

THERMARTHROSE

Un essai randomisé
contrôlé
qui évalue le traitement
de l'arthrose du genou
par la cure thermale

Thermarthrose: une évaluation nécessaire du SMR de la cure thermale dans la gonarthrose

La rhumatologie, et les séquelles de traumatismes ostéo-articulaires, constitue l'orientation la plus représentée, tant au niveau de l'offre (70 % des établissements sont agréés), que de la consommation de soins (65 % des curistes suivent une cure en rhumatologie à titre principal).

L'arthrose, une indication majeure de la cure thermale

L'arthrose, dans l'ensemble de ses localisations, représente la principale indication de cure (environ 1 curiste sur 2, soit 250 000 patients chaque année).

Le traitement thermal usuel de l'arthrose repose principalement sur des pratiques de balnéation en eau thermale, d'application de boues thermales, de kinésithérapie ou de kinébalnéothérapie, mais également sur des douches ou des applications de vapeurs thermales. L'offre de soins disponible dans l'ensemble des établissements est assez homogène; elle est par ailleurs définie de façon conventionnelle.

L'évaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu par la cure thermale dans le traitement de l'arthrose est un des premiers thème de recherche auquel s'est attaché l'Afreth dès 2005, notamment par la promotion de l'essai clinique THERMARTHROSE.

Un meilleur niveau de preuve pour évaluer l'efficacité du thermalisme

Plusieurs études contrôlées randomisées sur le traitement thermal de la gonarthrose ont été publiées (2, 3, 4, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 21, 22, 24, 25); elles ont suggéré l'intérêt de ce type de traitement. Néanmoins des biais méthodologiques et principalement un manque de puissance statistique ne permettait pas d'atteindre le meilleur niveau de preuve (8, 10, 23). Il était donc urgent de disposer d'un essai clinique concluant dans ce domaine (essai bien conduit avec un résultat statistiquement significatif pour un critère de jugement principal clinique).

Thermarthrose est, à ce jour, le plus important essai contrôlé randomisé réalisé en médecine thermale (462 patients enrôlés). La gonarthrose est la principale infirmité articulaire des membres inférieurs de nature mécanique; elle représente le premier motif de cure thermale rhumatologique. L'étude a été réalisée dans trois centres thermaux (Aix les Bains, Balaruc, Dax); ceci a permis d'assurer un recrutement de proximité (faisabilité) mais aussi de tester les divers types d'eaux et de boues utilisés en thermalisme rhumatologique (eaux contenant du soufre ou du sel, boues soufrées et boues salées) (représentativité). Elle a été financée par l'Afreth avec une participation du Conseil régional de Rhône-Alpes et du Conseil général de la Savoie.

Le thermalisme en bref

- ➔ La crénothérapie est définie comme l'utilisation des eaux minérales naturelles dans un but thérapeutique. Elle justifie le séjour de trois semaines du patient dans la station thermale, lieu d'émergence de l'eau. Le curiste y reçoit des soins utilisant principalement l'eau minérale naturelle, mais également des dérivés : boues, gaz, vapeurs.
- ➔ Le thermalisme désigne l'ensemble des activités qui ont trait à la cure thermale.
- ➔ Les cures thermales sont prescrites par le spécialiste ou le médecin traitant sur imprimé spécial délivré par l'Assurance Maladie, laquelle prend en charge une partie des coûts médicaux (honoraires, soins), ou la totalité dans le cas des ALD.
- ➔ Les soins thermaux, délivrés par le personnel soignant de l'établissement thermal, sont prescrits par le médecin thermal qui va en outre suivre le déroulement de la cure de chaque patient.
- ➔ 104 stations thermales accueillent chaque année près de 500 000 curistes.
- ➔ Chaque établissement thermal est agréé et conventionné pour le traitement d'une ou deux orientations thérapeutiques, parmi les douze possibles.

50 % des patients

L'étude Thermarthrose a évalué l'ASMR de la cure thermale dans le traitement de la gonarthrose. Pour ce faire, 462 patients randomisés ont reçu leur traitement habituel seul ou bien complétés de soins thermo-minéraux. Résultats à 6 mois: plus de 50 % des patients curistes sont améliorés en termes de douleur et de fonction (soit 50 % de plus que chez les patients témoins).

462 patients ont été enrôlés dans l'étude (tableau 1), se partageant entre le groupe curiste et le groupe témoin. Le recrutement a été comparable dans les trois centres.

	Curistes	Témoins	Total
Préselectionnés : 630 Non éligibles : 168			
Randomisés	232	230	462
Refus de randomisation Changement de groupe	28	23	51
6 mois analyse en ITT	195	187	382
9 mois analyse en ITT	175	174	349

Le critère de jugement principal était l'obtention d'un état d'amélioration cliniquement importante à 6 mois; les données statistiques démontrent la supériorité du traitement thermal par rapport aux témoins ($p = 0,005$) (tableau 2).

	Témoins	Curistes	P
3 mois	70/179 (39,1 %)	107/183 (58,5 %)	
6 mois détail: Amélioration de la douleur (EVA) Amélioration de la fonction (Womac)	68/187 (36,4 %) 36/186 (19,4%) 49/172 (28,5%)	99/195 (50,8%) 63/193 (32,6%) 75/179 (41,9%)	0,005
9 mois	62/173 (35,8 %)	93/173 (53,8 %)	

Plus globalement, à 3 mois, 6 mois et 9 mois la cure augmente d'environ 50 % le nombre de patients améliorés de manière pertinente en termes de douleur et de fonction. L'opinion des patients, mais aussi celle des médecins, identifie 2 fois plus de malades améliorés chez les curistes ($p < 0,01$): 54,4 % des patients améliorés chez les curistes contre 29,7 % chez les témoins (opinion des patients) (tableau 3);

54,4 % des patients améliorés chez les curistes contre 30,9 % chez les témoins (opinion des médecins) (tableau 4).

Point de vue des patients	Curistes	Témoins
Pire	6,70 %	13,10 %
Inchangé	38,90 %	57,10 %
Amélioré	54,40 %	29,70 %

Point de vue du médecin	Curistes	Témoins
Pire	4,40 %	6,90 %
Inchangé	41,10 %	62,30 %
Amélioré	54,40 %	30,90 %

Une amélioration significative des scores de douleur et de fonction

A 6 mois on observe, de manière statistiquement significative une amélioration du score de la douleur (EVA de 100 mm) de 11,4 (+/- 24,9) chez les curistes et de 4,0 (+/- 22,8) chez les témoins ($p = 0,003$); l'amélioration du score d'incapacité (score de Womac) est de 8,5 (+/- 14,7) chez les curistes et 3,0 (+/- 15,4) chez les témoins ($p < 0,001$). Pour une visualisation plus concrète, on peut présenter sous forme de pourcentages cette amélioration de la douleur (tableau 5) et de la fonction (tableau 6).

% Amélioration	Douleur 3 mois	Douleur 6 mois	Douleur 9 mois
Curistes	22 %	20 %	25 %
Témoins	14 %	5 %	7 %

% Amélioration	Douleur 3 mois	Douleur 6 mois	Douleur 9 mois
Curistes	21 %	23 %	21 %
Témoins	14 %	10 %	10 %

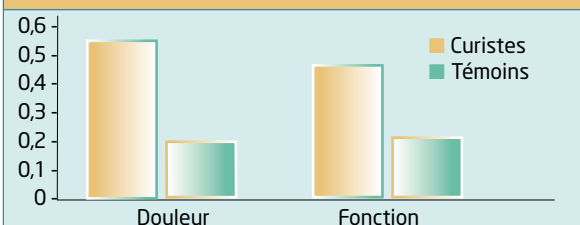
améliorés à 6 mois

L'effet thérapeutique de la cure thermique chez le gonarthrosique est donc une amélioration significative des douleurs et des capacités fonctionnelles par rapport au traitement non chirurgical; cette amélioration se maintient stable au 9^e mois. Il n'a pas été mis en évidence de différences entre les centres thermaux.

Un effet thérapeutique 2 fois plus important chez les curistes

Le calcul de l'effet thérapeutique standard (effect size) montre qu'il est 2 fois plus important chez le curiste pour l'effet antalgique (0,55 chez les curistes contre 0,21 chez les témoins) comme pour l'effet sur la fonction (0,43 chez les curistes contre 0,17 chez les témoins) (figure 1).

Figure 1 : effets thérapeutiques standards (effect size) calculés chez les patients de thermarthrose



Dans l'étude thermarthrose, la magnitude de l'effet thérapeutique (effect size) d'amélioration des douleurs et de la fonction est donc nettement plus importante que celle observée chez les patients témoins. Rappelons qu'un effect size inférieur à 0,2 n'a pas de signification clinique; que l'effet thérapeutique est faible entre 0,2 et 0,5, modéré entre 0,5 et 0,8, fort au-delà de 0,80.

Tableau 7 : effect sizes calculés pour les divers traitements de la gonarthrose

Thérapie	Effect size
Chondroïtine (études évitant biais) (6)	0,03
Education (26)	0,06
Massages (26)	0,10
Perte de poids (26)	0,13
Paracétamol (26)	0,21
Diacéhréine (26)	0,22
AINS (études évitant biais) (3)	0,23
Exercices de renforcement musculaire (26)	0,32
Acide hyaluronique (1)	0,32
Cure thermique (données anciennes) (26)	0,46
Thermarthrose	0,55

Dans le tableau 7 on rapporte les tailles d'effets des diverses thérapeutiques utilisées pour calmer les douleurs de l'arthrose du genou (1, 3, 6, 26). On peut observer que le traitement thermal a la plus grande magnitude d'effet et que d'autre part la magnitude d'effet observé pour les témoins (traitement habituel et programme d'exercices) recoupe bien les données de la littérature.

Des évènements indésirables extrêmement rares

Un seul évènement indésirable sérieux a été observé (4 pour mille); il s'agissait d'une hospitalisation pour lithiase urinaire. Les taux d'accidents digestifs pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont en moyenne de 2,5 % des patients prenant des AINS pour une affection rhumatismale chronique présentent une lésion gastro-duodénale perforée; il existe également pour les AINS des accidents cardio-vasculaires dont la fréquence s'accroît avec l'âge et des réactions allergiques souvent croisées, des réactions cutanées parfois graves... Les AINS sont la première cause de mortalité iatrogénique. Le coût des accidents digestifs a été évalué à un dollar par jour par prise d'AINS et d'une manière plus générale le coût des AINS exprimé par QALY a été chiffré, selon la nature de la molécule, à des coûts annuels allant de 10 000 GBP à 97 000 GBP. Il ne faut pas perdre de vue non plus que les médicaments d'action lente réputés bien tolérés donnent lieu à des évènements indésirables sérieux chez 5 % des patients (5, 18, 19).

UNE AMÉLIORATION DU SMR POUR LA GONARTHROSE

Par son efficacité sur le plan clinique prouvée par cette étude et son rapport bénéfice/risque très favorable, la cure thermique représente une amélioration du SMR par rapport aux thérapeutiques non chirurgicales habituelles de la gonarthrose. A ces divers titres, elle devrait être inscrite parmi les recommandations de prise en charge de la gonarthrose.

Un essai randomisé sur 462 patients

Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, en groupe parallèle, en simple insu. La méthodologie a fait appel à la technique de randomisation de Zelen destinée à réduire le biais méthodologique généré par l'insatisfaction du résultat de la randomisation. L'effectif a été calculé *a priori* pour pouvoir valider l'hypothèse testée dans le cadre d'une « analyse en intention de traiter » (ITT), après vérification de l'absence d'effet centre.

Les patients recevant le traitement thermal en ambulatoire, la thérapie reçue s'est avérée réduite au seul traitement thermo-minéral et n'intégrait pas les bénéfices du séjour thermal comprenant notamment l'influence du repos et du changement d'habitudes de vie. Le comparateur retenu est le traitement de référence habituel.

462 patients ont été enrôlés dans l'étude, se partageant entre le groupe curiste et le groupe témoin; le recrutement a été comparable dans les trois centres.

Un critère de jugement principal basé sur la clinique à 6 mois

C'est un critère clinique. On a utilisé un score d'évaluation pertinent, validé et recommandé internationalement: réduction de la douleur (diminution de l'intensité douloureuse d'au moins 19,9 points à l'échelle visuelle analogique de la douleur de 100 mm) et/ou amélioration des capacités fonctionnelles d'au moins 9,1 points sur une échelle de Womac. Ces éléments sont représentatifs d'une amélioration clinique probante du patient (Minimum Clinically Important Improvement: amélioration minimale cliniquement importante). Ce critère de jugement principal a été évalué à 6 mois. Des évaluations ont également été réalisées à 3 et 9 mois.

Des critères d'inclusion suivant les recommandations de l'American College of Rheumatology

- Existence de douleurs du genou chez des patients âgés de cinquante ans au moins,
- Éventuellement signes de crépitation articulaire ou dérouillage matinal de moins de trente minutes,
- Signes radiographiques de gonarthrose,
- Intensité de la douleur mesurée à au moins 30 mm à l'échelle visuelle analogique de la douleur.

Traitement thermal + traitement habituel *versus* traitement habituel seul

Les curistes et les témoins recevaient par ailleurs le traitement habituel (analgésiques anti-inflammatoires, médicaments d'action lente, infiltrations articulaires, visco-supplémentation, soins physiques...) complété par un programme d'auto-exercices validé et recommandé (EULAR, HAS) (17, 20, 27); les exercices étant enseignés au patient avec remise d'un livret de référence; le patient devait réaliser trois fois par jour une série de quatre exercices différents, d'une durée de six secondes à réaliser six fois d'affilée. En plus de ce traitement, les curistes bénéficiaient pendant 18 jours consécutifs de bains et d'applications de boues thermo-minérales, d'exercices de mobilisation en piscine thermo-minérale et de massages.

Un suivi jusqu'à 9 mois après la cure

Les patients ont été évalués à l'inclusion, puis à 3, 6 et 9 mois par des médecins indépendants des établissements thermaux; l'essai a été coordonné par le Centre d'Investigations Cliniques du CHU de Grenoble qui a assuré la collection des données, leur traitement statistique et leur valorisation scientifique. Ce travail a été accepté pour publication par *Annals of Rheumatic Diseases*, première revue rhumatologique mondiale (facteur d'impact: 7,188) et est désormais disponible en ligne*.

A titre de comparaison, les essais précédents étaient publiés, pour trois d'entre eux, dans des revues sans facteur d'impact, les autres dans des revues dont le facteur d'impact n'atteignait pas 2.

* Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis, a large randomised multicentre trial.

- | | | |
|----------------|--------------|--------------|
| • Forestier R, | • Françon A, | • Rolland C, |
| • Desfour H, | • Foote A, | • Roques CF, |
| • Tessier JM, | • Genty C, | • Bosson JL. |

Ann Rheum Dis published online 3 Sep 2009.

Références

1. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K and Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005; 172: 1039-1043.
2. Balint G, Buchanan WW, Adam A, et al. The effect of the thermal mineral water of Nagybaracska on patients with knee joint osteo-arthritis - a double blind study. *Clin Rheumatol*, 2007; 26: 890-894.
3. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A and Slórdal. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004; 329: 1317-1312.
4. Cantarini L, Leo G, Giannitti C. et al. Therapeutic effect of spa therapy and short wave therapy in knee osteoarthritis: a randomised, single blind, controlled trial. *Rheumatol Int* 2007; 27: 523-529.
5. Chen YF, Jobanputra P, Barton P et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; 12:1-278.
6. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. *New Engl J Med* 2006; 354: 795-808.
7. Evcik D, Kavuncu V, Yeter A and Yigit I. The efficacy of balneotherapy and mud-pack therapy in patients with knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 60-65.
8. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of the evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (7): 1068-1.
9. Flusser D, Abu-Shakra M, Friger M. et al. Therapy with mud compresses for knee osteoarthritis. Comparison of natural mud preparations with mineral-depleted mud. *J Clin Rheum* 2002; 8 (4): 197-203.
10. Harzy T, Ghani N, Akasbi N et al. Short- and long-term therapeutic effects of thermal mineral waters in knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trial. *Clin Rheumatol* 2009; 28 (5): 501-7.
11. Karagülle M, Karagülle MZ, Karagülle O, Dönmez A and Turan M. A 10-day course of SPA therapy is beneficial for people with severe knee osteoarthritis. A 24-week randomised, controlled pilot study. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 2063-2071.
12. Kilicoglu O, A Donmez, Z Karagulle, N Erdogan, E Akalan and Y Temelli. Effect of balneotherapy on temporospatial gait characteristics of patients with osteoarthritis of the knee. *Rheumatol Int* 2009 (publication on line).
13. Kovacs I and Bender T. The therapeutic effect of Czerketsyolo thermal water in osteoarthritis of the knee: a double blind controlled follow up study. *Rheumatol Int* 2002; 21: 218-21.
14. Nguyen M. Prolonged effects of 3 weeks therapy in a spa resort on lumbar spine, knee and hip osteoarthritis: Follow up after 6 months. A randomised controlled trial. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 77-81.
15. Odabasi E, Karagülle MZ, Karagülle Z, Turan M. and Karagülle O. Comparison of two spa therapy regimens in patients with knee osteoarthritis, an exploratory study. *Phys Med Rehab Kuror* 2002; 12: 337-41.
16. Odabasi E, Turan M, Erdem H and Tekbas F. Does mud therapy have any chemical effect? A randomized controlled trial. *J. Altern Complement Med* 2008; 14: 559-565.
17. Pendleton A, Arden N, Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 936-944.
18. Rahme E, Joseph L, Kong SX, Watson DJ and LeLorier J. Cost of prescribed NSAID-related gastrointestinal adverse events in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 (2): 185-192.
19. Ramey DR, Watson DJ, Yu C, Bolognese JA, Curtis SP and Reicin AS. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (5): 715-22.
20. Ravaud P, Giraudeau B, Logeart I et al. 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: 703-8.
21. Sherman G, Zeller L, Avriel A, Friger M, Harari M. and Sukenik S. Intermittent balneotherapy at the Dead Sea Area for patients with knee osteoarthritis. *Israel Medical Association Journal* 2009; 12: 88-93.
22. Sukenik S, Flusser D, Codish S, Abu-Shakra M. Balneotherapy at the Dead sea for knee osteoarthritis. *Isr Med Assoc J* 1999; 1: 83-5.
23. Verhagen A., Bierma-Zeinstra S, Lambeck J et al. Balneotherapy for osteoarthritis. A Cochrane review. *J Rheumatol* 2008; 35: 1118-1123.
24. Wigler I, Elkayam O, Paran D and Yaron M. Spa therapy for knee osteoarthritis: a prospective study. *Rheumatol Int* 1995; 15: 65-8.
25. Yurtkuran Z, Yurtkuran M, Alp A et al. Balneotherapy and tap water therapy in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2006; 27: 19-27.
26. Zhang W, Moskowitz R, Nuki G et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007; 15: 981-1000.
27. Zhang W, Moskowitz R, Nuki G et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16: 137-162.

AFRETH

Association Française pour la Recherche Thermale
1, rue Cels - 75014 PARIS
Tél. 01 53 91 05 75
E-Mail: afreth@wanadoo.fr
Site Internet: www.afreth.org