
Abonnements 2004	46,00
Abonnements 2005	1 432,82
Subventions et dons	500,00
Aides à la publication	14 000,00
Réunions	0,00
Congrès Lons	1 015,00
Virement interne	0,00
<i>TOTAL</i>	<i>19 814,17</i>

Charges	
Services extérieurs	92,79
Frais de secrétariat	1 418,89
Voyage/réception	663,24
Congrès Lons	1 670,30
Imprimerie	6 122,02
Réunions	606,70
Remboursement	192,00
<i>TOTAL</i>	<i>10 765,94</i>

Situation financière

01/01/2005		31/12/2005
6 982,72 €	Compte courant	16 030,95 €
49 414,94 €	Portefeuille	50 203,70 €
56 397,66 €	Total	66 234,65 €

Le rapport financier est adopté à l'unanimité.

Nouveaux membres adhérents

Ils sont particulièrement nombreux cette année suite à un envoi à tous nos confrères en novembre 2005.

Jean-Michel Rigaux, Salins-les-Bains, parrains : P Jeambrun et JB Chareyras ;
Jean-Paul Ladrix de Bagnères-de-Luchon,

parrains : Michèle Lamas et Michel Palmer ;
 A Karawli, Clichy, parrains Michel Boulangé et
 Monique Fourot Bauzon ;
 Michel Lacroix, Lons-le-Saunier, parrains : P
 Jeambrun et Alain Françon ;
 Jean-François Castets, Saint-Paul-les-Dax,
 parrains : R Forestier et JB Chareyras ;
 Claude Gaborit, Enghien-les-Bains, parrains :
 A Françon et M Fourot-Bauzon ;
 Jacques Barkatz , Enghien-les-Bains, parrains :
 P Jeambrun et A Françon ;
 Jean-Luc Labaste, Dax, parrains : A Authier et
 M Palmer ;
 Odile Champion de Cazes, Bagnères-de-
 Luchon, parrains : M Lamas et A Françon ;
 Edouard Lecluse, Dax, parrains : A Authier et
 H Founau ;
 Jean Suffran, Barbotan, parrains : JB
 Chareyras et P Jeambrun ;
 Guy Pesquer, Amélie-les-Bains, parrains : C
 Sengelin et AM Baqué-Gensac ;
 Marc Bellier, Amélie-les-Bains, parrains : AM
 Baqué-Gensac et C Sengelin ;
 Jacques Raynaud, Amélie-les-Bains, parrains :
 A Authier et H Founau ;
 Michel Casta, Camoins, parrains : M Duprat et
 Denis Hours ;
 JM Vinot, Berthemont, parrains : M Boulangé
 et JB Chareyras ;
 Benoît, Dignes, parrains : G Ebrard et D
 Hours ;
 Marie-Noëlle Couval, Plombières, parrains : J
 Thomas et JB Chareyras ;
 JN Tournière, rhumatologue à Metz, parrains :
 M Boulangé et P Jeambrun ;
 Pierre Claveirole, Chelles, parrains : M
 Boulangé et P Jeambrun ;
 Michel Viard, Salins-les-Bains, parrains : JB
 Chareyras et P Jeambrun ;
 Elisabeth Caillaud, La Bourboule, parrains : M
 Fourot-Bauzon et P Jeambrun ;
 Jacques Juda, Cambo-les-Bains, parrains : JB
 Chareyras et P Jeambrun ;
 Janick Noilhetas, La Léchère, parrains : A
 Françon et R Forestier ;
 Patrick Ribatet, Enghien-les-Bains, parrains :
 M Lamas et D Hours ;

Jean-Noé Tamisier, Nancy, successeur de M
 Boulangé, parrains : M Boulangé et P
 Jeambrun.

Membres titulaires

Hugues Desfours, Didier Guerrero, Evelyne
 Delrez, Patrick Sarrazin, Jean-Jacques Dubost.

Questions diverses

Anformet

Depuis de nombreuses années, la Société et le
 Syndicat des médecins thermaux, constatent
 que l'Anformet (Association Nationale de
 Formation continue en Médecine Thermale) est
 inopérante pour assurer sa mission. Devant
 l'impossibilité de réformer ses méthodes de
 fonctionnement, il est décidé de quitter cette
 association et de modifier les statuts de la
 Société pour qu'elle puisse assurer la formation
 continue des médecins thermaux.

Modification des statuts

Il est décidé de convoquer une assemblée géné-
 rale extraordinaire pour modifier les statuts de
 la société d'hydrologie pour inclure la forma-
 tion médicale continue dans ses missions. Cette
 modification ne concerne que l'article 1 des
 statuts qui devient :

“...a pour but de développer, diffuser et de
 promouvoir l'enseignement, la recherche, la
 formation tant initiale que continue en hydro-
 logie et climatologie thérapeutiques”.

Conformément aux statuts, on décide de convo-
 quer une assemblée générale extraordinaire
 pour le 27 février 2006, qui décidera la modifi-
 cation des statuts. Si le quorum n'est pas atteint
 au cours de cette assemblée, on prévoit de faire
 une nouvelle assemblée générale où seule la
 majorité relative est requise pour entériner la
 modification des statuts.

Actualisation de la liste des adhérents

Une partie des membres de la Société ne cotise
 plus depuis des années et n'assiste plus aux
 réunions. Pascale Jeambrun propose, lors du
 prochain envoi, de leur demander s'ils souhai-
 tent toujours faire partie de notre Société.

Dans l'affirmative, ils devront régler leur coti-

sation, Les membres ne répondant pas dans un délai de 12 mois et n'ayant pas cotisé depuis 5 ans seront considérés comme ne faisant plus partie de la Société.

Communications scientifiques

• *Céphalées et migraines par prématurité occlusale dentaire : facilité du diagnostic étiologique* par Jean Thomas et E Thomas de Vittel.

Questions :

A Authier : je te conseille de te rapprocher du groupe de posturologie et d'ostéopathie. On connaît les céphalées avec le signe du sourcil qui entrent dans le cadre d'un SADAM chez les rééducateurs fonctionnels.

J Thomas : J'ai été contacté par le Dr Claustre du CHU de Toulouse.

J Thomas : à propos des gouttières, les classiques n'ont jamais guéri aucun migraineux, la seule efficace est la gouttière de J Monod qui réalise un faux palais avec 2 petites spicules qui écartent la mâchoire en permanence, le temps de réaliser l'empreinte et de régler l'appareil. 48 heures après, la migraine a disparu. Tout cela n'est pas loin du thermalisme : à Vittel on soigne la migraine et le migraineux avec déficit en magnésium. Le magnésium joue mais pas exclusivement.

• *Évaluation médico-économique des champs électromagnétiques pulsés et de la cure thermique dans les cervicalgies chroniques* par Romain Forestier (Aix-les-Bains).

• *Une cause iatrogène d'élévation du taux de l'urée et de la créatinine sanguines risquant de fausser l'interprétation des effets de la cure thermique de diurèse* par J Thomas et E Thomas (Vittel).

Questions :

B Graber Duvernavy : à 92 ans, on aurait pu le laisser avec un peu de cholestérol !

R Fabry : et la TA ?

J Thomas : après arrêt, la TA était tombée sans rajouter de médicament. Dans le Vidal, les sartans sont prévus pour l'insuffisance rénale.

Pr Baguet : pourquoi n'avez-vous pas calculé la clearance avec la formule de Cocroft ?

J. Thomas : je trouve que la formule de Cocroft est tout à fait inadaptée.

Pr Baguet : si vous ne l'acceptez pas, vous êtes dangereux.

AM Baqué-Gensac : La prise en charge de l'insuffisance chronique a fait l'objet d'une recommandation pour la pratique clinique par la HAS à laquelle on peut se référer.

R. Forestier : et que l'on peut trouver sur le site de l'HAS.

• *Aide au sevrage tabagique* par Michèle Lamas, ORL-Tabacologue (Luchon)

Questions :

P Jeambrun : vous leur avez donné un numéro de téléphone ?

M Lamas : oui, ils sont en communication avec un tabacologue

AM Baqué-Gensac : il y a beaucoup de perdus de vue ?

M Lamas : cela peut remettre en cause la validité de l'étude

B Graber-Duvernavy : les écarts types ne sont pas indiqués.

M Lamas : c'était ici une occasion de présenter l'étude mais c'est encore prématuré de présenter les résultats.

R Forestier : Les lecteurs des revues scientifiques font l'analyse en intention de traiter. De plus, dans un essai thérapeutique, il faut calculer le nombre de patients à traiter pour avoir un résultat négatif significatif.

B Graber-Duvernavy : c'est très bien ce que vous faites. Il faut 1°) une étude exploratoire, 2°) une étude-pilote, 3°) une étude aussi rigoureuse que possible, 4°) voir la manière la plus logique et efficace. Vous êtes les premiers à faire une étude sur les addictions dans les stations thermales.

M Lamas : Le traitement thermal est destiné à combattre l'effet du tabac sur les muqueuses. Dans l'addiction, il y a une concentration de la personne sur une source unique de plaisir. Les patients sont obsédés et ils ne pensent pas qu'ils peuvent trouver du plaisir ailleurs. Dans le traitement des

addictions, c'est très important de tenir compte de cela.

- *Effets micro-circulatoires et cliniques d'une application percutanée de CO₂ dans les syndromes de Raynaud primaire et secondaire* présentés par Régine Fabry, (Royat)

Questions :

R Forestier : il ne s'agit pas d'une analyse en intention de traiter ? Cette méthode d'analyse tend à surestimer l'effet thérapeutique. C'est une étude de la relation dose-effet et non d'efficacité.

R Fabry : tout à fait. Il y a beaucoup de personnes jeunes qui ne peuvent venir que 9 à 10 jours. On a voulu vérifier que la moitié du traitement était efficace pour la personne. La prescription de 21 jours de cure n'est pas médicale.

R Forestier : il n'y a pas d'effet clinique, cela voudrait dire qu'il y a un effet seuil ?

R Fabry : 18 jours c'est efficace, 9 non ou n'est pas suffisant pour avoir un résultat thérapeutique.

B Graber-Duvernay : l'effet dose est un meilleur argument de la relation dose efficacité.

R Fabry : il faudrait faire 18 jours versus placebo avec ce fameux test au froid qui permettra de vérifier leur nombre de crises.

R Forestier : Est-ce que ce sont des critères validés ?

R Fabry : le nombre et la durée c'est tout ce qui est validé au niveau international

Premier bilan des commissions

- *Les douches filiformes*

R Forestier : Y a-t-il des études scientifiques qui montrent l'efficacité des douches filiformes ?

D Guerrero : en centre de brûlés mais pas en station thermale.

R Forestier : avez-vous pensé à les donner ?

D Guerrero : Il y a des travaux qui avaient été faits dans le cadre de la Société française de traitement de la brûlure, mais ces travaux ne sont pas soumis à comité de lecture.

R Forestier : Est-ce qu'il s'agit d'études

ouvertes sans groupe comparatifs ou d'études comparatives. L'HAS demande pour prouver l'efficacité des études comparatives ?

D Guerrero : nous sommes convaincus de l'efficacité comme les dermatologues hospitaliers le sont mais il est difficile de parler de niveau de preuve sans groupe contrôle.

B Graber-Duvernay : Pas du tout, les études de cohortes sont au même niveau de preuve que les études randomisées de faible effectif. Quand on cherche à démontrer l'effet de la streptomycine sur la méningite tuberculeuse on n'a pas besoin d'un groupe témoin.

R Forestier : Il faut bien distinguer, quand on parle d'évaluation, les études sur l'efficacité et les études sur les effets indésirables. Une étude épidémiologique peut avoir un niveau 2 pour la détection des effets indésirables. Mais l'efficacité réclame une étude comparative. Le consensus d'experts aboutit aussi à un niveau de preuve mais il est plus bas.

B Graber-Duvernay : .Est-ce que cela va dans le sens du SMR ? Ce qu'on demande ce sont des travaux cliniques dont le résultat sera de réduire les indications.

D Guerrero : pour beaucoup de médecins thermaux, les douches filiformes sont systématiques. Il faudra sélectionner des indications et j'ai fait attention à m'appuyer sur des travaux existants concernant les brûlures dans ma communication. Les douches filiformes permettent de traiter l'hyperkératose. Un travail non fait en station consiste en une hydrothérapie à forte pression permettant de traiter les brides.

R Forestier : d'autre part il faut que vous calculiez de façon précise le nombre de sujets pour avoir un résultat significatif

B Graber-Duvernay : tout dépend de ce que l'on cherche à démontrer. Les experts de Santé publique qui dépendent de l'HAS recherchent l'impact d'un produit : impact

de santé publique, la morbidité, la mortalité, la qualité de vie et les conditions de survie. Il faut que nous soyons conscients d'un certain nombre de choses afin de ne pas aboutir à une vaste opération de déremboursements des pratiques thermales complémentaires.

R Forestier : il faut déterminer des critères cliniques valides. Il faut des scores cliniques avec démonstration objective et démonstration subjectives. Les scores choisis doivent être reconnus par la communauté scientifique. Pour tout cela, nous avons besoin d'une volonté de l'ensemble des stations thermales car il est difficile d'argumenter vis-à-vis de l'HAS.

P Jeambrun : il faudrait que l'on refasse des conférences de consensus

R Forestier : une véritable conférence de consensus qui réponde à la méthodologie de l'HAS est difficile à gérer, il faut réunir un groupe bibliographique, un groupe de travail, un groupe de lecture constitué d'experts, un jury etc.... Cela prend beaucoup de temps.

- *La carbothérapie* par Régine Fabry et Pascal Monnet
- *La dermatologie* par Didier Guerrero et Evelyne Delrez
- *L'ORL* par JP Ladrix, M Lamas, Odile Champion de Cazes et François Cabanel.
- *L'éducation à la santé en station thermale* par Hugues Desfours et Monique Fourot-Bauzon. Un questionnaire sera envoyé à chaque station pour faire le recensement des éducations thérapeutiques.

Présents : Jean-Michel Rigaux, Nadine Bergeron, Dominique Mallie, Claude Gaborit, François Besançon, Franck Clanet, Pascale Enguehard, Jean Suffran, AM Baqué-Gensac, E André, Michèle Lamas, C Taieb, Jean-Noé Tamisier, Jean-Claude Baguet, Guy Ebrard, Guichard des Ages, Bernard Graber-Duvernay, Michel Duprat, Pascal Monnet, Régine Fabry, André Solassol, Jean Thomas, E Thomas, Romain Forestier, Régine Fabry, Evelyne Delrez, Hugues Desfours, Monique Fourot-

Bauzon, Hubert Fourot, Michel Palmer, Denis Hours, Alain Françon, Jean-Baptiste Chareyras, André Authier, Henri Founau, Didier Guerrero, M Boulangé, Jean-Paul Ladrix, Pedro Cantista, Tamás Bender, Zeki Karagülle, Simona Belometti, Christian-François Roques, Michel Boulangé, Mme Boulangé, Claude Boudène, Eugène Neuzil, Pascale Jeambrun.

Excusés : Cang Nguyen Ba, Capoduro, Guerrero, Monroche, Autran, Dubost, Hérisson, Timbal, Robin de Morhéry, Canelas, Casta.

Assemblée générale extraordinaire du 27 février 2006

Le quorum n'ayant pu être obtenu, le vote ne peut avoir lieu. Une seconde assemblée générale est convoquée pour le 17 mars 2006 où seule une majorité relative est requise pour valider les changements de statuts.

Assemblée générale extraordinaire du 17 mars 2006

Ordre du jour : modification de l'article 1 des statuts pour que la Société soit reconnue comme organisation de formation continue.

L'article 1 à modifier était intitulé :

“L'association dite Société française d'hydrologie et de climatologie médicales, fondée le 21 décembre 1853, a pour but ~~de développer et de propager l'étude des eaux minérales et des climats~~”

Article 1 modifié soumis à approbation est le suivant :

“L'association dite Société française d'hydrologie et de climatologie médicales, fondée le 21 décembre 1853, a pour but *de développer, de diffuser et de promouvoir l'enseignement, la recherche et la formation tant initiale que continue en hydrologie et climatologie thérapeutiques*”.

La modification de l'article 1 est approuvée à l'unanimité des présents.

Présents : P Jeambrun, JB Chareyras, A

Françon, C Althoffer, C Boussagol, P Meyer, E Delrez.

Excusés avec pouvoirs : de P. Queneau, R Forestier, A Monroche à P Jeambrun, M Boulangé, PL Delaire, A Authier, D Hours, Husson, Laugier, M Palmer, D Boulin.

Excusés : G Ebrard, C Barthélémy, JM Tessier, J Thomas.

Imprimé en France

La Directrice de la publication Dr Pascale JEAMBRUN

Les opinions émises n'engagent pas la responsabilité de la Société.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article 40).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal.

© Société française d'hydrologie et de climatologie médicales, 2006

Imprimeur Groupe Corlet 14110 Condé-sur-Noireau

Société française d'hydrologie, éditeur, Paris - Dépôt légal 4ème trimestre 2006 - N°

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

LA PRESSE THERMALE ET CLIMATIQUE publie des articles originaux concernant le thermalisme et le climatisme, et des travaux présentés devant la SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES ou dans les séances de Formation médicale continue. LA PRESSE THERMALE ET CLIMATIQUE présente également des informations générales concernant le thermalisme et le climatisme ainsi que des informations sur la vie des stations.

Conditions de publication

Les textes soumis à la revue ne peuvent être publiés qu'après avis du comité de lecture ou du comité de rédaction constitué pour chaque numéro par les rédacteurs en chef et les membres du comité de lecture compétents dans la spécialité à laquelle les textes appartiennent. Le comité de rédaction se réserve la possibilité de modifier la présentation des manuscrits pour des raisons de clarté et d'homogénéité de la revue.

La longueur du manuscrit, non comprises les références bibliographiques et l'iconographie, ne peut dépasser 8 pages dactylographiées (double interligne). Les textes doivent être rédigés en français, sauf exception acceptée par le comité de rédaction. Les manuscrits doivent être adressés à la fois sous disquette 3 P 1/2 ou CD Rom, en utilisant le traitement de texte Word® (PC ou Mac) ou AppleWorks® pour Macintosh® et Excel® (PC ou Mac) pour les figures numériques, et sous support papier en triple exemplaire (y compris les figures et les tableaux) au secrétariat de rédaction de LA PRESSE THERMALE ET CLIMATIQUE. Les articles ne doivent pas être soumis simultanément à une autre revue, ni avoir fait l'objet d'une publication antérieure.

Présentation des textes

Le titre, et sa traduction anglaise, doivent être indiqués sur une page à part comportant également les noms des auteurs et les initiales de leurs prénoms, et les coordonnées complètes de la personne qui est responsable de l'article. Les mots clés en français et en anglais seront choisis dans l'Index Medicus (Medical Subjects Headings). Chaque article doit être accompagné d'un résumé en français et en anglais d'un maximum de 250 mots, contenant la problématique du travail, ses résultats, et les conclusions.

Les références doivent être numérotées par ordre alphabétique. Il ne sera fait mention que des références appelées dans le texte ou dans les tableaux et figures, avec le même numéro que dans la page de références. Les numéros d'appel figurent entre crochets dans le texte, séparés par des tirets quand il s'agit de références consécutives, p. ex. [1-4], et par des virgules pour les autres, p. ex. [5, 7, 12]. Leur présentation sera celle de la convention de Vancouver. Exemple : Grandpierre R. - A propos de l'action biologique de la radioactivité hydrominérale. *Press Therm Climat* 1979;116:52-55. Les abréviations des noms de journaux sont celles de la National Library of Medicine. S'il y a plus de six auteurs, on remplacera les noms par « et al. » (et alii) à partir du troisième. En cas de référence à un ouvrage, on citera l'éditeur, sa ville et l'année. L'italique sera utilisée pour le titre de l'ouvrage. Il en ira de même pour les comptes rendus de congrès ou pour les thèses qui devront être identifiées par la ville universitaire et par l'année.

Les illustrations doivent être limitées à ce qui est nécessaire pour la compréhension du texte et ne pas faire double emploi avec lui. Les illustrations doivent être appelées dans le texte par leur numéro (en chiffre arabe pour les figures, en chiffre romain pour les tableaux). Chaque tableau ou figure constitue une unité qui doit être compréhensible en soi. Chaque figure doit être numérotée au dos en indiquant le haut et le bas, ainsi que le titre abrégé. Les légendes des figures doivent être dactylographiées dans l'ordre sur feuille séparée. Chaque tableau doit être dactylographié en double interligne sur une feuille à part (un tableau par feuille). Le numéro du tableau et de la légende seront dactylographiés au-dessus du tableau. Les abréviations utilisées dans les tableaux, les figures ou leurs légendes doivent être définies à chaque tableau ou figure.

Les *épreuves* doivent être renvoyées dans les 48 heures avec leur *bon à tirer*.

Les 10 premiers *tirés à part* sont gratuits.

La revue n'accepte pas d'annonce publicitaire. Elle reçoit une contribution annuelle du Conseil national des exploitants thermaux (Cneth) qui regroupe les anciens syndicats.

Editorial : 3

Documents

Methodological bases of the clinical spa therapy evaluation. Recommendations of the National Academy of Medicine to be used as criteria with the requests for advice as regards crenotherapy. P Queneau, B Graber-Duvernay, C Boudène 7

French Association for thermal research (Afreth) in 2006 with presentation of laureats 2005. B Graber-Duvernay . . 19

- Evaluation and maintenance of the sanitary state of thermal muds during the use and recycling. Protocol. Christine Roques 21
- Study of the potential chondroprotector of elements traces of spring waters and the mineral derivatives (strontium and manganese) on culture of human articular chondrocytes. Protocol. Jean Cambar, B L'Azou, C Toussaint, C Ohayon-Courtès 27
- Evaluation of the effectiveness of the crenotherapy in the prevention of the syndrome post- thrombotic after venous thrombosis of the lower limbs. Proposal for a randomized therapeutic trial. Protocol. F Poirault et JL Bosson 38
- Evaluation of the effect of the crenotherapy in the repeated seromucous otitis of the child. Randomized trial. Protocol. JL Montastruc, G Durrieu, L Nègre-Pagès 50
- Effects of spa therapy on the knee osteoarthritis. Randomized clinical trial. Spa treatment versus continuation of the usual treatment. Protocol. R Forestier, H Desfours, JM Teissier 73
- Search for new bacterial and viral pathogenic species of the hydrous environments of the man by co-culture of amoebas. Protocol. B La Scola 97
- Optimization of the fight against the légionelles ones and other opportunist micro-organisms in the natural mineral water supply networks thanks to a pilot "spring water". Protocol. C Nguyen Ba, K Dubourg, S Pécastaigns 111

Original articles

Carbotherapy and Raynaud's phenomenon. A randomized double-blind clinical study led to Royat. R Fabry, P Monnet, J Schmidt, JC Baguet 127

Migraine due to premature dental contact. J Thomas, E Thomas 139

Thermal reviews

The French Society of hydrotherapy and thalassotherapy for oral health, a society almost thirty years old. Ph Vergnes 147

From health resorts

An iatrogenic cause of rise in blood urea and creatinin being likely to misinterpret the effects of the cure of diuresis. J Thomas, E Thomas 163

"Aériance[®]": the nicotinic cure of weaning in Luchon, first results at 3 months. M Lamas, E André, P Bartsch, JP Ladrix, G Randaxhe, C Taieb 171

Congress of the International Society of Medical Hydrology & Climatology

35ème Congress of the ISMH. Istanbul of June 6-10, 2006. Report. CF Roques 179

Notes of voyage. P Jeambrun 182

Literature review 187

Society's acts 205