
INCIDENCE DES ÉVÈNEMENTS INFECTIEUX SURVENUS EN CURE THERMALE DANS UNE POPULATION DE CURISTES PRÉSUMÉS VULNÉRABLES : ÉTUDE CONTROLÉE LONGITUDINALE SUR 738 PATIENTS

**FORESTIER R*, FRANÇON A*, GRABER-DUVERNAY B*,
PALMER M*, SEVEZ JF*, GUILLEMOT A*, BERNARD JP*,
SOUCHON JF*, GERRUD S*, LE PROVOST C*, JOLY J*,
ROGEAUX O**, DESCHAMPS O*****

Résumé

OBJECTIF : Le but de ce travail est de détecter les facteurs de risque de survenue des infections au cours d'une cure thermique. **MÉTHODE :** Les facteurs de risques potentiels ont été définis par consensus entre un pneumologue, un infectiologue et un rhumatologue thermal. Les pathologies présumées à risque étaient cancer ou hémopathie évolutifs, greffe d'organe, insuffisance respiratoire chronique, infection à virus de l'immunodéficience humaine. Les traitements potentiellement à risque étaient : méthotrexate ou néflunomide, traitement anti-TNF alpha, corticothérapie générale, traitement immunosuppresseur. Nous avons recruté prospectivement et consécutivement tous les curistes présentant au moins un facteur de risque et noté l'ensemble des événements survenant au cours de leur cure thermique. Les témoins étaient les curistes suivant immédiatement le curiste à risque sur la liste de rendez-vous. Les statistiques ont utilisé le test de Chi² pour les comparaisons de variables qualitatives et le test U de Mann et Whitney pour les variables numériques. **RÉSULTAT :** Entre 2002 et 2004, les 10 médecins participant à l'étude ont surveillé 39150 cures sur les 98208 suivis aux Thermes nationaux d'Aix-les-Bains. Ils ont recruté 376 patients à risque et 362 témoins. Il y a eu 31 infections dans le groupe à risque et 20 dans le groupe témoins (7,6 % vs 4,9 %, p=0,14). Les analyses en sous-groupes de traitement ou de pathologie à risque ne montrent pas de différence significative avec les témoins, même si les chiffres sont proches du seuil pour les insuffisants respiratoires (24 % vs 7 % ; n=29, p=0,14). La réalisation d'une cure voies respiratoires (VR) est associée à un risque d'infection significatif chez les sujets à risque (29,1 % vs 0,0 % ; n=24, p=0,01). Le risque d'infection est particulièrement élevé dans le sous-groupe de patients effectuant une cure VR et présentant une insuffisance respiratoire (55 % vs 0 %, n=9 ; p=0,03). **CONCLUSION :** Les patients ayant une bronchite chronique ou une insuffisance respiratoire chronique, s'ils font une cure ORL associée à la cure rhumatologique ont un risque d'infection supérieur. Ce groupe

* Centre de recherches rhumatologiques et thermales. BP 234. 73100 Aix-les-Bains Cedex. Courriel : romain.forestier@wanadoo.fr

** Service de médecine interne et maladies infectieuses, Centre hospitalier de Chambéry.

*** Service de pneumologie, Centre hospitalier d'Aix-les-Bains.

semble donc présenter un véritable sur-risque d'infection et il faudra bien peser le rapport bénéfice /risque avant de leur proposer un séjour thermal.

Mots clés : cure thermale, effets indésirables, infections, bronchite chronique, insuffisance respiratoire

Abstract

Incidence of infectious disease during a spa therapy in overrates vulnerable population. A longitudinal controlled study on 738 patients

OBJECTIVE : The purpose of this study is to detect risk factor for incident infections during a spa therapy. **METHODS :** Potential risk factors were defined by consensus between a pneumologist, a specialist of infectious diseases and a senior rheumatologist practitioner of the spa center. Risk pathologies were cancer, hemopathy, organ graft, chronic bronchitis, respiratory deficiency and VIH infection. Risk treatments were methotrexate, neflunomide, TNF alpha blockers, corticoids, immunosuppressors. We recruited prospectively and consecutively all patients treated in the spa center presenting almost one risk factor and note all diseases occurring during the spa stay. Controls were the patients following the risk patients on the appointment list. Statistical analysis used chi² for qualitative variable and U Mann Whitney test for continuous variables. **RESULTS :** Between 2002 and 2004, the 10 rheumatologist practitioners examined 39150 patients for spa therapy on the 98208 treated in the Aix-les-Bains spa centre. They recruited 376 risk patients and 362 controls. They were 31 infections in the risk group and 20 in the control group (7,6 % vs 4,9 %, p=0,14). Treatment or pathology subgroup analysis detected no significant difference with control even if, results are close of statistical significance for respiratory deficiency and chronic bronchitis (24 % vs 7 % ; n=29, p=0,14). Spa therapy for respiratory tract is associated with a significant increase of risk infection (29,1 % vs 0,0 % ; n=24, p=0,01). It is higher with patient subgroup associating spa for respiratory tract and chronic bronchitis or respiratory deficiency (55 % vs 0 %, n=9 ; p=0,03). **CONCLUSION :** Patients with chronic bronchitis or respiratory deficiency, if they have a spa therapy for respiratory tract have a higher incidence of infection. This group seems to present an over risk of infection and benefit/risk ratio have to be weighted before proposing them a spa stay.

Key words : spa therapy, side effects, infections, chronic bronchitis, respiratory deficiency

1 - Introduction

Les cures thermales en France concernent environ 550 000 personnes par an. Un certain nombre d'essais thérapeutiques ont étayé l'effet clinique des cures thermales en rhumatologie et celle-ci est parfois signalée comme digne d'intérêt par différents consensus d'experts ou recommandations pour la pratique clinique dans la lombalgie chronique [1-2], la spondylarthrite ankylosante [3], l'arthrose des membres [4], la polyarthrite rhumatoïde [5], la fibromyalgie [6].

Les effets secondaires des cures sont moins bien connus. Ils ne sont documentés que par des enquêtes épidémiologiques non contrôlées et portant souvent sur de petits effectifs. Certaines ont déjà tenté d'évaluer l'incidence de certains ou de l'ensemble des événements infectieux encourus sur une population générale de patients effectuant une cure

thermale [7-13]. De telles études sont indispensables pour une meilleure connaissance du rapport bénéfice/risque de la thérapeutique thermale.

On sait par ailleurs que certaines catégories de patients sont théoriquement susceptibles d'encourir un risque d'infection supérieur à la population générale des curistes en raison notamment des traitements qu'ils reçoivent pour traiter la pathologie qui motive la cure [14-18].

Enfin, certaines infections liées à la présence de bactéries (notamment Légionelles) peuvent être par ailleurs particulièrement graves sur les terrains fragilisés et les sujets âgés. La fréquence des légionelloses est d'environ 1044 cas déclarés à l'Institut de veille sanitaire en France en 2003. Son incidence est donc de 1,8/100 000 habitants mais elle est particulièrement fréquente chez les sujets âgés de plus de 70 ans (5,5/100 000 h) [19]. En raison de la présence d'eaux chaudes favorables à la pullulation des légionelles et d'un âge moyen des patients élevé, le milieu thermal est susceptible de présenter une source de contamination responsable de la survenue de pneumopathies. Des cas et des séries de cas survenus à la fin des années 80 ont déjà été publiés [20-22]. Même si en France, les mesures de précaution permettent de présumer une diminution du risque infectieux, celui-ci ne peut être écarté complètement et une recherche bibliographique récente montre que, dans d'autres pays, des cas isolés ou des épidémies de légionellose sont signalées épisodiquement [23-25] en milieu thermal ou dans des structures de balnéothérapie non thermale.

Une première étude prospective a été effectuée dans la station thermale d'Aix-les-Bains (orientation rhumatologie) de 1995 à 1998 [26]. Elle n'a pas montré de risque infectieux significativement supérieur pour la population globale de curistes présumée à risque par rapport à une population historique étudiée antérieurement [11]. Toutefois il était observé un risque infectieux significativement supérieur pour un des sous-groupes de curistes recevant un traitement associant méthotrexate à une posologie égale ou supérieure à 10 mg/semaine et une corticothérapie. Pour d'autres sous-groupes : les lymphomes non traités par immunosuppresseurs, les thrombocytémies sous Hydréa®, les patients séropositifs au VIH, le risque semblait également supérieur, sans toutefois atteindre le seuil de signification statistique. La comparaison à la série historique grève la validité de ce travail. Il y avait en particulier un biais dans les modalités de recueil des données en raison d'un facteur saisonnier : cette enquête observationnelle a été réalisée à l'automne sur une série de 6000 patients consécutifs alors qu'on voit très bien une épidémie d'infections d'allure virale des voies aériennes supérieures apparaître, se développer et disparaître. Elle a manifestement surestimé la fréquence des infections dans la population de curistes tout-venant.

L'objectif de cette nouvelle étude est d'éviter ces biais en comparant prospectivement la prévalence des infections dans une population de curistes présumés "à risque" à celle d'une population générale de curistes présumés "non à risque". L'objectif secondaire est d'estimer la tolérance globale aux soins thermaux des différents groupes à risque et témoins.

2 - Matériel et méthode

2.1 Médecins participant à l'étude

Tous les médecins de la station exerçant une activité thermale pouvaient participer à l'étude s'ils le désiraient et dès lors qu'ils s'engageaient à être exhaustifs pour l'inclusion des patients et le remplissage des fiches.

14 médecins s'étaient portés volontaires pour participer au recueil de données : 10 rhumatologues, 3 généralistes et un neurologue ; tous exerçant une activité libérale avec une nette prédominance de la médecine thermale dans leur activité (plus de 90 % pour les rhumatologues et le neurologue, plus de 50 % pour les généralistes).

En pratique, seuls 10 rhumatologues ont renvoyé des fiches de recueil de données. Tous sont membres du Centre de recherches rhumatologiques et thermales d'Aix-les-Bains. Il s'agit de praticiens ayant entre 10 et 25 ans d'expérience en médecine thermale. Ils sont également expérimentés dans le recueil de données puisqu'ils ont tous déjà participé aux deux enquêtes précédentes sur les effets indésirables observés en cure thermale réalisées en 1992 et entre 1995 et 1998 [11,26].

2.2 Patients

Il s'agit d'une enquête prospective. Tous les patients font une cure thermale rhumatologique à l'établissement thermal d'Aix-les-Bains. Certains font également une cure à l'établissement d'Aix-les-Bains-Marlioz spécialisé dans les voies respiratoires. Les curistes considérés comme exposés au risque sont ceux qui présentent un ou plusieurs facteurs de susceptibilité présumée aux infections. Les témoins sont choisis dans la population de curistes sans facteurs de risque.

2.2.1 Curistes présumés à risque

La définition des curistes à risque a été établie par consensus entre un rhumatologue expérimenté de la station (BGD)*, un pneumologue (OD)* et un spécialiste des maladies infectieuses (OR)*.

Les critères d'inclusion des curistes à risque sont résumés plus bas. Tout patient présentant au moins un critère de risque devait être inclus dans l'étude, dès la première visite, par son médecin thermal. Celui-ci devait ensuite remplir une fiche au nom du patient et l'insérer dans le dossier pendant toute la cure. Le diagnostic de "curiste à risque" était fondé sur les déclarations du patient et l'appréciation du médecin thermal, sans qu'aucun critère diagnostique plus précis soit requis.

2.2.1.1 Les pathologies à risque

- Polyarthrite rhumatoïde et connectivite (qui n'ont pas de sur-risque propre mais qui sont inclus comme sujets à risque s'ils reçoivent un traitement à risque),
- Cancer évolutif (le médecin thermal devait préciser le type, le début de la maladie, la date et le type de la dernière chimiothérapie ou radiothérapie),
- Greffé : rein, cœur, autre (à préciser),

* *Initiales des auteurs*

- Insuffisance respiratoire chronique et bronchite chronique. Le médecin devait préciser l'existence d'une corticothérapie associée, d'une hospitalisation dans l'année, de tabagisme ou d'obésité,
- Hémopathie (le médecin devait préciser le type d'hémopathie et les chimiothérapies reçues),
- VIH : séropositivité ou SIDA déclaré,
- Autres.

2.2.1.2 Les traitements à risque

- Méthotrexate ou Léflunomide,
- Biothérapie : anti-TNF alpha,
- Corticothérapie générale,
- Immunosuppresseurs.

2.2.1.3 Les antécédents à risque

Hospitalisation dans l'année pour insuffisance respiratoire

2.2.2 Curistes témoins

L'inclusion de chaque curiste "à risque" devait être suivie de l'inclusion d'un curiste témoin. Ce témoin devait obligatoirement être le premier curiste se présentant à la consultation de début de cure après l'inclusion d'un curiste à risque. Si deux, trois ou plus curistes à risque se présentaient successivement, le médecin devait inclure les deux, trois ou plus premiers témoins suivant leur inclusion.

Le diagnostic des différentes pathologies était posé par le médecin thermal. Il reposait sur le courrier du médecin correspondant, l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens complémentaires sans qu'aucun critère diagnostique ne soit requis.

2.3 Nombre de patients nécessaires

Le calcul du nombre de patients à inclure s'est basé sur les études antérieures que nous avons réalisées. L'étude sur les curistes tout-venant avait estimé à 5 % l'incidence des infections pendant la cure [11], l'étude sur une population présumée à risque, une incidence de 10 % [26]. Le nombre de patients nécessaires pour détecter un risque relatif ≥ 2 dans le groupe curiste à risque est de 341 patients dans chaque groupe (avec un risque alpha de 5 % et un risque beta de 20 %). 120 patients à risque ayant été recrutés par an dans l'enquête précédente, la durée de l'étude devait être d'environ 3 ans pour pouvoir recruter 341 patients à risque (et 341 témoins).

2.4 Durée effective de l'étude

Elle devait donc être de 3 ans mais a duré en fait de mai 2002 à décembre 2004, le nombre de patients à inclure ayant été alors atteint. Cinq patients supplémentaires ont été recrutés par deux médecins en 2005 et inclus dans l'analyse des données.

2.5 Fiches d'observation

La fiche de surveillance de la cure était reproduite sur un papier de couleur orange vif, format A4, facile à distinguer, même lorsqu'il était plié, des autres documents contenus dans le dossier patient de chaque médecin.

Les fiches étaient identiques pour les curistes à risque et les curistes témoins. Elles devaient être insérées à la première consultation de surveillance de cure thermale dans le dossier médical du médecin thermal. Elles devaient être retirées à la dernière consultation de cure et adressées au médecin coordinateur de l'étude (RF) en principe immédiatement à la fin de la cure. En pratique, beaucoup de fiches ont été adressées à la fin de chaque saison thermale.

Tous les épisodes infectieux observés pendant la cure, quelles que soient leur nature ou leur gravité (y compris infection urinaire, mycose, infection des voies respiratoires, fièvre > 38° inexplicée...), devaient être consignés. Était également consigné la tolérance générale du patient à la cure. En cas de problème particulier, il était convenu que le médecin thermal pourrait téléphoner au médecin coordonnateur de l'étude.

2.6 Saisie des résultats

Les fiches sont saisies par un secrétariat et par l'un des auteurs (RF) sur une base de données Excel®. La vérification de la fiabilité de la saisie est effectuée par tirage au sort sur 10 % des fiches saisies. La fiabilité s'est avérée supérieure à 95 %.

2.7 Analyse statistique

Les tests statistiques sont réalisés avec le logiciel Statistica®. Ils utilisent le test de Chi² et le Chi² corrigé de Yates pour comparer les proportions de curistes à risque et de curistes témoins en cas de réponse binaire (oui ou non), le Chi² observé versus théorique en cas de réponse non binaire et le test U de Mann et Whitney pour la comparaison des variables numériques.

2.7.1 Modalités de l'analyse statistique

En raison d'un recueil de données incomplet (absence de certaines fiches de curistes à risques et de curiste témoins) les données sont présentées :

- de façon non corrigée, en comparant chaque catégorie à risque à l'ensemble de la population des témoins ;
- après correction des données manquantes selon la méthodologie expliquée plus bas en comparant chaque catégorie de curistes à risque aux témoins appariés.

Initialement, une analyse trimestrielle était prévue afin de pouvoir interrompre la surveillance dans un des sous-groupes ou dans le groupe entier si une différence apparaissait significativement. En pratique, les événements infectieux étant rares, seule une analyse annuelle a été réalisée, ne montrant des différences que lors de la dernière analyse.

2.7.2 Correction des données manquantes

Les paires curistes-témoins incomplètes ont été reconstituées à partir des fiches recueillies prospectivement. Il a été décidé de dupliquer la fiche du témoin ou du curiste à risque inclus à la date la plus proche par le même médecin. Cette option nous a paru préférable à un recueil rétrospectif des données à partir du dossier du patient dont la fiche n'avait pas été remplie, car ce mode de recueil est connu pour être moins exhaustif ce qui aurait entraîné un biais (il y a plus de témoins manquants que de curistes à risque manquants).

3 - Résultats

3.1 Fiabilité du contrôle de données

L'étude a permis de recueillir 738 fiches de recueil de données entre le 23 mai 2002 et le 6 juillet 2005. Il y avait 68 paires de fiches incomplètes (manque de 27 fiches de patients à risque et 41 fiches de témoins) ce qui représente 9,6 %. Après correction des données manquantes, les comparaisons ont porté sur 403 paires curistes à risque – curistes témoins soit 806 fiches au total. Les témoins ont débuté leur cure en moyenne deux jours après les curistes à risque.

Cette partie des résultats décrit les résultats des 738 patients à risques et témoins, avant correction des données manquantes.

La proportion de fiches manquantes selon les médecins de l'étude est variable selon les années et selon les médecins participants : 8,6 % [IC 95 % : 1,0-16,1] en 2002 ; 5,8 % [IC 95 % : 2,1-9,4] en 2003 et 8,2 % [IC 95 % : 0,5-16,4] en 2004.

La proportion de patients à risque identifiée est également variable selon les médecins et selon les années : 0,75 % [IC 95 % : 0,01-1,32] en 2002 ; 1,35 % [IC 95 % : 0,05-2,21] en 2003] et 1,23 % [IC 95 % : 0,03-2,12] en 2004.

Les 10 rhumatologues ont vu, pendant la période de recueil, environ 39150 patients sur les 98208 soignés aux Thermes nationaux pendant la période d'étude (39 % des curistes de la station).

3.2 Description des patients à risque et des témoins

Cette partie de l'analyse statistique compare les 403 patients et leurs 403 témoins appariés après correction des données manquantes.

Les principales caractéristiques des curistes et des témoins sont rapportées dans le tableau I. Les témoins ont débuté en moyenne deux jours après les patients à risque. Seul le nombre de cures déjà réalisées est significativement différent.

	Patients à risque	Témoins	p
Date d'inclusion	6 juin 03	6 juin 03	0.88
Nombre de cures déjà réalisées	4,92 ± 6,87	5,94 ± 7,15	0.012
Âge à l'inclusion	65.11	66,58 ± 10,81	0.132
Sexe ratio	278/124	285/118	0.537
Cure Voies respiratoires	24	14	0.111

Tableau I : Caractéristiques comparées des patients à risque et des témoins

3.3 Tolérance

L'analyse de la tolérance et les différents types d'infection comparent le risque des populations globales de patients à risque et de témoins.

3.3.1 Tolérance globale à la cure

La tolérance globale à la cure thermale a été moins souvent bonne et plus souvent moyenne ou mauvaise chez les sujets à risque que chez les témoins : respectivement 346,

48 et 9 dans le groupe de curiste à risque ; 368, 30 et 5 dans le groupe témoin ($p=0,0004$). Le nombre de pathologies intercurrentes est légèrement supérieur dans le groupe à risque ($n=67$) que chez les témoins ($n=51$) sans que la différence soit significative ($p=0,13$).

3.3.2 Type des infections constatées

Il y a eu 31 (7,6 %) infections dans le groupe à risque et 20 (4,9 %) dans le groupe témoin. La différence n'est pas significative ($p=0,14$). Les infections se répartissent différemment dans les deux groupes ($p=0,0018$) mais la différence n'atteint pas le seuil de signification dans les sous-groupes (Tableau II).

Type d'infection	Risque	Témoins	Risque relatif	p
Cutanée	5 (1,2 %)	3 (0,7 %)	1.7	0.69
Urinaire	0 (0 %)	3 (0,7 %)	0	0.26
Voies respiratoires	26 (6,5 %)	14 (3,5 %)	1.8	0.09
Pas d'infection	372 (92 %)	383 (95 %)		0.81

Tableau II : Répartition des types d'infections dans les deux groupes

Les infections de la sphère respiratoire semblent plus fréquentes dans le groupe à risque que dans le groupe témoin sans que la différence soit significative. Les différents types d'infections respiratoires sont détaillés dans le tableau III. Le risque relatif d'infection bronchique, de pneumopathie et de rhinopharyngite est supérieur à 2.

Type d'infection	Risque	Témoins	Risque relatif	p
Bronchite	9	4	2.3	0.27
Pneumopathie	2	0	∞	0.48
Rhinite	3	4	0.75	0.99
Rhinopharyngite	11	5	2.2	0.21
Sinusite	0	1	0	0.99
Labyrinthite	1	0	∞	0.99

Tableau III : Les différentes infections respiratoires

Un des patients ayant présenté une pneumopathie est âgé de 79 ans. Il est porteur d'une forme peu sévère de polyarthrite rhumatoïde diagnostiquée en 1992 et qui est contrôlée cliniquement et biologiquement par de faibles doses de prednisone (2mg/jour). La pneumopathie est survenue au dixième jour de cure et a évolué favorablement sous bêta-lactamines. Le tableau clinique était celui d'une pneumonie franche lobaire aigue surinfectant une bronchite aiguë d'allure virale. Il n'a pas été possible de récupérer les données de l'autre patient ayant présenté une pneumopathie (le dossier étant inaccessible en raison du décès du médecin ayant réalisé le recueil des données).

3.4 Analyse du risque des différentes catégories de patients

Dans le tableau IV, nous rapportons le risque infectieux en fonction de la pathologie présentée par les sujets à risque. Elle semble un peu plus élevée pour les différents sous-groupes, sans atteindre le seuil de signification statistique.

Pathologie	Risque	Témoin	Risque relatif t appariés	p témoins appariés	Risque relatif Population
Cancer	4/19 (21 %)	1/19 (5 %)	4.2	0.33	6
Divers	2/14 (14 %)	3/14 (21 %)	0.66	1	4
Greffés	1/6 (16 %)	0/6 (0 %)	∞	1	4.6
Hémopathies	4/54 (7 %)	0/54 (0 %)	∞	0.13	2
Insuffisance respiratoire	7/29 (24 %)	2/29 (7 %)	3.4	0.14	6.9
Rhumatisme inflammatoire	17/278 (13%)	13/278 (10%)	1.3	0.57	3.7

Tableau IV : Analyse du risque infectieux en fonction de la patho-

Dans le tableau V, nous avons mesuré le risque infectieux en fonction du traitement pris par les patients. Aucun traitement, hormis les corticoïdes lorsqu'ils sont pris seuls, ne semble significativement associé à la survenue d'infection. Nous avons également recherché l'existence d'une relation entre la dose de corticoïde et le risque d'infection. Même si celles-ci semblent plus fréquentes dans les groupes où la dose est supérieure à 10 et à 20 mg, elles sont comparables à celles observées chez leurs témoins.

Traitement	Risque	Témoin	Risque relatif t appariés	p témoins appariés	Risque relatif Population
Corticoïdes	17/228 (7,4 %)	14/228 (6,1 %)	1.2	0.71	2.1
Corticoïdes seuls	11/113 (9,7 %)	4/113 (3,5 %)	2.8	0.1	2.8
Corticoïdes associés à un autre traitement à risque	6/115 (5,2 %)	10/115 (8,6 %)	0.6	0.43	1.5
0 à 10 mg/j	9/119 (7,5 %)	3/119 (2,5 %)	3	0.13	2.1
> à 10 et < à 20 mg/j	4/58 (6,8 %)	4/58 (6,8 %)	1	1	1.9
20 mg/jour ou plus	2/15 (13 %)	2/15 (13 %)	1	1	3.7
Méthotrexate	18/298 (6 %)	17/298 (5,7 %)	1.1	0.99	1.7
Biothérapies	2/22 (9 %)	3/22 (13,6%)	0.7	1	2.6
Immunosuppresseurs	1/42 (2,3 %)	0/42 (0,0 %)	∞	1	0.6

Tableau V : Risque infectieux en fonction du traitement pris par les patients

Les infections sont statistiquement plus fréquentes ($p=0,01$) dans le sous-groupe de patients réalisant une cure voies respiratoires (7/24 : 29,1 %) que chez les témoins appariés (0/24 : 0 %). Le risque relatif par rapport à l'ensemble de la population témoin est de 8,31. À l'opposé, les curistes ne faisant pas de soins dans l'établissement ORL ont une fréquence d'infection proche ($p=0,37$) de celle des témoins appariés (19/380 : 5 % vs 14/380 : 3,6 %) et de l'ensemble de la population des témoins.

Parmi ces patients réalisant une cure pour les voies respiratoires, les infections sont particulièrement fréquentes dans le sous-groupe de ceux qui présentent une insuffisance respiratoire déclarée ou une bronchite chronique (5/9 : 55 % vs 0/9 : 0 %). Le risque relatif vis-à-vis de la population globale des curistes est de 15,7 et la différence est significative ($p=0,03$). Ce sur-risque contraste avec les patients présentant le même type de pathologie respiratoire mais ne fréquentant pas l'établissement ORL (21/395 : 5,3 %) ainsi que les témoins du même groupe (14/295 : 3,5 %).

Aucun des témoins des curistes à risque faisant une cure pour les voies respiratoires n'avait de cure en 2^{ème} handicap. L'augmentation significative du risque infectieux pourrait alors être dû à la conjugaison de l'appartenance à la population à risque et au risque de surinfection bronchique lié directement à la cure voies respiratoires ou voire au statut de curistes en voies respiratoires.

Pour tester cette hypothèse, nous avons comparé la fréquence des infections chez tous les témoins réalisant une cure VR à leur curiste à risque. Aucun patient dans le groupe des curistes à risque ni dans le groupe des témoins n'a présenté d'infection. C'est donc bien la conjonction d'une susceptibilité aux infections liée à l'insuffisance respiratoire et de la réalisation d'une cure VR qui semble être le facteur favorisant.

4 - Commentaires

Si la fréquence des infections semble globalement peu élevée, elle est plus importante dans le groupe de patients à risque prédéfini, sans que la différence atteigne le seuil de signification. Il faut ajouter que seules les infections respiratoires semblent plus fréquentes dans ce groupe alors que la fréquence des infections cutanées est comparable (5 contre 3) et que, paradoxalement, les infections urinaires sont moins fréquentes que chez les témoins (0 contre 3).

La fréquence plus élevée d'infections respiratoires semble le fait d'un certain nombre de sous-groupes alors que d'autres ont manifestement un risque proche des témoins. Il faut souligner le rôle favorisant des cures voies respiratoires dans celles-ci. Chez les patients fréquentant l'établissement voies respiratoires, ceux souffrant de bronchite chronique ou d'insuffisance respiratoire ont le risque d'infection le plus élevé. Le lien de causalité ne peut être établi avec certitude par ce type d'étude mais il existe quand même une forte suspicion que la réalisation d'une cure voies respiratoires augmente le risque de complication infectieuse chez ces patients. Ceci nous incite à recommander la plus grande prudence dans les indications et, quand elle reste indiquée malgré tout, dans la surveillance de la cure thermale.

Le mécanisme par lequel ces infections surviennent pourrait être la contagion. En effet, la principale indication des cures pour les voies respiratoires dans notre station est la

prévention des rechutes chez les patients présentant des infections récidivantes. Une partie des patients sont déjà infectés lorsqu'ils arrivent pour effectuer leur cure. Ils pourraient transmettre, ainsi, par inhalation leurs germes aux autres curistes qui se trouvent dans le même bâtiment. Une autre partie des infections pourrait également être liée à la réactivation d'une infection latente mais on voit que les patients bronchitiques chroniques et insuffisants respiratoires ne font pas plus d'infection que les témoins s'ils ne font pas la cure VR.

À l'opposé, les différents groupes qui, dans notre précédente étude, étaient suspects de présenter un risque d'infection anormal [26] ne semblent pas être confirmés par ce travail : les patients traités par méthotrexate à plus de 10 mg/semaine associé à une corticothérapie, les lymphomes non traités par immunosuppresseurs, thrombocytémies sous Hydréa®, séropositivité VIH. Les faibles effectifs de chacun des groupes et leur hétérogénéité ne permettent pas d'éliminer formellement le risque dans ces populations. Des études ultérieures centrées sur les groupes présentant une fréquence d'infection élevée : cancers, greffe d'organe, traitement corticoïde > 20mg/j, PR et SPA sous biothérapie sont nécessaires pour affirmer l'innocuité de la cure dans ces indications et elles doivent être envisagées avec prudence en attendant les résultats. La fréquence globale des infections est similaire à celle observée dans notre précédente étude non contrôlée.

Cette étude est la première étude contrôlée sur le risque de survenue des infections en milieu thermal, les précédents travaux n'ayant enregistré que la fréquence des infections, sans constituer de population témoin [7-13]. La possibilité de sous-estimer ce risque existe, en raison de la fiabilité imparfaite du recueil de données (grande différence dans la fréquence de déclaration de patients à risque entre les différents médecins participants, pourcentage de fiche manquante). Il est vraisemblable que la motivation des médecins participant était inégale, les deux coordonnateurs de l'étude ayant à eux seuls recueilli autant de patients que les huit autres praticiens réunis. Nous pensons que ces insuffisances illustrent surtout la difficulté de réaliser des études épidémiologiques rigoureuses dans une situation réelle de pratique courante.

Nos données ne représentent que 39 % des patients de la station et une partie des infections survenues pendant la période d'étude a donc échappé à notre recueil. Aussi l'absence de critère diagnostique, que ce soit pour catégoriser les sujets et les témoins ou pour décider si une infection est survenue, conduit probablement à une plus grande incertitude dans la composition des différents groupes et le signalement des effets indésirables. Elle paraît difficile à contourner dans une étude de ce type avec des médecins réalisant bénévolement un recueil de données dans le cours de leur consultation habituelle.

Nous pensons cependant que cette méthode permet d'apporter des éléments avec une précision que ne pourrait déceler un recueil reposant, par exemple, sur le croisement de bases de données épidémiologiques issues des compagnies d'assurance, puisque chaque patient a été examiné et interrogé individuellement par les médecins de l'étude. De surcroît, les données issues de l'Assurance maladie ne sont pas, sauf en de rares exceptions, accessibles aux chercheurs en France.

5 - Conclusion

La fréquence des événements infectieux semble plus importante chez les patients réalisant une cure voies respiratoires associée à la cure rhumatologique. Ce risque semble particulièrement important chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique ou une bronchite chronique. Contrairement aux constatations de notre étude précédente, l'association de méthotrexate et de cortisone, même à forte dose, ne semble pas particulièrement favoriser les infections.

Ceci nous incite à recommander la plus grande prudence dans les indications et quand elle reste indiquée malgré tout, la surveillance d'une cure thermale pour cette catégorie de patients.

Des études à plus grande échelle, éventuellement multicentriques, sont nécessaires pour mieux préciser le risque infectieux dans certaines sous-populations comme les cancers, les patients greffés, la corticothérapie générale et les rhumatismes inflammatoires chroniques sous biothérapie.

Bibliographie

1. Nachemson A, Van Tulder M, Jonsson E, Vingard E, Waddel G *et al.* Back pain, neck pain, an evidence based review. 2000 SBU Sweden.
2. Delcambre B, Jeantet M, Laversin S, Aubergé T, Crenn O, Forestier R *et al.* Diagnostic, prise en charge et suivi des malades atteints de lombalgie chronique. *Recommandations pour la pratique clinique, Haute autorité de santé* décembre 2000.
3. Van Tubergen A, Landewé R, van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Ascher M *et al.* Combined spa-exercise therapy is effective in patient with ankylosing spondylitis : a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 2001;45:430-38.
4. Verhagen A, Bierma-Zeinstra S, Boers M, Cardoso J, Lambeck J, de Bie R, de Vet. Balneotherapy for osteoarthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;17:4:CD006864.
5. André-Vert J, Scemama O, Guillez P, Forestier R, Combe B, Mayoux Benamou A *et al.* Polyarthrite rhumatoïde : Prise en charge non pharmacologique, aspects thérapeutiques et socio-professionnels hors chirurgie. *Recommandations pour la pratique clinique, Haute autorité de santé* 2007.
6. Carville SF, Arendt Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D *et al.* EULAR evidence based recommendation for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007.
7. Armengaud A, Berthiau AM, Garans M. Surveillance épidémiologique dans une station thermale. *Bull Epidemiol Hebd* 1994;41:192-193.
8. Colomb M, Carpentier P. Prévalence de l'érysipèle en milieu de cure thermale phlébologique. *Press Therm Climat* 1994;131(1):21-23.
9. 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.
10. Gerbaud L, Riguidel P, Fauquert JL, Vacheron F, Vidal A, Glandier Ph Y. Le suivi épidémiologique des curistes dans les stations thermales : à propos de deux ans d'expérience à La Bourboule et Saint-Nectaire. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1994;42:450-462.

11. Graber-Duvernay B, Forestier R. Enquête prospective sur les effets indésirables et les pathologies de rencontre observés dans un échantillon de 6000 curistes à Aix-les-Bains, *Bull Epidemiol Hebd* 1994;35:161-163.
12. Jarnage JP, Carrère B et coll. Les mycoses interdigitales et leur évolution durant la cure thermale à St-Paul-lès-Dax. *Press Therm Climat* 1994;131(1):14-15.
13. Verdeil X, Boussin G, Payen C, Boy J, Pous J. Surveillance épidémiologique des infections acquises en milieu thermal : expérience de la station de Luchon (saison 1990), *Bull Epidemiol Hebd* 1991;46:200-1.
14. Boerboms AMT, Kerstens PJSM, Van Loenhout JWA. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Sem Arthr Rheum* 1995;24(6):411-421.
15. Kanik KS, Cash JM. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy ? *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23(4):955-967.
16. Schnabel A, Herlyn K, Buchardi C, Reinhold-Keller E, Gross WL. Long-term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15 mg per week in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996;15:195-200.
17. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids ? *Rev Infect Dis* 1989;62:375-391.
18. Van der Veen MJ, Van der Heide A, Kruize AA, Bijlsma JWW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1994;53:224-228.
19. Campese C, Decludt B. Les légionelloses déclarées en France en 2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2002;30-31:150-1.
20. Bornstein N, Marmet D, Surgot M, Nowicki N, Arslan A, Esteve J *et al.* Exposure to *legionellaceae* at a hot spring spa : a prospective clinical and serological study. *Epidemiol Infect* (England), 1989;102(1):31-6.
21. Dauga C, Gillis M, Vandamme P, Ageron E, Grimont F, Kersters K *et al.* *Balneatrix alpica* gen. nov, sp. nov, a bacterium associated with pneumonia and meningitis in a spa therapy center. *Res Microbiol* 1993;Jan 144(1):35-46.
22. Hubert B. Epidémies de pneumonies et de méningites dans un établissement thermal : isolement d'une bactérie non antérieurement reconnue en pathologie humaine. *Bull Epidemiol Hebd* 1994;35.
23. Ito I, Naito J, Mishima M, Ishida T, Hongo T, Ma L *et al.* Hot spring bath and *legionella pneumoniae* : an association confirmed by genomic identification. *Internal Medicine* 2002;41(10):859-63.
24. Foster K, Gorton R, Waller J. Outbreak of legionellosis associated with a spa pool, United Kingdom. *Euro Surveill* 2006 Sep 21;11(9):E060921.2.
25. Alsibai S, Bilo de Bernardi P, Janin C, Che D. Investigation team, Lee JV. Outbreak of legionellosis suspected to be related to a whirlpool spa display, September 2006, Lorquin, France. *Euro Surveill* 2006 Oct 12;11(10):E061012.3.
26. Françon A, Graber-Duvernay B, Forestier R, Palmer M. Incidence des événements infectieux dans une population de curistes présumés vulnérables, *Press Therm Climat* 2001;138:55-65.

