



**RECOMMANDATIONS**  
**en vue de**  
**L’EVALUATION DES CURES THERMALES**

**Consensus d’experts**  
***Juillet 2007***

1, rue Cels  
75014 – PARIS

[afreth@wanadoo.fr](mailto:afreth@wanadoo.fr)  
[www.afreth.org](http://www.afreth.org)

*L'Association Française pour la Recherche en Thermalisme (AFRETH) a pour but de susciter et d'encadrer des recherches et des évaluations qui, à terme, devraient permettre de déterminer les services médicaux que les cures thermales rendent aux patients et / ou à la collectivité, ainsi que la place qu'elles occupent légitimement dans la thérapeutique.*

*Les recommandations qui suivent sont destinées aux chercheurs et évaluateurs qui ont l'intention de solliciter l'AFRETH dans le cadre de ses appels d'offre. Elles résultent de l'expérience du Conseil Scientifique de l'AFRETH et des avis de ses experts. Elles ont pour but de souligner les points soulevés par le cas particulier des cures thermales notamment lors de l'examen des projets de recherche soumis à l'AFRETH. Elles n'ont pas pour objectif de se substituer aux nombreux et excellents traités et documents qui existent sur les essais cliniques et les études épidémiologiqueS, auxquels il sera toujours utile de se reporter.*

## TABLE DES MATIERES

<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>4</b>
1 OBJECTIF .....	4
2 QUESTION.....	4
3 LA CURE THERMALE .....	5
4 PLANS EXPERIMENTAUX et PLANS D'ETUDE .....	5
41 Essais cliniques ou essais expérimentaux .....	5
411 Essais classiques : cures vs non cures .....	6
412 Cures immédiates vs cures différées .....	6
413 Méthode de Zelen.....	7
414 Essais dans lesquels le sujet est son propre témoin et séries temporelles non interrompues.....	7
42 Etudes épidémiologiques.....	8
421 Cohortes indépendantes.....	10
422 Etudes cas – témoins .....	10
43 Autres types d'études .....	11
431 Education pour la santé.....	11
432 Synthèses de la littérature .....	11
433 Etudes médico-économiques .....	11
5 CRITERES D'INCLUSIONS.....	12
6 COMPARATEURS.....	13
61 Cure vs non cure ou cure immédiate vs cure différée .....	13
62 Autres comparaisons .....	13
621 Cure vs modifications environnementales sans cure .....	13
622 Cure vs cure sans aller en cure.....	14
623 Cure sans aller en cure vs non cure.....	14
7 ALLOCATION ALEATOIRE (randomisation).....	15
8 INSU .....	17
9 CRITERES DE JUGEMENT .....	18
10 DUREE .....	20
11 EFFECTIFS .....	21
12 ABANDONS ; PERDUS DE VUE.....	21
13 ANALYSE DES RESULTATS ; EXTRAPOLATIONS .....	21
14 LOGISTIQUE .....	22
15 ASPECTS REGLEMENTAIRES .....	22
16 BUDGET ; FINANCEMENT .....	23
17 PUBLICATION .....	23
<b>COMMENTAIRES</b> .....	<b>24</b>
1 Préambule .....	24
2 Etudes physico-chimiques et pharmacodynamiques.....	25
3 Produit thermo-minéral et soin thermal.....	25
4 Essais ou études multicentriques.....	25
5 Evaluation de l'intérêt individuel et de l'intérêt en santé publique.....	26
6 Essais explicatifs et essais pragmatiques.....	27
7 Indications .....	28
8 Etapes d'un projet .....	28
9 Consensus d'experts sur la méthodologie de l'évaluation des cures thermales.....	30
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>31</b>
1 Publications utilisées.....	31
2 Bibliographie complémentaire.....	34
<b>ANNEXE</b> .....	<b>37</b>
Cures thermales, lois et règlements, par JP DEMAREZ	

# **RECOMMANDATIONS**

## **1 OBJECTIF**

Le promoteur d'un essai ou d'une étude en thermalisme doit se poser très précisément la question de sa recherche et définir en premier lieu son champ d'application médical, social ou économique. En conséquence :

Il est très important de distinguer d'emblée le choix du schéma de l'étude :

- démonstration des propriétés ou des performances attendues des cures thermales (pour lequel l'essai expérimental sera la méthode de référence)
- mesure de l'impact des cures thermales dans la vraie vie ou service médical rendu (la référence étant ici l'étude observationnelle)
- évaluation des coûts et du rapport bénéfices / coûts
- comparaison avec des stratégies thérapeutiques alternatives.

- L'objectif poursuivi donc doit être précisé :

- i. Efficacité (cf p 23)
- ii. Utilité (cf p 24)
- iii. Performances (cf p 24)
- iv. Effets indésirables
- v. Stratégies thérapeutiques
- vi. Education pour la santé
- vii. Intérêt de santé publique (cf p 22)
- viii. Economie (cf p 8 et 16)

- Le caractère de l'essai ou de l'étude doit être explicité :

- i. Essai dont l'objectif est en premier la connaissance scientifique.
- ii. Etude portant essentiellement sur la pratique usuelle.

Les premiers sont habituellement dits « explicatifs », les seconds sont habituellement dits « pragmatiques ». Cette opposition classique entre explicatif et pragmatique (cf p 23), est schématique et quelque peu artificielle. La plupart des essais ou des études cliniques en thermalisme ont pour but d'élaborer une connaissance scientifique dans des conditions pragmatiques.

- Ces considérations conditionnent le choix du type d'essai ou d'étude.

## **2 QUESTION**

- Le protocole doit énoncer clairement la question posée. La conclusion doit apporter la réponse à cette question et à elle seule.
- A chaque question, son essai ou son étude.  
Si le problème posé engendre plusieurs questions, il convient d'établir un programme d'études.

### **3 LA CURE THERMALE**

- La cure thermale comporte d'une part des soins thermaux et d'autre part un ensemble environnemental (changement d'habitudes, hébergement, repos, alimentation,...).
- Les soins thermaux doivent tenir compte de la nomenclature générale des actes thermaux (sauf s'il s'agit d'évaluer un nouvel acte) et des pratiques de la station.
- La standardisation des soins au niveau d'une station thermale ou d'un essai est possible, mais elle pose des problèmes pratiques de réalisation et de contrôle, et restreint la validité des conclusions à cette modalité. Elle n'est pas obligatoire même pour un essai clinique comparatif.
- En cas d'essai ou d'étude multicentrique, une stratification par station est souhaitable. En effet,
  - i. Les modalités des soins thermaux peuvent différer d'une station à l'autre dans la même orientation thérapeutique.
  - ii. La qualité de la mise en œuvre des soins thermaux peut différer d'une station à l'autre.
  - iii. L'environnement peut être de nature et de qualité différente d'une station à l'autre.

### **4 PLANS EXPERIMENTAUX et PLANS D'ETUDE**

Deux types de plans peuvent être distingués :

- Les essais cliniques (ou essais expérimentaux).
- Les études épidémiologiques.

Le problème fondamental en thermalisme est que l'acceptabilité et l'utilité sociales des cures thermales doivent se fonder sur des essais et / ou des études qui doivent être recevables scientifiquement tout en étant méthodologiquement adaptés par rapport aux standards reconnus en pharmacologie clinique et en évaluation des médicaments.

#### **41 Essais cliniques ou essais expérimentaux**

Ils permettent d'évaluer la quantité d'effet produite par les cures thermales par rapport à d'autres thérapeutiques. Ce sont les instruments incontournables chaque fois que l'objectif est la connaissance scientifique. Leur point commun principal est l'allocation aléatoire des patients aux groupes cures et non cures. Les autres principes à respecter sont l'analyse en intention de traiter, un monitoring minimal et l'évaluation en insu. Les essais cliniques portent sur une indication précise et une population cible.

Leur inconvénient est de porter sur une population cible sélectionnée et non forcément représentative du tout venant des malades. Des difficultés notamment en ce qui concerne la faisabilité de l'essai et la signification pratique de ses résultats peuvent résulter de critères d'inclusion trop restrictifs, de critères de jugement trop stricts, de protocoles de surveillance trop complexes ou de suivi de trop brève durée.

Dans le domaine considéré, on envisagera plus particulièrement les éventualités suivantes :

#### **411 Essais classiques : cures vs non cures**

Essai prospectif comparatif avec allocation aléatoire et double insu.

L'essai prospectif comparatif (ici, cure thermale vs non cure) avec allocation aléatoire et double insu, constitue l'idéal, le « gold standard » des essais cliniques. Dans le cas présent, il est irréalisable (ne serait ce que parce que le malade ne peut pas respecter l'insu).

Les plans expérimentaux comporteront donc des adaptations par rapport au modèle. Ces adaptations devront au minimum respecter :

- La comparabilité des groupes de patients assuré par le tirage au sort,
- L'évaluation en insu (ou au moins, la plus objective possible).

Il est ici proposé trois variantes, mais cette liste n'est pas limitative.

#### **412 Cures immédiates vs cures différées**

Essai clinique prospectif comparatif avec allocation aléatoire

Après inclusion, les patients sont répartis en deux groupes par tirage au sort :

- Le premier bras bénéficie de la cure thermale d'emblée, puis est suivi pendant une période x
- Le second bras est suivi pendant un temps égal à celui de l'observation du premier groupe, puis bénéficie d'une cure thermale.

La comparaison est effectuée à la fin de la période x d'observation.

La cure thermale différée du second groupe est hors expérimentation ; son rôle est seulement de faciliter l'acceptation du protocole par les patients et de ne pas les priver d'une thérapeutique qu'ils souhaitent.

Ce plan soulève divers problèmes :

- La comparabilité initiale des deux groupes est en principe assuré par le tirage au sort ; elle doit être vérifiée, en particulier en ce qui concerne les traitements suivis hors cure.
- Les refus de participation avant et après tirage au sort qui, s'ils sont trop nombreux, risquent de rendre l'essai infaisable ou d'en réduire la signification ou, surtout, d'en rendre les résultats ininterprétables.
- Si beaucoup de sujets refusent le bras auquel ils sont été affectés, le bénéfice du tirage au sort est perdu et la comparabilité des groupes n'est plus assurée.

- Les patients du premier groupe doivent être disponibles pour partir en cure : un délai trop long risque de modifier les critères d'inclusion et d'allonger la durée de l'essai.
- Le délai d'attente du groupe différé doit être au minimum égal à celui de la cure et du suivi post-cure ; trop court il induirait de grandes difficultés d'analyse, trop long il accroîtrait le nombre des refus et des perdus de vue (biais « liste d'attente »).
- L'influence éventuelle de la frustration des patients du groupe différé sur des critères de jugement subjectifs.
- Les changements éventuels de bras peuvent, s'ils sont nombreux, ce qui n'est pas exclu dans ce cas, rendre les résultats d'une analyse en intention de traiter non significatifs et empêcher de conclure sur la signification de l'essai.

L'essai ne concerne que les patients relevant potentiellement d'une cure thermale et disponibles pour celle-ci. Il est relatif au bénéfice qu'ils sont susceptibles d'en tirer.

Ce plan expérimental a été utilisé dans un certain nombre d'études, mais sa faisabilité ne doit pas être surestimée. Il convient que toutes les difficultés potentielles soient discutées dans le protocole et les solutions envisagées face à chacune.

#### **413 Méthode de ZELLEN**

La méthode de ZELLEN est une adaptation de la méthode canonique des essais comparatifs visant à diminuer le nombre de refus de participation ou d'abandons. Pour cela, son principe est de permettre à chaque patient de bénéficier du traitement qui a ses préférences, tout en conservant l'allocation aléatoire des cures.

L'essai est comparatif avec allocation aléatoire qui définit les deux bras (ici cures vs non cures) entre lesquels sera faite la comparaison et assure leur comparabilité initiale. Le consentement est postérieur au tirage au sort. Le patient peut refuser le résultat du tirage au sort ; il bénéficie alors de l'autre traitement (mais reste évalué dans le groupe pour lequel il a été tiré). Le risque est celui d'un nombre excessif de changement de bras ou de bras fortement inégaux (attraction d'un bras) : lorsque le taux de changements est trop élevé (dépassants arbitrairement 10 % pour certains), l'essai doit être abandonné (ce qui a ici de fortes chances de se produire)

Cette méthode demande une très grande rigueur méthodologique et une forte éthique.

#### **414 Essais dans lesquels le sujet est son propre témoin et séries temporelles non interrompues**

Essai clinique prospectif sans comparateur externe et sans allocation aléatoire

Le patient est son propre témoin. La comparaison porte sur son état avant et après cure thermale. Il n'y a pas de groupe témoin externe, donc pas d'allocation aléatoire.

Ce plan implique que l'évolution naturelle de l'affection soit connue et relativement stable pendant la durée de l'essai ; sinon, on pourrait penser que le malade aurait pu aller mieux en restant chez lui. D'autre part la quantité d'effet des traitements habituels doit être connue et pouvoir être distinguée du bénéfice éventuel de la cure.

Le point important est de trouver un critère de jugement fiable et significatif, le moins subjectif possible, qui ne se limite pas à l'effet d'une bonne prise en charge.

- Le plan le plus simple est l'évaluation après vs avant la cure thermale. Le biais majeur est d'attribuer à la cure thermale un effet à terme du en fait à l'évolution spontanée de la maladie.
- Les séries temporelles ininterrompues comportant plusieurs évaluations avant la cure et plusieurs évaluations après la cure, pallient cet inconvénient : la longueur de l'observation acquiert une valeur probante. Elles demandent cependant une durée d'observation plus importante, ce qui peut entraîner refus de participation ou abandon (en particulier si le délai avant la cure est important).

Cette méthode simple permet, dans le cadre d'une étude pilote, d'avoir un ordre de grandeur de l'effet attendu. Elle permet d'affirmer l'existence d'une utilité pour l'individu ou d'un intérêt de santé publique, bref d'un service médical rendu, ce qui peut justifier la prise en compte d'une technique thérapeutique.

A contrario, en l'absence d'une comparaison externe avec l'absence de traitement, elle ne peut pas suffire à démontrer l'efficacité d'un traitement, ni permettre de choix entre des stratégies thérapeutique différentes.

## **42 Etudes épidémiologiques**

L'objectif est la quantité d'effet en situation courante d'usage. Ces études sont dites observationnelles et un des problèmes rencontrés est la possibilité que l'observation modifie le phénomène observé. On souhaite que tout se passe de la même façon que si l'étude n'avait pas eu lieu (ou au moins d'une façon pas trop éloignée de la réalité). La décision de prescrire une cure relève seulement de la décision du médecin. Cela exclut le tirage au sort des traitements, mais non l'existence d'un groupe témoin. En tout état de cause, ces études doivent être menées d'une manière aussi rigoureuse que les essais classiques.

Le point essentiel de ces études est l'absence d'allocation aléatoire des cures. De ce fait, la comparabilité initiale des groupes à comparer, cures et non cures, n'est pas assurée ; il est même certain qu'ils sont différents.

Les études épidémiologiques comportent en règle deux groupes de malades, cures et non cures, et sont classés en :

- Cas – témoins
- Cohortes.



1 –

- Les groupes cures / non cures doivent rester comparables et cette comparabilité doit être vérifiée.  
Etant donné le biais de recrutement résultant de l'absence de tirage au sort, les différences entre les groupes portant sur les variables susceptibles d'influencer le résultat doivent être standardisées et ne pas dépasser une borne maximum (dont la fixation est évidemment arbitraire et estimée par certains à 10%).
- A défaut, les groupes cures / non cures peuvent être rendus le plus possible comparables par des techniques d'appariement a priori ou d'ajustement a posteriori, mais celles-ci doivent être clairement définies et leur efficacité vérifiée.

Malgré cela, le défaut essentiel de ces études par rapport aux essais expérimentaux est que ces comparaisons et ajustements portent sur les variables connues et, à la différence du tirage au sort, n'assurent pas la comparabilité par rapport aux variables cachées.

2 – Les études épidémiologiques reposent sur l'existence ou la constitution de bases de données à partir desquelles sont constitués les groupes à comparer.

- Les données doivent comporter d'une manière suffisamment exhaustive les critères d'inclusion et les critères de jugement.
- La qualité des données doit être assurée et vérifiable.
- La durée d'observation doit être adéquate.
- Les données doivent être accessibles.

En France, les bases de données existantes sont médicales, administratives (PMSI) ou relèvent de l'assurance maladie. Ces dernières sont les plus importantes. Elles ne comportent pas de données médicales, en particulier le diagnostic sauf pour les Affections de Longue Durée. Il existe cependant des procédés plus ou moins complexes pour y remonter (type de consommation de biens de santé, retour au médecin traitant, par exemple). Elles permettent de repérer les curistes et donc de mettre en relation la pratique des cures thermales avec la consommation de soins. Etant donné le nombre de bases de données de l'assurance maladie, le plus simple est de travailler avec une caisse primaire (mais ceci limite le recrutement et pose le problème de l'extrapolation à l'ensemble de la population).

- Les bases de données permettent les évaluations dans les conditions usuelles de traitement puisque la prescription de cure et son recueil dans la base sont indépendants de l'étude.
- Les bases de données permettent un suivi prolongé et la connaissance de la consommation de biens de santé.

Le degré d'accessibilité et l'intérêt pour le thermalisme de ces bases est très variable.

En cas d'utilisation d'une base les relations entre celle-ci et le promoteur devront être précisées, notamment sa nature, son contenu, les conditions d'extraction des données.

3 – Les études épidémiologiques (cohortes, cas – témoins) conviennent relativement bien pour la recherche d'effets indésirables.

#### **421 Cohortes indépendantes**

Ensemble de patients présentant une caractéristique commune, ici des critères d'inclusion portant notamment sur la pathologie.

Le recrutement des patients peut se faire soit à partir d'un pool de médecins prescripteurs, soit par appel direct aux malades, soit à partir de bases de données.

Les deux bras sont constitués selon que les patients bénéficient ou non d'une cure. L'étude est donc comparative. Il n'y a pas de tirage au sort ; la prescription de la cure est faite selon les habitudes des médecins et/ou les données d'un référentiel, ainsi que la disponibilité du patient.

L'étude peut être prospective, de préférence en créant un instrument informatique de recueil et d'exploitation, ou rétrospective sur base de données existante.

Les malades peuvent être en insu s'il est possible de ne pas les informer qu'ils participent à une étude ou s'il est possible de leur laisser ignorer l'existence de l'autre bras.

Les médecins prescripteurs peuvent être en insu s'il est possible de leur laisser ignorer que l'étude porte sur les cures thermales.

#### **422 Etudes cas – témoins**

Etude comparant un groupe de malades ayant bénéficié d'une cure thermale avec un groupe de malades appariés n'en ayant pas bénéficié.

Le critère d'inclusion est donc la pratique d'une cure thermale dans une indication donnée.

Chaque patient est apparié avec un ou plus souvent plusieurs témoins qui ne diffèrent de lui que par la cure thermale. Cet appariement porte sur des critères jugés pertinents, en particulier le type et le degré de pathologie, le sexe, l'âge, etc. En pratique, cela peut-être compliqué !

Il faut expliquer avec précision ce qu'on mesure.

Les études cas – témoins sont souvent rétrospectives dès lors que l'on peut disposer des données nécessaires. Elles peuvent aussi être prospectives et, si elles peuvent alors demander plus de temps, il est plus facile d'éviter les biais.

## **43    Autres types d'études**

### **431   *Education pour la santé***

En cas de pathologie chronique, la prise en charge de sa maladie par le patient (assisté éventuellement par son entourage) est un élément essentiel de réduction de la morbidité et de la mortalité, ainsi que de l'amélioration de la qualité de la vie. Cette prise en charge est d'une importance et d'une qualité très variable. Elle dépend de la connaissance et de la compréhension qu'a le patient de sa maladie. Il importe donc que celui-ci soit éduqué.

Cette éducation pour la santé est faite de multiples manières. Les cures thermales sont certainement une occasion privilégiée pour y procéder car c'est un moment de disponibilité des malades pour s'occuper de leur santé. Les stations thermales l'ont bien compris et proposent ou ont l'intention de proposer des programmes d'éducation aux curistes.

Ces programmes doivent être évalués, d'abord pour savoir s'ils sont satisfaisants et aussi pour être pris en considération par les autorités sanitaires. Ils doivent donc faire l'objet d'essais ou d'études, soit les prenant pour objets uniques, soit les globalisant dans l'évaluation de l'utilité de la prise en charge thermale.

### **432   *Synthèses de la littérature***

Des synthèses de la littérature constituent une approche permettant l'appréciation de la quantité d'effet d'une thérapeutique.

- L'analyse doit porter sur un champ (une indication, par exemple) aussi précis que possible.
- La littérature doit exister et sa qualité doit être vérifiée. Les bases de données utilisées doivent être indiquées et justifiées.
- La méthode utilisée doit être décrite et en particulier, les mots-clés, la (ou les) stratégies de recherche, les critères d'inclusion et / ou d'exclusion des articles et la grille d'analyse utilisée lors de leur lecture.
- Différents types d'analyse sont proposés : méta analyse, méta régression, mélange de comparaisons de traitement.

### **433   *Etudes médico-économiques***

Les études médico-économiques en thermalisme sont un cas particulier de celles relatives aux stratégies de santé. Le document de base à consulter est donc le « Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé » du Collège des Economistes de la Santé.

#### ***Etudes prospectives***

- L'évaluation médico-économique repose sur des essais expérimentaux ou des études épidémiologiques ayant une signification médicale et/ou sociétale.

- Avant d'entreprendre une étude médico-économique, il faut avoir une idée de l'importance de l'effet auquel on s'intéresse, et du coût qu'il pourrait raisonnablement justifier.
- Les études médico-économiques comprennent classiquement plusieurs types : coûts – coûts, coûts – efficacité, coûts – utilité, coûts – bénéfice. En pratique, on s'intéresse aux coûts par rapport à un état de santé.
- L'évaluation médico-économique porte sur le coût de la décision, faire ou ne pas faire une cure, en fonction du bénéfice retiré.
- L'évaluation médico-économique dépend du point de vue considéré (patient, assurance maladie, station thermale, société, etc.) qui doit être précisé.

### ***Analyse de la littérature***

Les techniques d'analyse décisionnelles peuvent constituer une aide à la décision et permettre, théoriquement, de mettre en évidence les avantages des cures thermales en termes de coût. La pierre d'achoppement est l'existence d'une telle littérature.

## **5 CRITERES D'INCLUSIONS**

- Les critères d'inclusion et de non inclusion doivent être bien caractérisés.
- Les critères d'inclusion doivent tenir compte des référentiels des indications des cures thermales, lorsqu'ils existent.
- Les critères d'inclusion et de non inclusion peuvent être plus ou moins contraignants. Il semble acquis qu'ils ne doivent pas l'être trop afin de permettre une extrapolation large des résultats et une inclusion plus facile. A contrario, s'ils sont trop stricts, la population cible sera homogène, mais les résultats ne seront valables que pour une fraction restreinte des malades et, surtout, le recrutement peut être rendu difficile, sinon impossible. Dans les études observationnelles, les malades sont inclus en pratique courante et les critères d'inclusion sont larges.
- Le protocole doit prévoir les modalités de contrôle du respect des critères d'inclusion et de non inclusion.
- Les critères d'inclusion peuvent prévoir la possibilité d'analyse par sous groupes, voire de stratification si des critères pertinents existent, génératrice de nouvelles hypothèses.
- La population cible doit être explicitement définie.
- La faisabilité du recrutement doit être appréciée.

1 – Les critères d'inclusion découpent dans la population générale la population cible. Le premier critère de sélection est celui de la pathologie concernée et plus précisément de ses manifestations cliniques et de son degré d'évolution ; il correspond à une indication reconnue des cures thermales dans les stations considérées. D'autres critères de sélection peuvent s'ajouter le cas échéant.

Surtout, le thermalisme a la particularité de réclamer une certaine disponibilité de ses usagers aussi bien en matière de temps que de moyens financiers ou d'aptitude aux

déplacements. Certains ne pourront jamais faire de cure thermale même s'ils n'ont pas de préjugés défavorables à leur égard et même prescrite par un médecin en qui ils ont confiance. Des enquêtes ont montré que cette disponibilité n'est rencontrée que chez près de la moitié de la population générale. La disponibilité est donc le deuxième critère important de sélection ; il n'y a que des avantages à ce qu'il soit explicite en non implicite. En toute rigueur, les essais et les études portent sur (et les résultats sont valables pour) des patients atteints de tel type de pathologie et disponibles pour une cure thermale.

Un troisième critère éventuel de sélection est l'acceptabilité de la cure thermale. Il ne sert à rien de proposer une cure thermale à un patient qui à un préjugé défavorable à son encontre quelques soient sa pathologie et sa disponibilité. La population cible est alors constituée des patients atteints de tel type de pathologie, disponibles pour une cure thermale et en acceptant le principe.

2 – L'expérience montre que la faisabilité du recrutement est très fréquemment surestimée. Ceci vient soit de l'absence de calcul a priori des effectifs nécessaires, soit de critères d'inclusion dont la sévérité restreint excessivement la population cible, soit d'une estimation optimiste du nombre des consultants, soit de la non prise en compte des refus de principe aux cures thermales. Le recrutement peut être facilité en augmentant le nombre de médecins recruteurs, en faisant une multicentrique, en procédant à une campagne publique de recrutement.

## **6 COMPARATEURS**

Tout essai ou étude doit être comparatif.

### **61 Cure vs non cure ou cure immédiate vs cure différée**

Patients bénéficiant d'une cure vs patients n'en bénéficiant pas.

- Les essais ou études cures vs non cures évaluent le bénéfice ou l'absence de bénéfice de la cure thermale dans une pathologie donnée.
- Les deux groupes de patients doivent être comparables au départ (en particulier, en ce qui concerne la pathologie et sa gravité) et on doit s'en assurer.
- Hors la cure, les deux groupes doivent bénéficier des mêmes traitements, traitement « habituel » s'il s'agit de prescriptions « spontanées », traitement de référence s'il s'agit d'un référentiel validé. Ces traitements doivent être décrits.

### **62 Autres comparaisons :**

#### **621 Cure vs modifications environnementales sans cure**

Patients bénéficiant d'une cure vs patients bénéficiant d'un changement de vie et d'environnement, sans cure

- Cette comparaison viserait à évaluer la part des changements de vie et d'environnement dans le bénéfice des cures thermales et, a contrario, celle des soins thermaux
- Les deux groupes de patients doivent être comparables au départ (en particulier, en ce qui concerne la pathologie, sa gravité et les traitements associés) et on doit s'en assurer.
- Cette comparaison demande une répartition aléatoire des patients.
- Les difficultés de réalisation semblent difficilement surmontables.

### **622 Cure vs cure sans aller en cure**

Patients bénéficiant d'une cure vs patients bénéficiant des soins thermaux sans bénéficier des changements de vie et d'environnement.

- Cette comparaison viserait à évaluer la part des soins thermaux dans le bénéfice des cures thermales et, a contrario, celle des changements de vie et d'environnement.
- Les deux groupes de patients doivent être comparables au départ (en particulier en ce qui concerne la pathologie, sa gravité et les traitements associés) et on doit s'en assurer.
- Cette comparaison ne permet pas d'allocation aléatoire et expose donc à des biais.

### **623 Cure sans aller en cure vs non cure**

Patients bénéficiant des soins thermaux sans bénéficier des changements de vie et d'environnement vs patients n'en bénéficiant pas.

- Cette comparaison viserait à évaluer la quantité d'effet des soins thermaux hors de l'influence des changements de vie et d'environnement.
- Les deux groupes de patients doivent être comparables au départ (en particulier, en ce qui concerne la pathologie, sa gravité et les traitements associés) et on doit s'en assurer.
- Cette comparaison demande une répartition aléatoire des patients.

*Les deux derniers cas concernent une fraction non négligeable des curistes qui proviennent de la région proche de la station thermale et qui rentrent chez eux tous les jours. Connaissant bien le thermalisme, étant a priori convaincus de ses bienfaits et étant plus facilement recrutés et suivis, ils constituent souvent une part importante des patients entrant dans les essais. Ils n'ont cependant pas la même signification que les curistes « ordinaires » et on doit s'assurer qu'ils ne viennent pas rompre la comparabilité des bras dans les essais hors de ces deux cas particuliers.*

## 7 ALLOCATION ALEATOIRE (randomisation)

- L'allocation aléatoire de la cure thermale pour la constitution des groupes de malades à comparer est la seule méthode acceptable du moment qu'elle est réalisable.
- Si l'essai ou l'étude est réalisé sans allocation aléatoire, cette absence doit être justifiée.

L'allocation aléatoire d'un traitement ou d'une stratégie thérapeutique est en effet la méthode scientifique optimale pour obtenir des groupes de malades homogènes et comparables en évitant au maximum les biais, y compris les biais cachés.

Les revues scientifiques de haut niveau n'acceptent en règle générale pour publication que les articles avec allocation aléatoire des traitements.

Rechercher si l'allocation aléatoire des cures thermales est possible est donc une priorité absolue.

En thermalisme, l'allocation aléatoire de la cure soulève des difficultés dans le recrutement et risque d'engendrer des biais. Si ces inconvénients sont trop importants, l'essai ou l'étude risque de devenir infaisable ou les résultats ininterprétables.

L'allocation aléatoire avec information minimale au malade est dorénavant possible en France (article R 1121-3 du code de la santé publique) dans le cadre des recherches dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel dans le respect de leurs indications. L'information fournie au malade doit cependant être validée par un comité de protection des personnes. On peut discuter de même si l'information complète doit être fournie au patient à l'issue de l'étude.

1 – L'allocation aléatoire pose un problème d'extrapolation, car ceux qui la refusent sont sans doute différents de ceux qui l'acceptent ; ils ne peuvent donc pas être retenus pour constituer le groupe non cure. Les conclusions de l'essai ne sont valables que pour la sous population qui accepte le tirage au sort et dont on ne sait pas ce qui la caractérise. Si elle est peu importante, l'essai perd de son intérêt (et le recrutement devient difficile).

Pour réduire le nombre des refus, on peut envisager :

- De ne pas inclure le tirage au sort dans l'information minimale donnée au patient si le comité de protection des personnes est d'accord (*sous réserve de validation juridique de ce point*).
- De n'inclure que des patients naïfs n'ayant encore jamais été en cure (en faisant l'hypothèse que ceux qui y sont allés désirent y revenir et refuseront le tirage au sort). Mais cette limitation présente des inconvénients, car elle limite le recrutement et la validité, seulement 25 % des cures remboursées étant des premières cures.

- De considérer comme un critère d'inclusion l'acceptation et la disponibilité du patient.
- D'utiliser le plan expérimental avec cure différée.

2 – On ne peut pas empêcher quelqu'un d'aller en cure. Des patients déçus, tirés dans le groupe non cure, peuvent obtenir ensuite d'un médecin la prescription d'une cure.

Bien que cette occurrence soit vraisemblablement peu importante, cet inconvénient peut influencer les résultats en intention de traiter. Pour y pallier, on peut envisager :

- D'utiliser un plan expérimental avec cure différée.
- D'offrir une compensation pour la participation à l'étude dans son ensemble.
- De créer un registre de tous les patients screenés et de les suivre jusqu'après l'évaluation (ce qui demande un suivi actif).
- De présenter une notice d'information claire et convaincante.

3 – On ne peut pas forcer quelqu'un à aller en cure.

Si on exclut du tirage au sort les patients qui, de toute façon, refuseront d'aller en cure, on crée un problème d'extrapolation : les conclusions ne seront valables que pour la sous population qui envisage d'aller en cure. On ne sait pas si le fait d'envisager d'aller en cure ou de le refuser systématiquement, est susceptible d'influencer le résultat de la cure. L'influence des préférences des patients sur les résultats a été mise en évidence dans d'autres cas ; elle peut constituer un biais de confusion, inévitable lorsque, comme ici, l'insu du patient est impossible (difficile de concevoir une cure fantôme !).

Il est cependant concevable de suivre et d'évaluer séparément ceux qui refusent a priori les cures : ce groupe sera biaisé dans sa sélection, mais néanmoins potentiellement informatif.

- Si la randomisation n'est pas révélée, le problème viendra de ceux qui seront tirés dans le groupe cure et qui la refuseront. En intention de traiter, cet inconvénient est susceptible de perturber les résultats si leur nombre n'est pas négligeable.
- Si l'allocation aléatoire est révélée, le problème pourrait être limité par une approche de minimisation selon le critère « préférence » dans le tirage au sort.
- D'offrir une compensation suffisante pour la participation à l'étude dans son ensemble (on pourrait cependant se demander si le fait de traîner les pieds n'est pas susceptible d'influencer les résultats !).

4 – La frustration d'appartenir au groupe non cure peut retentir sur les critères subjectifs de jugement.

- L'utilisation d'un plan expérimental avec cure différée peut diminuer cette frustration.
- Il en est de même de l'offre d'une compensation.



Le fait de participer à un essai ou une étude comporte l'éventualité de bénéficier d'une cure. Les campagnes de communication en vue de recruter les participants (qui ont montré leur efficacité) peuvent contribuer à élargir la sous population des curistes potentiels.

## **8 INSU**

- Tout essai ou toute étude doit être conduit, autant que possible, en insu.
- Le protocole doit décrire d'une manière précise, les règles d'insu auxquelles sont soumis l'essai ou l'étude et les précautions prises pour le maintenir.

En thermalisme, cette règle pose des problèmes qui peuvent amener à utiliser des adaptations pour éviter ou minimiser les biais inhérents.

### **Insu du patient**

Le patient ne peut que s'apercevoir qu'il bénéficie ou non d'une cure thermale. Il ne peut pas y avoir de cure thermale placebo (s'il peut y avoir un soin thermal placebo quand le problème est d'évaluer celui-ci et non la cure).

Cette impossibilité peut engendrer des biais lors du tirage au sort.

On peut, dans certains cas, obvier à ces inconvénients (*sous réserve de la validation juridique de ce point*) :

- lorsqu'il est possible de laisser ignorer au patient qu'il fait l'objet d'un tirage au sort
- lorsqu'il est possible de laisser ignorer au patient qu'il est inclus dans une étude épidémiologique
- lorsqu'il ignore l'objectif de l'essai ou de l'étude.

### **Insu du médecin**

- Le rôle de chacun des intervenants doit être soigneusement précisé :
  - o Le médecin prescripteur de la cure
  - o Le médecin thermal
  - o Le médecin (et l'ARC) investigateur
  - o L'évaluateur

Le médecin traitant qui inclut ou non le patient (avec tirage au sort ou non) sait forcément s'il prescrit ou non une cure thermale. Le problème est que cette connaissance ne doit pas modifier sa prescription (d'où la nécessité absolue s'il y a tirage au sort qu'il soit centralisé).

Dans certains plans expérimentaux, le médecin recruteur peut être laissé dans l'ignorance de l'objectif de l'essai. Ignorant que l'évaluation va porter sur la cure

thermale, ses préjugés favorables ou défavorables pour celle-ci ne seront pas susceptibles de jouer et d'influencer ses prescriptions (il est cependant probable que les effectifs du groupe cure seront très inférieurs à celui du groupe non cure).

Le médecin thermal n'est en général pas aveugle. Il est préférable que le médecin investigateur soit un autre médecin ou qu'un ARC recueille les données. Dans certains protocoles, le médecin thermal pourrait être aveugle, mais le recueil des données risque d'être imparfait.

Les médecins, traitant, thermaux et investigateurs, peuvent être tenus dans l'ignorance des hypothèses ou n'en connaître qu'une partie (ne correspondant pas forcément au critère principal de jugement), ce qui a l'avantage d'éviter d'influencer les prescriptions de biens de santé et le recueil des données déclaratives.

### **Insu de l'évaluateur**

Dans tous les cas :

- Il est souhaitable que la réalisation des examens cliniques et para cliniques soit centralisée, dans la mesure du possible.
- Il peut être demandé aux patients de ne pas mentionner lors des évaluations leur participation (ou leur non participation) à une cure thermale ; les limites de ce procédé sont toutefois évidentes.
- L'insu peut être assuré au niveau de l'évaluateur qui recueille les données s'il ignore l'objectif de l'étude et son protocole.
- L'évaluateur qui recueille les données ne doit pas être impliqué dans le recrutement des malades, la prescription (ou la non prescription) de la cure et les soins thermaux.
- L'insu peut être assuré au niveau de l'évaluateur qui traite les données en ignorant si le patient a bénéficié ou non d'une cure. Cela impose que le recueil des données en vue de l'évaluation soit faite indépendamment de lui, que les dossiers sur lesquels il travaille n'en fassent pas mention et qu'il n'ait pas de contact direct avec les patients.
- Les contacts des évaluateurs avec les investigateurs et les prescripteurs doivent être évités.
- L'insu des statisticiens est essentiel et, heureusement, facile à réaliser.

Dans les plans expérimentaux semi-ouverts, l'essai est conduit en ouvert, les évaluations sont faites en insu (type PROBE : Prospective Randomized Open Blinded Evaluation).

## **9 CRITERES DE JUGEMENT**

*L'absence de critère principal de jugement clairement identifié est l'un des défauts principaux des essais et études publiés en thermalisme (méta analyse, NONY P, CUCHERAT M et BOISSEL JP.).*

- Le protocole doit prévoir un critère principal de jugement et un seul.

- Le critère principal de jugement doit permettre de répondre à la question posée.
- Le critère principal de jugement doit avoir une signification clinique, économique, ou autre, ainsi que le seuil fixé pour la prise en compte de son amélioration ou de son aggravation. C'est définir l'amélioration minimum cliniquement pertinente ou le bénéfice économique minimum escompté ou le coût maximum acceptable.
- Le critère principal de jugement doit être pertinent dans le champ d'intérêt donné et, le cas échéant, reconnu et utilisé internationalement. En tant que de besoin (échelles d'appréciation, critères subjectifs, etc), sa transposition française doit être validée.
- L'évaluation doit porter obligatoirement sur le critère principal.
- L'évaluation peut être complétée par des jugements sur des critères secondaires, mais ceux-ci doivent être prévus dans le protocole.
- Un critère de jugement peut être composite à condition que sa constitution soit explicitée et justifiée, et qu'il ait une signification clinique, économique ou autre.
- Nombre de critères de jugement en thermalisme étant déclaratifs, il est essentiel que leur évaluation soit faite en aveugle.

### **Critères médicaux**

- La mortalité.
- La morbidité évaluée en fonction de :
  - i. nombre d'épisodes pathologiques
  - ii. sévérité des épisodes pathologiques
  - iii. échelles fonctionnelles
 Ces échelles doivent être validées et leur signification clinique précisée.
- La qualité de vie
 

L'évaluation de la qualité de vie fait appel à des échelles regroupant et pondérant des critères subjectifs et objectifs. Ces échelles doivent être :

  - françaises ou adaptées aux réalités françaises – génériques ou adaptées au cas particulier du thermalisme – préalablement validées et admises par la communauté scientifique.
 La signification clinique et pratique des résultats doit être explicitée.
- L'utilité ressentie (satisfaction des patients, etc).
- La durée du bénéfice de la cure.
- Les effets indésirables.

### **Critères sociétaux**

- La consommation de biens de santé :
  - i. nombre de consultations
  - ii. nombre d'actes médicaux, y compris les arrêts de travail
  - iii. consommation médicamenteuse
  - iv. etc.
- Le bénéfice en termes d'intérêt de santé publique.
- Le bénéfice en termes d'éducation pour la santé.

## Critères médico-économiques

- Les paramètres médico-économiques les plus simples sont les coûts.
- Les coûts représentent l'ensemble des ressources mobilisées en raison de l'état de santé du patient et de son traitement. Ils sont en règle exprimés en valeur monétaire ; dans le cas contraire, on les traduit en argent, on les monétarise.

Les coûts se répartissent alors en :

- coûts directs engendrés par les traitements, cures et autres, (prix des produits de santé, des soins infirmiers, des consultations, des hospitalisations, des examens...) et les coûts non médicaux que le patient peut avoir à supporter du fait de son état de santé ou des traitements (frais hôteliers dans le cas présent, par exemple)
- coûts indirects conséquences de la maladie et du traitement (perte de temps, pertes de production, absentéisme,...) ;
- coûts intangibles qualitatifs et subjectifs (stress, altérations des conditions de vie...).

Les difficultés d'identification, d'appréciation et de monétarisation vont croissant des uns aux autres. De fait habituellement, seuls les coûts directs sont aisément pris en compte.

- Des grilles de coûts de la cure thermale et de l'abstention de cure thermale doivent être établies. Ces grilles doivent concerner les périodes avant, pendant et après la cure. Ceci peut être fait à partir des bases de données de l'assurance maladie (mais il n'y a pas tout) ou sur avis d'experts ou grâce à un monitoring prospectif.
- La part des coûts prise en charge par les divers intervenants (patient, assurance maladie, station thermale, société, etc.) doit être précisée.
- Dans une étude comparative, les coûts entrent dans la définition de critères de jugement plus complexes selon le type d'études médico-économiques réalisées.

## 10 DUREE

- La durée du bénéfice de la cure thermale est un critère essentiel de jugement.  
L'évaluation doit donc être effectuée non seulement à l'issue de la cure, mais aussi obligatoirement à distance.
- Le délai d'observation, évidemment variable selon les cas particuliers, est en règle générale de deux mois à un an (étant donné l'annualité habituelle des cures).
- Les évaluations répétées font en règle générale appel aux mêmes critères de jugement que l'évaluation initiale, sauf exceptions où un nouveau critère de jugement devient plus pertinent pour juger de l'efficacité ou de l'utilité de la cure (*à titre d'exemple, dans le psoriasis, des photographies au bout de 3 mois et une échelle de qualité de vie au bout de 2 ans*).

## 11 EFFECTIFS

*L'absence de calcul a priori des effectifs nécessaires est l'un des défauts principaux des essais et études publiés en thermalisme (méta analyse, NONY P, CUCHERAT M et BOISSEL JP.).*

- Il n'y a pas lieu, sauf exception à justifier, de s'écarter des exigences statistiques classiques, à savoir un risque alpha de 5% et un risque bêta égal ou inférieur à 20%.  
L'idéal serait d'avoir la puissance la plus élevée possible (un risque bêta le plus petit possible), mais cela impose vite des effectifs irréalistes. Si la puissance atteignable n'est pas jugée suffisante, il faut ou accroître les effectifs (en allongeant le temps de recrutement ou en faisant une multicentrique) ou abandonner l'essai ou l'étude.
- Le protocole doit obligatoirement comporter le calcul des effectifs nécessaires en fonction des exigences statistiques retenues.  
Ce point est indispensable pour apprécier la faisabilité du projet.

## 12 ABANDONS ; PERDUS DE VUE

- Le protocole doit être bâti de manière à limiter le risque de sujets perdus de vue et la logistique de l'essai ou de l'étude doit permettre de retrouver le maximum de patients.  
La perte de vue de malades diminue en effet l'information disponible, donc la sensibilité des comparaisons, peut entraîner des biais faussant les comparaisons et aboutir à des conclusions fausses.
- Tout doit être mis en œuvre pour suivre et évaluer les patients qui abandonneraient l'essai.
- Le calcul de l'effectif sera majoré d'un pourcentage estimé d'abandons et de perdus de vue afin de ne pas diminuer la puissance de l'étude.
- Une analyse de sensibilité avec différentes hypothèses pour prendre en compte les données manquantes pourra être réalisée.

## 13 ANALYSE DES RESULTATS ; EXTRAPOLATIONS

- L'analyse des résultats doit obligatoirement être faite en intention de traiter.
- Tous les patients inclus doivent être analysés.
- Les méthodes statistiques d'analyse des résultats doivent être détaillées dans le protocole.
- Toute extrapolation n'est possible qu'à ce qui définit la cure thermale (soins thermaux, environnement).

- Toute extrapolation doit tenir compte des différences éventuelles entre les stations.  
Dans un essai multicentrique, un effet station, résultant notamment de différences dans la nature et la qualité des soins, l'environnement ou le profil des malades, doit être recherché.
- Dans certains cas, un effet médecin prenant en compte notamment les critères de prescription des cures, peut être recherché.
- Toute extrapolation n'est valable que pour une population semblable à la population cible définie dans l'essai ou l'étude.  
Elle n'est valable que pour les patients qui ne récusent pas a priori l'éventualité d'une cure thermale.

## 14 LOGISTIQUE

*Les essais et études modernes demandent une logistique de plus en plus complexe et importante, seule capable d'en assurer la réalisation et d'en garantir la fiabilité et la crédibilité. Il en résulte qu'elles ne sont plus accessibles qu'à des équipes structurées faisant appel en tant que de besoin à des spécialistes méthodologistes, juristes, statisticiens, attachés de recherche clinique, etc.*

- La participation de personnes ayant des compétences en méthodologie des essais ou en épidémiologie, ainsi qu'en statistique, à l'établissement du protocole est indispensable.
- L'existence d'une cellule de gestion et d'une structure d'assurance qualité est indispensable.
- Un comité scientifique est indispensable.
- L'analyse des résultats demande des compétences en statistique.
- Les cliniciens investigateurs et évaluateurs doivent avoir l'expérience de la recherche clinique ou, à défaut, bénéficier d'une formation adéquate.

*La crédibilité d'un projet dépend de l'existence d'une logistique correspondant à ses ambitions.*

## 15 ASPECTS REGLEMENTAIRES

- La législation et la réglementation des essais cliniques et des études épidémiologiques doivent évidemment être obligatoirement respectées. Le protocole fera état des démarches obligatoires et des autorisations nécessaires (CPP, CNIL,...).
- Les recommandations non réglementaires, validées par les instances scientifiques, et les normes instituées par les éditeurs, doivent être, autant que faire se peut, suivies. Le protocole y fera référence.

## **16 BUDGET ; FINANCEMENT**

- Tout protocole doit s'accompagner d'un budget détaillé et d'un plan de financement.
- Le budget de l'essai ou de l'étude doit être réaliste.  
Trop élevé, il peut laisser croire que le projet est surtout alimentaire.  
Trop faible, il peut laisser croire que l'équipe ignore ou sous estime la logistique nécessaire.
- Le budget doit correspondre à une durée réaliste de l'essai ou de l'étude en fonction de celles du recrutement, de la réalisation, de l'analyse et de la rédaction du rapport.

## **17 PUBLICATION**

Il est conseillé de préparer la publication de l'essai ou de l'étude en se reportant aux recommandations du « CONSORT GROUP ».

## COMMENTAIRES

### **1 Préambule**

Chaque année en France, 550 000 personnes bénéficient d'une cure thermale dans l'une des 100 stations thermales et dans les douze orientations thérapeutiques reconnues du thermalisme. Les 10 millions de journées de traitement ainsi délivrées sont financées à hauteur de 200 millions d'euros par l'assurance maladie obligatoire (soit 0,3% de son budget) entraînent l'existence de 110 000 emplois. Le thermalisme présente donc trois aspects, médical, social et économique.

La cure thermale est une technique thérapeutique complexe faite d'interventions multiples, effectuée dans un laps de temps déterminé et fixe (18 jours), le plus souvent dans un contexte d'éloignement du domicile (seuls 20% des cures ne donnent pas lieu à hébergement). L'hébergement comme le déplacement sont en grande partie (voire en totalité) à la charge du patient. Le coût moyen d'une cure thermale est d'environ 1 500 € dont un quart (frais thermaux et honoraires médicaux) est à la charge de l'assurance maladie obligatoire.

Comme toute intervention thérapeutique, le thermalisme doit donner lieu à évaluation.

L'évaluation du produit thermo-minéral et du soin thermal est relativement simple. Elle ne saurait cependant suffire car elle ne rend pas compte de la pertinence de la thérapeutique thermale dans sa globalité. Elle constitue un complément ou une base de connaissance supportant cette dernière.

Le problème de l'évaluation du thermalisme est donc fondamentalement celui de l'évaluation des cures thermales. Celle-ci doit prendre en compte ses trois aspects médical, social et économique. Un certain nombre d'études ont été publiées à ce jour ; elles portent surtout sur l'aspect médical. Elles ne correspondent pas en général à ce qui est actuellement attendu d'études scientifiques et, à ce titre, leur degré de crédibilité scientifique reste faible, même pour les meilleures.

En effet, l'évaluation médicale et médico-économique des cures thermales se heurte à des difficultés méthodologiques et concrètes, nombreuses et complexes. Elle a une autre dimension du fait de son caractère multi factoriel qui associe à des soins multiples délivrés dans un établissement thermal, notamment une dimension climatique et le repos (et/ou la rupture avec les milieux familial, professionnel...). Elle relève d'essais à caractère pragmatique et d'études épidémiologiques portant sur leur utilité et sur leurs performances (par contre ces essais et études ne diront rien sur les mécanismes d'action, ni sur les effets des eaux thermales en tant que telles).

Finalement, le problème est celui de la pertinence du thermalisme : y a-t-il un bénéfice à prescrire des cures, à aller en cure ? et lequel ? (ce qui concerne les patients, les médecins et la société qui finance en partie). Deux millénaires de pratique semblent



rendre la réponse évidente. Mais notre époque ne s'en contente pas. Il importe donc de développer une démarche scientifique adaptée aux problèmes soulevés.

## **2 Etudes physico-chimiques et pharmacodynamiques (in vitro et in vivo)**

Ces études contribuent à la connaissance scientifique sur les produits thermo-minéraux. Elles ont un intérêt pour préciser la physio-pathologie de leur action. Elles ne peuvent cependant pas se substituer à la démonstration clinique en termes de thérapeutique.

## **3 Produit thermo-minéral et soin thermal**

L'évaluation de la quantité d'effet induite par le produit thermo-minéral (eau, boues, gaz, vapeurs) ou du soin thermal (pratique unique ou combinaison de plusieurs pratiques) s'inscrit dans une démarche de connaissance scientifique. Elle vise à mettre en évidence l'efficacité du produit ou du soin. Le terme « efficacité » a ici le sens qu'il prend en pharmacologie clinique : effets d'une substance démontrés par un essai clinique scientifique. L'approche est donc du type « médicamenteux ». L'essai contrôlé avec allocation aléatoire des traitements, est la seule voie satisfaisante.

*Produit thermo-minéral* : on recherche les effets pharmacodynamiques ou thérapeutiques du produit (assimilé à un médicament). La méthode est comparative. Les sujets, volontaires sains ou malades, ne diffèrent que par le traitement (produit à tester ou référence). Les traitements sont attribués aléatoirement aux différents groupes. L'observateur (sinon l'investigateur) opère en insu. La principale difficulté peut venir de la réalisation d'une référence (placebo) non identifiable. La signification clinique de l'essai et de son résultat doit être précisée.

*Soin thermal* : la cure thermale comprend souvent des soins divers dont l'apport thérapeutique est à évaluer. L'essai comparatif classique entre des malades tirés au sort recevant ou non le soin au cours de la cure de base, s'impose. Le problème peut être celui de l'aveugle difficile ou impossible pour le médecin et pour le malade (facteurs subjectifs perturbateurs), mais possible le plus souvent pour l'observateur.

L'intérêt de ces essais est de valider scientifiquement l'efficacité d'une pratique (et de permettre éventuellement d'envisager sa prise en charge par les organismes sociaux). Cette démarche est indépendante de l'évaluation des cures thermales et de leur remboursement par la collectivité en fonction du service médical rendu, mais elle peut en être complémentaire.

## **4 Essais ou études multicentriques**

Le thermalisme s'est fondé sur la notion de produit thermal. Ces produits sont différents d'une station à l'autre.

Les études multicentriques peuvent laisser penser que toutes les stations thermales ont le même produit ou des produits équivalents. Si leurs résultats sont favorables, le choix de la station deviendrait indifférent. A ce moment, la notion de cure thermale, plus vaste, se substitue à celui de produit thermal.

D'autre part, les études multicentriques permettent, en globalisant les résultats, de conforter des stations au détriment d'autres dont les produits sont en fait meilleurs ou a contrario de pénaliser ces dernières, voire de rendre les résultats négatifs.

Il convient donc en cas d'essais ou d'études multicentriques de prévoir une stratification par station.

## **5 Evaluation de l'intérêt individuel et de l'intérêt en Santé Publique**

L'évaluation des cures thermales est d'abord un problème scientifique. Il s'agit de déterminer si elles présentent une efficacité dans le traitement d'une pathologie ou une utilité individuelle dans la prise en charge des malades.

Mais l'évaluation des cures thermales porte aussi sur son Intérêt en Santé Publique qui prend en compte son impact sur la population et comporte donc des aspects sanitaires, sociétaux et économiques.

La notion réglementaire de Service Médical Rendu ainsi que celle d'Amélioration du Service Médical Rendu, regroupe ces deux types de considérations.

Viennent alors les questions. Le service rendu est-il suffisamment important pour que la collectivité accepte de le financer, fût-ce en partie ? A-t-on besoin à cet effet de connaître la valeur scientifique du produit thermo-minéral ? La cure est-elle la méthode dont la balance bénéfices / risques est la plus favorable par rapport à d'autres traitements disponibles ? ou une alternative équivalente ? ou un moyen thérapeutique supplémentaire en sus d'un traitement standard admis ? Peut-on, faut-il, développer des essais comparatifs entre diverses stratégies thérapeutiques ?

Dès lors, la question de la démarche peut être soulevée :

- Faut-il donner la priorité à la démonstration de l'efficacité ou de l'utilité des cures thermales dans une démarche scientifique analytique, autrement dit à la preuve du concept, avant de se poser la question de son incidence en Santé Publique ?
- Faut-il au contraire donner la priorité à la mise en évidence d'un Intérêt en Santé Publique, autrement dit à la mesure d'impact ?

La première option repose sur l'idée que si un traitement ne n'est pas efficace ou utile, évaluer son impact en santé publique est dépourvu d'intérêt. Elle vise à convaincre la communauté scientifique et à renforcer la crédibilité du thermalisme grâce à des publications dans des revues de haut niveau. A l'heure actuelle, elle exige des progrès conceptuels et pratiques dans les méthodes d'évaluation et leur acception par les pairs. Son esprit est d'estimer qu'il est inutile de se poser la question au niveau de la société si on n'a pas d'abord déterminé scientifiquement l'existence d'une efficacité ou d'une utilité.

La seconde option vise plus à convaincre les autorités et, plus largement, la société des bénéfices de toutes sortes du thermalisme pour la population. Son esprit est que l'empirique et le global précèdent le scientifique et l'analytique. Il est qu'il est inutile de faire des études explicatives si la thérapeutique ne présente pas globalement d'intérêt et inversement qu'elle doit être prise en compte dès lors qu'elle est bénéfique quelque soit son mécanisme d'action.

Dans l'idéal, on commence, si possible, par démontrer l'efficacité intrinsèque (« efficacy ») et, si elle existe, on évalue ensuite l'utilité (« effectiveness »). Dans le cas des cures thermales, on est, au contraire, d'emblée dans l'utilité avec des critères d'évaluation pragmatique.

Dans la pratique, on est plutôt dans le cas (banal en dehors du thermalisme) de produits ou de soins dont le niveau de preuve est faible et la quantité d'effet modeste ou de pertinence discutable. Le débat peut alors s'énoncer ainsi : doit-on renforcer les preuves et les niveaux de preuve ou passer d'emblée à des mesures d'impact ?

Ce débat stratégique est évidemment en partie artificiel, mais il n'est pas indifférent pour les décideurs publics et privés. Il conduit à penser que les recherches en thermalisme ne se limitent pas aux essais cliniques mais englobent légitimement des études d'impact sur la santé de la population et des études médico-économiques.

## **6 Essais explicatifs et essais pragmatiques**

Les méthodes d'évaluation ont été tout d'abord développées pour le médicament par la pharmacologie clinique. Ces méthodes sont maintenant bien codifiées. Cependant, même en se limitant à ce domaine, leurs modalités d'application et leur degré de crédibilité scientifique diffèrent selon les cas particuliers ; d'où la notion de « degré de preuve ».

Il est unanimement reconnu que l'idéal est constitué par les essais cliniques comparatifs, randomisés, en double aveugle, qui constituent le « *gold standard* » de la pharmacologie clinique. Il n'est cependant pas toujours possible de l'atteindre.

La pratique montre que les essais sont d'autant plus satisfaisants qu'ils portent sur un seul médicament, une pathologie strictement définie, des manifestations objectives plutôt que fonctionnelles ou subjectives, une population homogène, une affection aiguë plutôt que chronique, une durée d'observation courte plutôt que longue. La conséquence est que leur transposition à la pratique médicale courante est souvent difficile (« vraie vie »).

Chaque fois que l'on s'écarte de ces situations sur un ou plusieurs points, la méthode reste scientifiquement la meilleure, mais elle pose des problèmes d'adaptation et d'interprétation. C'est vrai, en particulier, lorsque l'on s'intéresse non plus à l'action d'un seul médicament, tout étant égal par ailleurs, mais à la mise en œuvre d'une thérapeutique complexe que l'on a pourtant besoin d'évaluer.

Les essais classiques comparatifs (randomisés, en double aveugle) sont qualifiés d'« explicatifs ». Ils ont pour but de montrer (ou non) l'existence d'une « efficacité » résultant des effets pharmacodynamiques d'une substance, en éliminant tant que faire se peut les effets subjectifs et environnementaux. Ils sont d'autant plus convaincants que l'on se rapproche en clinique de conditions quasi expérimentales mais ils s'éloignent plus ou moins de la réalité clinique quotidienne.

C'est pourquoi il a été proposé un autre type d'essais, les essais « pragmatiques ». Ils portent sur l'évaluation globale d'une thérapeutique, qu'elle soit simple ou complexe. Il s'agit de déterminer le bénéfice tiré par le patient de la mise en œuvre de cette thérapeutique, quelle que soit la nature de ce bénéfice. Les critères d'évaluation sont ainsi élargis. Ils ne concernent plus l'efficacité d'une substance ou d'une pratique, mais l'« utilité » d'une thérapeutique.

Les essais pragmatiques restent dans le cadre d'essais prospectifs réalisés selon un protocole préalable et, autant que possible, contrôlés, randomisés et sans insu. Cet écart à l'idéal est fatal étant donné les contraintes de la réalité ; tout le problème est de savoir si la valeur scientifique résiduelle est suffisante.

	essai classique	essai pragmatique
patients	sélectionnés, monopathologie	tout venant
témoins	placebo ou référence	traitements usuels dans l'indication
médecins	investigateurs	prescripteurs habituels
traitement	posologie optimale contexte contrôlé	cure thermique contexte variable
protocole	tirage au sort double insu	tirage au sort si possible absence d'insu
suivi	systematisé	usuel
observance	contrôlée	aléatoire
critères d'évaluation	un (ou deux) spécifiques	multiples, rapport avantages / inconvénients
analyse	test statistique	choix
résultats attribuables	au médicament	à la cure thermique (soins, repos, environnement, etc)
extrapolation	difficile	directe
intérêt	connaissance explicative AMM	connaissance pratique stratégies thérapeutiques

Mais en réalité, l'opposition schématique explicatif vs pragmatique est plus didactique que pratique. Un essai « classique » utilisant des critères d'inclusion et de non inclusion très larges et évaluant des critères de jugement considérés comme « soft » peut être assimilé dans l'esprit à un essai pragmatique et sans insu.

Il convient de remarquer que le terme « essai pragmatique » a été introduit pas D. SCHWARTZ dans une optique bien particulière, celle du choix entre deux stratégies thérapeutique. Il ne correspond donc pas aux essais définis ci-dessus.

Enfin, on peut s'interroger sur la mise en œuvre des traitements dans la pratique quotidienne et sur les résultats obtenus. Il s'agit alors de mesurer les « performances » des thérapeutiques. On entre dans le cadre des « études observationnelles » au sens large, prospectives ou aussi rétrospectives. La pharmaco-épidémiologie a adapté et perfectionné dans le cas du médicament les techniques de la science épidémiologique. Il peut en être de même en thermalisme.

## 7 Indications

Le plus souvent les travaux portent sur une indication existante. Il convient alors qu'ils respectent la nomenclature et les agréments des stations. Plus rarement, il pourra s'agir de valider une nouvelle indication soit du thermalisme soit d'une station ; pathologie et prise en charge devront alors être très soigneusement précisées.

A titre d'information, les publications concernent surtout la rhumatologie, quelques unes le psoriasis, de rares la phlébologie ou l'artérite.

## 8 Etapes d'un projet

1. définition du sujet à évaluer : selon les indications thérapeutiques les équipes thermales doivent se centrer en priorité sur ce qu'ils font le mieux et sur ce qui représente leur plus grand nombre de patients.
2. Une fois la cible désignée se mettre à la recherche d'un financement
3. les possibilités de financement étant estimées, rechercher un centre d'investigation clinique ou une équipe expérimentée dans les essais cliniques (seules les équipes ayant déjà publié un essai peuvent être considérées comme expérimentées). Beaucoup de centres thermaux ont tenté de monter des protocoles avec des centres universitaires insuffisamment expérimentés ce qui leur a coûté cher et n'a pas permis de publication probante. Ce centre ou cette équipe assure l'aide technique à la rédaction du protocole et le soutien logistique à la réalisation de l'étude.
4. rédaction du protocole avec les détails méthodologiques contenues dans le document.
  - introduction avec état des connaissances actuelles et justification du recours à la méthode qui nécessite une revue de la littérature
  - matériel et méthode : exposer la méthodologie proprement dite
  - Analyse statistique, présentation des résultats
  - commentaires : recherche bibliographique pour la discussion des résultats
  - conclusion : en rapport avec les résultats de l'étude...
9. Le protocole étant rédigé, remplir le dossier de financement.
11. S'assurer du soutien et de la collaboration sans faille de l'établissement thermal
12. S'assurer qu'un membre de l'équipe expérimentée aura du temps à consacrer à la rédaction de l'article.

**9 Consensus d'experts sur « la méthodologie de l'évaluation des cures thermales », Aix les Bains, 16 novembre 2006 et Paris, 25 janvier 2007**

Mesdames et Messieurs :, Bosson, Carpentier, Chatelier, Dangoumau, David, Droz-Perroteau Durrieu, Forestier, Françon, Funck-Brentano, Graber-Duvernay, de Kersvadoué, Massol, Montastruc, Moore, Noguès, Nony, Ravaud, Roques (président du conseil scientifique de l'AFRETH), Salamon, Späth, Toussaint. Vray ;

Assistaient aux séances : Mrs Rettig, président de l'AFRETH, et Tabone, délégué général.

Rédaction : Jacques Dangoumau.

## **BIBLIOGRAPHIE**

Un nombre significatif d'articles (184) listés dans PubMed (mots clés : balneotherapy or hydrotherapie and randomized studies) font état d'essais cliniques randomisés dans le thermalisme, dont huit proviennent d'équipes françaises.

Une méta analyse a été publiée portant sur les essais avec allocation aléatoire, antérieurs à juillet 2005, dans les lombalgies (PITTLER et col., 2006).

A la demande de l'AFRETH, NONY, CUCHERAT et BOISSEL ont procédé à une méta analyse de la littérature portant sur l'examen critique des méthodologies employées :

### **Effets thérapeutiques des cures thermales : une méta-analyse des études avec tirage au sort et comparatif**

Nony P, Cucherat M, Boissel JP

1er Symposium thermal européen, Aix-les-Bains, 15-17 novembre 2006

### **1 Publications utilisées :**

#### *Généralités*

#### **Assessing the efficacy and safety of non pharmacologic treatments for chronic diseases**

Ravaud P, Boutron I

[www.nature.com/clinicalpractice/rheum](http://www.nature.com/clinicalpractice/rheum) 2006 2(6)

#### *Plans expérimentaux : propre témoins*

#### **Experimental and quasi experimental designs for research.**

Campbell DT, Stanley JC

Boston, Houghton Mifflin, 1963, 37-43

#### **Quasi experimental research design**

Behi R, Nolan M

Br. J. Nur. 1996 5(17), 1079-1081

#### *Plans expérimentaux : études épidémiologiques et études analytiques quasi expérimentales*

#### **L'évaluation des technologies de santé : les protocoles de deuxième génération.**

Launois R, Payet S, Riou-França L, Le Lay K, Francesconi C, Devaux M, Quéméner A, Lootvoet E.  
J. Eco. Med. 2006 24(5) 1-16

### *Insu*

#### **Reporting methods of blinding in randomized trials assessing non pharmacological treatments**

Boutron I, Guttet L, Estellat C, Moher D, Hrobjartsson A, Ravaud P.  
PloS Medicine 2007 4(2) 1-11

#### **A checklist to evaluate a report of a non pharmacological trial was developed using consensus**

Boutron I, Moher D, Tugwell P, Giraudeau B, Poiraudeau S, Nizard R, Ravaud P.  
J. Clin. Epi. 2005 58 1233-1240

#### **A review of blinding in randomized controlled trials found results inconsistent and questionable**

Boutron I, Estellat C, Ravaud P.  
J. Clin. Epi. 2005 58 1220-1226

#### **Blinding was judged more difficult to achieve and maintain in non pharmacologic than pharmacologic trials**

Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud.  
J. Clin. Epi. 2004 57 543-550

### *Analyse des résultats ; abandon ; perdus de vue*

#### **Violation of the intent-to-treat principle and rate of missing data in superiority trials assessing structural outcomes in rheumatic diseases**

Baron G, Boutron I, Giraudeau B, Ravaud P  
Arthritis & Rheumatism 2005 52(6) 1858-1865

### *Méta analyse*

#### **Spa therapy and balneotherapy for treating low back pain: meta-analysis of randomized trials.**

**Pittler MH, Karagulle MZ, Karagulle M, Ernst E.**

[Control Clin Rheumatology \(Oxford\)](#). 2006 Jul;45(7):880-4. Epub 2006 Jan 31.

OBJECTIVES: Low back pain is a major public health concern and complementary treatments are frequently used for this condition. The objective of this systematic review and meta-analysis was to assess the evidence for or against the effectiveness of spa therapy and balneotherapy for treating low back pain. METHODS: Systematic searches were conducted on Medline, Embase, Amed Cochrane Central, the UK National Research Register and ClinicalTrials.gov (all until July 2005). Hand searches were performed and experts contacted. Methodological quality was assessed using a



standard scale. RESULTS: Five randomized clinical trials met all inclusion criteria. Quantitative data synthesis was performed. The data for spa therapy, assessed on a 100 mm visual analogue scale (VAS), suggest significant beneficial effects compared with waiting list control groups (weighted mean difference 26.6 mm, 95% confidence interval 20.4-32.8, n=442) for patients with chronic low back pain. For balneotherapy the data, assessed on a 100 mm VAS, also suggest beneficial effects compared with control groups (weighted mean difference 18.8 mm, 95% confidence interval 10.3-27.3, n=138). CONCLUSIONS: Even though the data are scarce, there is encouraging evidence suggesting that spa therapy and balneotherapy may be effective for treating patients with low back pain. These data are not compelling but warrant rigorous large-scale trials.

### *Minimisation*

#### **The method of minimization for allocation to clinical trials. a review.**

**Scott NW, McPherson GC, Ramsay CR, Campbell MK.**

[Control Clin Trials](#). 2002 Dec;23(6):662-74.

Minimization is a largely nonrandom method of treatment allocation for clinical trials. We conducted a systematic literature search to determine its advantages and disadvantages compared with other allocation methods. Minimization was originally proposed by Taves and by Pocock and Simon. The latter paper introduces a family of allocation methods of which Taves' method is the simplest example. Minimization aims to ensure treatment arms are balanced with respect to predefined patient factors as well as for the number of patients in each group. Further extensions of the method have also been proposed by other authors. Simulation studies show that minimization provides better balanced treatment groups when compared with restricted or unrestricted randomization and that it can incorporate more prognostic factors than stratified randomization methods such as permuted blocks within strata. Some more computationally complex methods may give an even better performance. Concerns over the use of minimization have centered on the fact that treatment assignments may be predicted with certainty in some situations and on the implications for the analysis methods used. It has been suggested that adjustment should always be made for minimization factors when analyzing trials where minimization is the allocation method used. The use of minimization may sometimes result in added organizational complexity compared with other methods. Minimization has been recommended by many commentators for use in clinical trials. Despite this it is still rarely used in practice. From the evidence presented in this review, we believe minimization to be a highly effective allocation method and recommend its wider adoption in the conduct of randomized controlled trials.

### *Publication*

#### **The revised CONSORT statement for reporting randomized trials : explanation and elaboration**

Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T (CONSORT GROUP).

Ann. Intern. Med. 2001 134 663-694

## 2 Bibliographie complémentaire

(Forrestier)

Une partie des affirmations contenues dans le consensus est fondée sur des preuves. Il faut ajouter les références bibliographiques qui lui correspondent afin de bien montrer qu'on ne pourra les remettre en cause qu'avec la preuve contraire.

### Sur la validité interne des essais (et les grilles de lecture qui les cotent)

- Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, Sylverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A. Method for assessing the quality of randomised trials. Controlled clinical trial 1981 ;2 :31-49.\*
- AP Verhagen, HCW De Wet, RA De Bie, AGH Kessels, M Boers, PG Knipschild. Taking Bath. The efficacy of balneotherapy in patients with arthritis : a systematic review. J Rheumatol 1997 ;24 :1964-71.
- Spinal manipulation for low back pain. An updates systematic review of randomized clinical trial. BW Koes et coll. Spine 1996 ;21 (24) :2860-71.
- Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain. A systematic review of randomized controlled trial of the most common intervention. MW Van Tulder, BW Koes, LM Bouter. Spine 1997 ;22(18) :2128-2156.
- JA Borghouts, BW Koes, LM Bouter. The clinical course and prognostic factor of non specific neck pain: a systematic review. Pain 1998 ;77(1) :1-13.
- Secular changes in the quality of published randomized clinical trial in rheumatology. CL Hill, MP La Valley, DT Felson. Arthritis Rheum. 2002 ; 46(3) : 779-784.
- The efficacy of traction for back and neck pain : a systematic blinded review of randomized clinical trial method. G Van Der Heidjen, A Beurskens, BW Koes, JJAssendelft, HC De vet, LM Bouter. Phys Ther 1995 ; 75(2) :93-104.
- The DELPHI list : A criteria list for quality assessment of randomized clinical trial developed by Delphi consensus. AP Verhagen, HCW De Vet, RA De Bies, AGH Kessels, M Boers, LM Bouter, PG Knipschild. J Clin Epid 1998 ;1235-41.
- Oxman AD Guyatt GH, validation of an index of the quality of review articles. J clin Epidemiol 1991 ;44 :1271-8.
- Establishing the internal and external validity of experimental studies. Slack MK, Draugalis JR. Am J Health Syst Pharm 2001 Nov 15;58(22):2173-81;
- 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.
- Verhagen AP, de Vet HC, Vermeer F, Widdershoven JW, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, van den Brandt PA. The influence of methodologic quality on the conclusion of a landmark meta-analysis on thrombolytic therapy. Int J Technol Assess Health Care 2002 ;18(1) :11-23.
- Jüni p, Wischi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring quality of clinical trial for meta-analysis. JAMA 1999; 282(11):1054-60.\*
- Colle F, Rannou F, Revel M, Fermanian J, Poiraudou S. Impact of quality scales on level of evidence inferred from a systematic review of exercise therapy and low back pain. Arch Phys Rehabil 2002;83(12):1745-52.
- Furlan AD, Clarke J, Esmail R, Sinclair S, Irvin E, Bombardier C. A critical review of the reviews on treatment of chronic low back pain. Spine 2001;26(7):E155-

E162.

- de Vet H, de Bie R, van der Heijden G, Verhagen AP, Sijkpe P, Knipschild P. Systematic review on the basis of methodological criteria. *Physiotherapy* 1997; 83(6):284-8.
- Verhagen AP, de Vet HC, de Bie, Kessels AG, Boers M, Knipschild PG. Balneotherapy and quality assessment: interobserver reliability of the maastricht criteria list and the need for blinded quality assesment. *J Clin Epidemiol* 1998;51(4):335-41.
- 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.
- Forestier R, Francon A, Graber-Duvernay B. [Validity parameters of clinical trial and their influence on evidence based medicine conception: a review] *Ann Readapt Med Phys.* 2005 Jun;48(5):

### **Sur la validité statistique**

- SJ Poccock, Hugues, RJ Lee. Statistical problems in the reporting of clinical trials. A surveys of three medical journals. *N Engl J Med* 1987; 317: 426-32.
- Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trial. *JAMA* 1994; 272(2):122-4.
- Sackett DL. Why randomised controlled trial fail but needn't: failure to employ physiological statistics, or the only formula a clinician-trialist is ever likely to need (or to understand!). *CMAJ* 2001; 165(9):1226-1237.

### **Sur le consentement éclairé**

- V Yanks, D Rennie. Reporting informed consent and ethic committee approval in clinical trial. *JAMA* 2002;287:2835-2838.
- Kirsch I, Rosadino MJ. Do double blind studies with informed consent yeld externally validity result? An empirical test. *Psychopharmacology* 1993; 110(4):437-42.\*

### **Sur la randomisation**

- Marcus SM. Assessing non-consent bias with parallel randomized and non randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 1997;50(7):823-828.
- Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, no choice. *Lancet* 2002;359(9305):515-9.
- R Kunz, AD Oxman. The unpredictability paradox: Review of empirical comparison of randomized and non randomized trials. *BMJ* 1998;317:1185-90.

### **Sur la validité externe**

- Zimmermann M, Mattia JI, Posternak MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice ? *Am J Psychiatry* 2002 ;159(3).\*
- Licht WR, Gouliaev G, Vestergaard P, Frydenberg M. Generalisability of result from randomised drug trials. A trial on antimanic treatment. *Br J Psychiatry* 1997,170:264-7.
- Glasgow RE, Bull SS, Gillette C Klesges LM, Dzewaltowski DA. Behavior change intervention research in healthcare settings. A review of recent report with emphasis on external validity. *Am J Prev Med* 2002;23(1):62-9.\*
- CP Gross, R Mallory, A Heiat, HM Krumholz. Reporting the recruitment

process in clinical trial: who are these patients and how did they get there? *Ann Intern Med* 2002;137:10-16.

□ Dowd R, Recker RR, Heaney RP. Study subjects and ordinary patients. *Osteoporosis int* 2000;11:533-536.

□ R Forestier, A Françon. Le biais de sélection des patients dans les études randomisées. *Revue du rhumatisme et des maladies ostéoarticulaires* 2001;68(10-11) : 97.

□ Fisher AA, Carlaw RW. Family planning field research projects: balancing internal against external validity. *Stud Fam Plann* 1983;14(1):3-8.

### **Sur les biais en général**

□ Gotzche P. Methodology and overt and hidden bias in report of 196 double blind trial of nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Control Clin Trial* 1989 10 :31-56.

□ Hadler NM. Spa therapy was effective in spa therapy. *ACP J Club*. 1994 Jul-Aug;121 Suppl 1:14

□ Colditz GA Miller GN, Mosteller F. How study design affect outcome in comparison of therapy I : Medical. *Stat Med* 1989 ;8(4) :441-54.

□ Miller JN, Colditz GA, Mosteller F. How study design affect outcome in comparison of therapy II : Surgical. *Stat Med* 1989;8(4):455-56.

□ Schulz K, Chalmer I, Hayes R, Altman D. Empirical dimensions of bias. Dimension of methodological quality associated with estimate of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995 ;273(5) :408-412.

□ Bouvenot G, Vray M. Essai cliniques : cherchez les biais ! *Rev Rhum [Ed Fr.]*1993 60(6) :412-415.

□ Berger VW. Detecting selection bias in randomized clinical trial. *Control Clin Trial* 1999; 20(4):319-27.

### **Sur l'effet placebo**

□ Nash JM, Holroyd K, Rokicki L, Kvaal, Penzien D. The influence of placebo awareness on stimulant drug response in a double blind trial. *Psychopharmacology* 2002;161(3):213-21.

□ 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.

□ Kirsch I, Weixel LJ. Double blind versus deceptive administration of a placebo. *Behav Neurosci* 1988;102(2):319-23.

### **Sur l'analyse en intention de traiter**

□ Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Surveys of published randomized trials. *BMJ* 1999;319:670-4.

□ Jadad AR, Moher M, Browman GP, Booker L, Singouin C, Fuentes M, Stevens R. Systematic review and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ* 2000;320:537-40.

### **Sur l'effet thérapeutique**

□ Comparison of five Health status instruments for orthopedic evaluation. MH Liang, AH Fossel, MG Larson. *Med Care* 1990 ;28(7) :632-642.

Une revue détaillée sur la qualité des essais thérapeutique est disponible sur la revue *Health Technology Assesment* singée par D Moher, A Jadad, P Tugwell et coll en 2001.

## ANNEXE

CURES THERMALES, LOIS ET REGLEMENTS  
Par le Dr Jean-Paul DEMAREZ

# CURES THERMALES, LOIS ET REGLEMENTS

Le but de la présente analyse est d'étudier les modalités d'application de la législation actuelle en matière de recherches biomédicales s'agissant des cures thermales.

Nous examinerons successivement la construction et l'évolution des règles de protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales.

*Nous retracerons plus précisément les différentes étapes ayant conduit à la récente modification du Code de la santé publique concernant les recherches visant à évaluer les soins courants, en en dégagant les points essentiels.*

Nous pourrions alors préciser, en reprenant les méthodes d'évaluation proposées pour apprécier l'intérêt thérapeutique du thermalisme, la qualification juridique de chacune des catégories identifiées.

## **I La loi 88-1138 du 20 décembre 1988 dite Huriot Sérusclat, loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales**

Depuis la théorisation par Claude Bernard, dans le concept de « *médecine expérimentale* », de la compatibilité du modèle expérimental avec l'exercice de la médecine, les médecins français ont développé chez les malades la recherche clinique en la confondant avec la situation de soins. La recherche clinique, qu'elle élucide les causes des maladies ou établisse les effets des médicaments, était englobée dans la pratique thérapeutique. Les patients étaient soignés, mais faisaient en même temps l'objet d'une recherche. Il convient de rappeler que la situation ainsi constituée reposait sur trois pré-supposés relatifs au médecin : le médecin a pour devoir principal de ne pas nuire au malade ; le médecin sait, par ses connaissances particulières, ce qui est bénéfique au malade ; le médecin est le garant des intérêts de son malade.

Conséquence, dans la relation de soins devenue également travail de recherche, il était acquis que le médecin prenait toujours les décisions qu'il estimait bénéfiques au malade dont il avait la charge et oeuvrait dans l'intérêt de celui-ci.

Il est apparu, dans les années 1980, que les intérêts inhérents au progrès de la connaissance médicale et de la thérapeutique, et l'intérêt de la personne à faire l'objet de soins, pouvaient ne pas coïncider. L'idée s'est affirmée qu'une expérimentation était, en fait, conduite dans l'intérêt général et non pour le seul intérêt de la personne sujet de recherche. L'intérêt général pouvait même l'emporter sur l'intérêt particulier du patient. Il est apparu également que les droits des personnes incluses dans un protocole de recherche n'étaient souvent pas respectés, particulièrement en matière d'information et de consentement, notamment à l'occasion d'essais cliniques de médicaments nouveaux. La loi 88-1138 du 20 décembre 1988 dite Huriet-Sérusclat a donc autonomisé la situation de recherche par rapport aux soins, et mis en place des règles spécifiques relatives à la protection des personnes se prêtant à des « *recherches biomédicales* ». La démarche comportait trois objectifs : conduire les organisateurs à respecter les droits des personnes, et particulièrement le droit de refuser d'être soumis à une situation expérimentale ; limiter la dangerosité des essais grâce à des procédures de contrôle, a priori comme en cours de recherche : assurer la garantie de la qualité scientifique des projets.

Compte tenu du fait que c'est la nature de la situation, la situation expérimentale, et non la nature du produit ou de l'objet évalué qui est à prendre en considération, les règles n'ont pas été limitées aux seules personnes participant à des essais de « *substances à visée thérapeutique ou diagnostique* » (projet initial) mais étendues à celles se prêtant aux « *essais, études ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales* » (texte définitif du 20 décembre 1988). Ces essais, études ou expérimentations ne sont autorisées qu'à la condition que les organisateurs respectent les dispositions spécifiques de protection prévues. Dispositions très contraignantes. Il convient de relever que l'emploi, dans la définition de la recherche biomédicale, de la préposition « *sur* » implique la soumission d'un groupe de personnes à un facteur déterminé et l'observation de ce groupe pendant un délai fixé destinée à étudier les conséquences du facteur sur les organismes humains concernés. Ceci dans les conditions décrites par un protocole technique. Les conditions particulières de protection organisées par la loi sont alors mises en œuvre, d'une part parce que le protocole technique « *expérimental* » crée des conditions différentes de celles existant en médecine « *de soins* », tant du point de vue de la sélection des intéressés, que des contraintes et de la surveillance dont ils font l'objet, d'autre part parce que le médecin ne peut plus, une fois le protocole engagé, respecter les obligations

de liberté thérapeutique qui sont les siennes de par le Code de la sécurité sociale (art. L162-2). Sauf, bien sur, la liberté concernant la décision de sortir le patient de la situation expérimentale, si celle-ci présente, pour tel patient, un danger particulier différent du risque estimé initialement, auquel ce patient a consenti en entrant dans l'essai. Cette notion de risque, d'ailleurs, a constitué l'un des arguments relevé pour justifier la loi Huriet-Sérusclat, la situation expérimentale apparaissant aux yeux des parlementaires comme présentant, presque par nature, plus de risques que la situation de soins<sup>1 2</sup>.

Mais, il n'est pas exclu qu'on puisse également réaliser une évaluation scientifique en situation de soins. Cette évaluation n'est licite, en dehors des dispositions de la loi Huriet, qu'à la condition d'être sans conséquences sur le rituel classique présidant à la relation médecin-malade, et les modalités techniques qui la caractérise.

Une modification de la définition de « *recherche biomédicale* » dans le Code de la santé publique (CSP) fut pratiquée : le retrait du terme « *études* », par la loi 90-86 du 23 janvier 1990. La disparition du mot « *étude* » mérite d'être prise en considération car, dans l'exposé des motifs de l'amendement qui l'organise, l'intention manifeste était de restreindre le champ d'application de la loi Huriet-Sérusclat aux essais cliniques, (essais pharmacologiques de phase I, II, III, IV) et aux expérimentations, (interventions directes sur le corps de la personne qui se prête à la recherche à d'autres fins que sa seule santé), partant du principe qu'il existait des situations d'évaluation scientifique ne perturbant pas la situation de soins (études épidémiologiques) et ne justifiant pas la mise en place de règles de protection particulières.

La directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2004 relative à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicament définit dans la même intention les essais « non-interventionnels »<sup>3</sup> : «

*« essai non interventionnel » : étude dans le cadre de la quelle le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas*

---

<sup>1</sup> B. CHARLES *Rapport au nom de la commission des affaires culturelles familiales et sociales Assemblée Nationale* – 23 novembre 1988 – n° 356

<sup>2</sup> D. THOUVENIN *La loi du 20 décembre 1988. Loi visant à protéger les individus ou loi organisant les expérimentations sur l'homme* – Actualités Législatives Dalloz 1989, 10, 89-104

<sup>3</sup> Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001, article 2 c)



*fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies; ».*

L'article premier de la directive précise que celle-ci « *ne s'applique pas aux essais non interventionnels* » de médicaments.

## **II La loi 2004-806 du 9 août 2004 « relative à la politique de santé publique » modifiant la loi dite Huriot-Sérusclat**

La directive 2001/20/CE ci-dessus évoquée devait faire l'objet d'une transposition en droit français. Ce fut fait, lors du vote de la loi 2004-806 du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique.

Après toutes les procédures parlementaires dont nous allons rendre compte dans cette analyse, l'article 88 de cette loi introduit finalement dans le Code de la santé publique de nouvelles dispositions concernant la protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales :

Article L 1121-1 : « *Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes "recherche biomédicale".*

*Les dispositions du présent titre ne s'appliquent pas :*

*1° Aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance ;*

*2° Aux recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais*

*que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis consultatif du comité mentionné à l'article L. 1123-1. Ce protocole précise également les modalités d'information des personnes concernées. ».*

La première situation où les dispositions de la loi ne s'appliqueront pas (1° du texte) reprend en fait la définition des études dites « *non-interventionnelles* », évaluations scientifiques dont les modalités ne perturbent pas les conditions habituelles de la situation de soins. Il ne s'agit pas de recherches biomédicales au sens juridique de l'expression, et le fait de dire qu'elles ne soient pas soumises aux dispositions de la loi relève du truisme.

Mais, il existe une deuxième situation d'évaluation scientifique (2° du texte) où les dispositions de la loi ne s'appliquent pas, selon le législateur : les recherches visant à évaluer les soins courants.

De telles recherches ne sont pas immédiatement perceptibles comme ne constituant pas des « *recherches biomédicales* » au sens de la loi. On peut même, dans bien des cas, considérer qu'elles en sont bel et bien. Il s'agirait donc, dans de tels cas de recherches biomédicales authentiques, d'un régime dérogatoire voulu par le législateur pour des raisons restant à identifier. La lecture des travaux parlementaires conduit à étayer cette hypothèse, et permet d'élucider les mobiles retenus par les députés et sénateurs pour expliquer les raisons de la dérogation. Ces mobiles permettront dans la suite de la présente analyse d'identifier les situations bénéficiant de la dérogation.

### **Reprenons ci-après l'historique :**

**1.** L'article 42 du texte adopté en première lecture le 14 octobre 2003 par l'Assemblée Nationale comporte, d'un nouvel article L1121-1 du Code de la santé publique, la rédaction suivante <sup>4</sup>:

II - L'article L. 1121-1 est ainsi rédigé : « *Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées*

---

<sup>4</sup> Texte n° 192 Projet de loi adopté par l'Assemblée Nationale en première lecture séance du 14 octobre 2003

*dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes "recherche biomédicale".*

*Les dispositions du présent titre ne s'appliquent pas aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle et lorsque aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance n'est appliquée »].*

On retrouve ici la définition classique figurant antérieurement de la Code de la santé publique, et le législateur tire les conséquences du fait qu'une recherche ne modifiant pas les conditions de la relation de soins n'est pas une « *recherche biomédicale* (au sens juridique de l'expression)», et n'est par conséquent pas soumise aux dispositions protectrices spéciales organisées au présent code.

Le texte comporte deux articles à retenir pour la présente analyse. Un article 46 bis, un article 46ter.

#### **Article 46 bis (nouveau)**

*« Art. L. 1125-3-1. - Par dérogation aux dispositions prévues par l'article L. 1121-1, pour les recherches qui ne portent pas sur les médicaments, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués de manière habituelle et lorsque aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic n'est appliquée mais qu'un protocole spécifique de surveillance est mis en place, l'investigateur peut assumer les fonctions de promoteur au sens de l'article L. 1121-1. »*

L'article 46bis fait état d'une situation de recherche se présentant apparemment comme une recherche non-interventionnelle, mais l'existence d'un protocole spécifique de surveillance fait basculer la qualification juridique de la situation de soins vers la situation de recherche.<sup>NB</sup> Il s'agit effectivement, en réalité, d'une situation de recherche pour laquelle le projet dispose que l'investigateur peut être promoteur, ces deux appellations n'ayant de sens qu'au regard de la situation juridique de recherche biomédicale. Mais le texte contient un caractère limitant, quoi qu'il en soit, la recherche ne peut pas porter sur des médicaments.

---

<sup>NB</sup> Rappelons, si nécessaire, que c'est à la personne qui prend l'initiative d'un travail scientifique de se déterminer vis-à-vis de la qualification juridique du travail qu'elle entreprend. Ceci pour souligner le caractère non pertinent de l'attitude consistant à attendre qu'un comité ou qu'une autorité compétente effectuent cette analyse et caractérisent eux-mêmes à l'intention du scientifique le dossier technique qui leur est présenté par celui-ci.

### **Article 46 ter (nouveau)**

Après le premier alinéa de l'article 40-2 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

*« Toutefois, pour les recherches qui ne portent pas sur les médicaments, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués de manière habituelle et lorsqu'aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic n'est appliquée mais qu'un protocole spécifique de surveillance est mis en place, la demande de mise en oeuvre d'un traitement de données n'est pas soumise, préalablement à la saisine de la Commission nationale de l'informatique et des libertés, à l'avis du comité mentionné à l'alinéa précédent. »*

Les débats reflètent d'ailleurs la crainte de certains parlementaires de voir tout système dérogatoire aménagé dans le dispositif de la loi Huriot-Serusclet utilisé, voire dévoyé par les firmes pharmaceutiques dans *« une stratégie permettant d'inciter, par des moyens détournés, les prescripteurs à utiliser de nouveaux médicaments ... juste après leur mise sur le marché »*. D'où l'éviction des études de médicaments du système dérogatoire relatif aux *« soins courants »*.

Il s'agit là du comité mis en place près le ministère de la recherche, pour émettre un avis sur les traitements automatisés de données de santé préalablement à leur examen par la CNIL.

L'article 46 ter, en conséquence, dispense les organisateurs de l'avis du comité prévu par la loi informatique et liberté en matière de traitement automatisé de données de santé.

**2** Le 15 janvier 2004, les sénateurs modifient ainsi ces articles 46bis et 46ter

### **Article 46 bis**

Après l'article L.1125-3 du Code de la santé publique, il est inséré un article L.1125-3-1 ainsi rédigé :

*« Art. L. 1125-3-1 – Par dérogation aux dispositions prévues par l'article L. 1121-1 pour les recherches autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L.5311-1 et*

*figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués de manière habituelle et lorsque aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic n'est appliquée mais qu'un protocole spécifique de surveillance est mis en place, l'investigateur peut assumer les fonctions de promoteur au sens de l'article L.1121-1 ».*

#### **Article 46 ter**

Après le premier alinéa de l'article 40-2 de la loi n° 78-1 du relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

*« Toutefois, pour les recherches autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L.5311-1 du Code de la santé publique et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués de manière habituelle et lorsque aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic n'est appliquée mais qu'un protocole spécifique de surveillance est mis en place, la demande de mise en œuvre d'un traitement de données n'est pas soumise, préalablement à la saisine de la Commission nationale de l'informatique et des libertés, à l'avis du comité mentionné à l'alinéa précédent. ».*

Cette nouvelle rédaction renforce l'exclusion des essais de médicament du principe de - dérogation par une mention explicite des produits concernés, en faisant référence à l'article L 5311-1 du Code de la santé publique, lequel dispose :

*Article L5311-1 : L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est un établissement public de l'Etat, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé.*

*L'agence participe à l'application des lois et règlements relatifs à l'évaluation, aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'importation, à l'exportation, à la distribution en gros, au conditionnement, à la conservation, à l'exploitation, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique, et notamment :*

*Les médicaments, y compris les préparations magistrales, hospitalières et officinales, les substances stupéfiantes, psychotropes ou autres substances vénéneuses utilisées en médecine, les huiles essentielles et plantes médicinales, les matières premières à usage pharmaceutique ;*

*Les produits contraceptifs et contragestifs ;*  
*Les biomatériaux et les dispositifs médicaux ;*  
*Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;*  
*Les produits sanguins labiles ;*  
*Les organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale, y compris lorsqu'ils sont prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale ;*  
*Les produits de thérapie génique et cellulaire ;*  
*Les produits destinés à l'entretien ou à l'application des lentilles de contact ;*  
*Les produits insecticides, acaricides et antiparasitaires à usage humain ;*  
*Les procédés, produits et appareils destinés à la désinfection des locaux dans les cas prévus à l'article L. 3114-1 ;*  
*Les produits thérapeutiques annexes ;*  
*Les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales qui, du fait de leur composition, sont susceptibles de présenter un risque pour les personnes auxquelles ils ne sont pas destinés ;*  
*14° Les lentilles oculaires non correctrices ;*  
*15° Les produits cosmétiques. »*

Cette précision nouvelle est apportée suite à la remarque du ministre de la Santé faisant valoir que la « distinction entre médicaments et les autres produits de santé n'est pas toujours justifiée. Certains produits qui ne sont pas des médicaments peuvent faire courir des risques ». Il est donc préférable de définir, par une liste fixée par décret en Conseil d'Etat la liste des produits exclus de la dérogation, et figurant parallèlement dans la liste comprise dans l'article L.5311-1.

Ils proposent également une nouvelle rédaction de l'article L 1121-1, sous la forme de cet article 42 :

« Art. L. 1121-1. - *Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes « recherche biomédicale ».*

« *Les dispositions du présent titre ne s'appliquent pas aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle et lorsque aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance n'est appliquée. Sont plus*

*particulièrement exclues les études réalisées sur des volontaires sains, avec des produits cosmétiques, dont la sécurité d'emploi est établie, utilisés dans des conditions normales d'emploi ou selon des méthodes reproduisant ces conditions, pouvant mettre en œuvre des investigations autres que celles jugées à risque. Sont notamment concernées par cette exclusion les études visant à apprécier soit l'acceptabilité d'un produit cosmétique par les consommateurs, soit de confirmer sa performance. »*

Ils rattachent la dérogation affectant certaines recherches à l'absence de risque encouru par le volontaire participant, le motif de la dérogation étant le caractère établi de la sécurité d'emploi du produit testé, ou de l'investigation pratiquée.

Une proposition d'amendement demandant l'inclusion des études non-interventionnelles dans le dispositif de protection à mettre en place permet, tant au ministre de la Santé qu'à la Commission des affaires sociales de préciser qu'effectivement la dérogation prévue pour les études non-interventionnelles *« est compatible avec les principes ... (relatifs à) la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales puisque... elle porte sur des actes et des produits utilisés de manière habituelle. Il ne semble donc pas nécessaire d'assurer (dans ce cas) de protection supplémentaire aux personnes, ni d'imposer des formalités supplémentaires aux chercheurs »*. Il existe donc une corrélation directe entre le caractère *« habituel »* des actes pratiqués et la dérogation aménagée.

**3** Lors de sa réunion du 3 mars 2004<sup>5</sup> la commission des Affaires culturelles familiales et sociales de l'Assemblée Nationale, revenant sur le texte de l'article 42, se prononce en rejetant un amendement présenté par la députée Irène Tharin visant à exclure du champ des recherches biomédicales *« les prélèvements n'altérant pas l'intégrité physique corporelle des patients »*, au motif que *« ces actes en sont d'ores et déjà exclus des lors qu'ils sont pratiqués de manière habituelle »*.

Pour la commission, l'article 46bis, concernant les recherches intitulées *« sur l'évaluation des soins courants a pour objet de « faciliter la réalisation des recherches portant sur l'évaluation*

---

<sup>5</sup> JM. DUBERNARD *Rapport fait au nom de la Commission des Affaires Culturelles Familiales et sociales* n° 1473 – 10 mars 2004

*des soins courants, hors médicaments, qui doivent bénéficier d'un régime de recherche distinct de celui applicable aux nouveaux produits ou aux recherches thérapeutiques ;*

*En effet les dispositions de la loi du 20 décembre 1988 qui s'appliquent aujourd'hui à l'ensemble des recherches biomédicales ont été initialement conçues pour la recherche médicamenteuse et, plus particulièrement, pour les études réalisées en phase I sur des volontaires sains. Or, si ces expérimentations nécessitent, à l'évidence, un cadre juridique très protecteur pour les personnes qui s'y prêtent, le régime juridique unique des recherches biomédicales paraît en définitive mal adapté aux recherches qui portent uniquement sur l'évaluation des soins courants.*

*En effet, dès lors qu'elles prévoient des modalités particulières de diagnostic ou de surveillance, ces recherches entrent dans le champ d'application de la loi Huriet alors même quel, par définition, il s'agit d'actes pratiqués de manière habituelle, ne présentant pas de risques supplémentaires pour les patients. Cet article a ainsi pour but d'engager la définition d'une procédure allégée pour ce type de recherches, en prévoyant explicitement que l'investigateur peut être le promoteur ».*

**4** Ces différentes propositions de rédaction sont adoptées par l'Assemblée Nationale lors de la séance du 27 avril 2004. Le texte de l'article 42 donne lieu à une précision du député Pierre-Louis Fagniez « *La loi « Huriet-Sérusclat », initialement conçue pour les essais médicamenteux de phase I, n'était pas prévue pour les soins courants. C'est pourquoi l'Assemblée nationale avait adopté, en première lecture, deux amendements visant à instituer une procédure simplifiée.*

La réflexion s'est poursuivie en commission, et il apparaît aujourd'hui nécessaire de continuer cette démarche en excluant, sous certaines conditions, les recherches d'évaluation des soins courants du régime de droit commun des recherches biomédicales. Afin de garantir la protection des patients, il est précisé que tous les actes doivent être pratiqués de manière habituelle et qu'aucune procédure supplémentaire de diagnostic ne doit être appliquée, que l'information et le consentement des patients seront réalisés conformément aux dispositions issues de la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, qu'un protocole,



obligatoirement soumis à l'avis consultatif du comité de protection des personnes, définira les modalités particulières d'information et de surveillance des personnes.

*Ces dispositions permettront ainsi de renforcer l'évaluation des soins courants, nécessaire au développement des connaissances et des thérapeutiques nouvelles. ».*<sup>6</sup>

Les différentes étapes parlementaires postérieures ne modifieront plus le fond du dispositif et des dérogations envisagées, le texte définitif de l'article L.1121-1 est obtenu en regroupant dans un même article 42, les études faisant l'objet d'un régime dérogatoire. Les articles 46bis et 46ter sont du même coup supprimés.

Il est possible de résumer ainsi la volonté du législateur concernant les recherches biomédicales :

- Les « *recherches biomédicales* » sont autorisées à condition que soient mis en œuvre les dispositions relatives à la protection des personnes organisées par le Code de la santé publique
- Lorsqu'il ne s'agit pas d'une « *recherche biomédicale* », une évaluation scientifique n'est pas soumise aux dispositions évoquées ci-dessus,
- Il existe un régime particulier pour les « *recherches biomédicales* » visant à évaluer les soins courants. Elles ne sont pas soumises aux dispositions générales de la loi. Toutefois un protocole doit organiser les modalités de cette évaluation. Ce protocole doit être soumis pour avis au comité de protection des personnes appelé à examiner les projets de « *recherches biomédicales* ». Le protocole doit préciser, outre les conditions techniques de la recherche, les modalités d'information des personnes concernées. La caractéristique donnant accès à ce régime particulier est le fait que la situation de recherche ne pèse en aucune façon sur les actes pratiqués, qui persiste à l'être de manière habituelle, sans modalité particulière autre qu'une surveillance spécifique.
- Le régime dérogatoire ainsi aménagé ne peut toutefois pas être utilisé lorsque la recherche porte sur des médicaments ou des produits de santé identifiés, même si l'évaluation porte sur des soins courants ;
- Le but de la dérogation est de faciliter la réalisation de ces recherches, en allégeant le plus possible les contraintes administratives auxquelles sont confrontés les promoteurs et les investigateurs, sans pour autant mettre en cause, par cet allègement, les droits

---

<sup>6</sup> Assemblée Nationale – Séance du 27 avril 2004 . Compte rendu des débats

des personnes et les garanties relatives aux qualités scientifiques de l'évaluation envisagée

- Les recherches biomédicales visant à évaluer les soins courants constituent par conséquent une catégorie intermédiaire, pour laquelle le décret 2006-477 du 26 avril 2006 donne ces précisions (art. R 1121-3 CSP) :

*Article R1121-3*

(Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 art. 1 Journal Officiel du 27 avril 2006)

*Les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 sont entendues comme les recherches dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications.*

*Ne relèvent pas de cette catégorie et sont en conséquence soumises à l'ensemble des dispositions du présent titre :*

*1° Les recherches qui portent sur des techniques ou des stratégies innovantes ou considérées comme obsolètes ;*

*2° Les recherches qui portent sur l'évaluation d'une combinaison innovante d'actes ou de produits, même si chacun de ceux-ci pris isolément est d'utilisation courante ;*

*3° Les recherches portant sur une comparaison de stratégies médicales, lorsque l'une de ces stratégies peut, en l'état des connaissances être considérée comme supérieure à l'autre en termes de sécurité et d'efficacité.*

*Les modalités particulières de surveillance mises en oeuvre dans ces recherches ne comportent que des risques et des contraintes négligeables pour la personne qui se prête à la recherche.*

*L'information de cette dernière fait l'objet d'un document écrit soumis préalablement au comité de protection des personnes intéressé.*

Le contenu de cet article réglementaire ne va pas à l'encontre de la loi dont il souhaite faciliter la compréhension et les conditions d'application. Mais il s'avance sur des considérations ne

figurant pas dans la loi, notamment sur les notions de « *consensus professionnel* » et d'« *obsolescence* ».

Postérieurement (loi 2006-450 du 18 avril 2006) seront décrites les conditions de l'intervention des Comités de Protection en matière de recherches visant à évaluer les soins courants :

*« Les recherches ne peuvent être mises en oeuvre qu'après avis favorable, rendu dans un délai fixé par voie réglementaire, de l'un des comités de protection des personnes compétent pour le lieu où sont mises en oeuvre les recherches. La demande auprès du comité est faite par la personne physique ou morale qui prend l'initiative de ces recherches, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu. Lorsque les recherches portent sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 à l'exception des médicaments, et figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, le comité de protection des personnes s'assure auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé que les conditions d'utilisation dans les recherches de ces produits sont conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante. L'avis défavorable du comité mentionne, le cas échéant, que les recherches ne relèvent pas du présent*

*2°. Après le commencement des recherches, toute modification substantielle de celles-ci doit obtenir préalablement à leur mise en oeuvre un nouvel avis favorable du comité. ».*

### **III Evaluation de l'intérêt thérapeutique du thermalisme et dispositions relatives aux recherches biomédicales**

Les recommandations en vue de l'évaluation des cures thermales figurant dans le consensus d'expert distinguent deux types de plans expérimentaux :

- les essais cliniques ou essais expérimentaux
- les essais épidémiologiques et les essais « *quasi-expérimentaux* »

La première catégorie relève peu ou prou de l'essai comparatif avec allocation aléatoire, la seconde s'appuie sur la méthode dite observationnelle « où tout (dans la relation médecin(s)-malade doit se passer de la même façon que si l'étude n'avait pas eu lieu », études que la directive européenne sus-citée dénomme « études non-interventionnelles ».

Au regard de l'article L 1121-1 du Code de la santé publique, il ne fait aucun doute que ce dernier type d'évaluation scientifique n'est pas soumis au régime de protection particulier mis en place par la loi Huriet-Sérusclat modifiée. Le régime de protection des personnes participantes est ici celui prévu pour la relation de soins, basée sur les règles de l'exercice de la médecine, et le régime de responsabilité pour faute résultant de la loi 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des personnes malades et des usagers du système de santé.

En revanche, la première catégorie regroupe, elle, par définition des modalités d'évaluation relevant de la définition juridique de « recherches biomédicales ». L'intérêt est ici de savoir si elles peuvent bénéficier du régime dérogatoire prévu pour « l'évaluation des soins courants ». L'analyse est possible selon la méthode du faisceau d'indices.

Il convient ici d'identifier si l'objet de l'étude, le traitement thermal, peut répondre aux différents termes retenus par les dispositions législatives et réglementaires pour caractériser les soins courants.

Nous avons vu, par la lecture des travaux parlementaires que, pour bénéficier de la dérogation, ces études ne devaient pas porter sur des médicaments. Ce premier critère est rempli, les eaux minérales, les boues ou gaz en dérivant, ne sont pas des « médicaments » au sens de l'article L 5111-1 du Code de la santé publique.

Les « recommandations en vue de l'évaluation des cures thermales » présentent celles-ci comme une « technique thérapeutique complexe, faite d'interventions multiples, effectuées dans un laps de temps déterminé et fixe, le plus souvent dans un contexte d'éloignement du domicile ». L'évaluation des soins thermaux peut-elle être alors celle des « soins courants » selon la définition donnée par le député Pierre-Louis Fagniez et la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale, la recherche faite d'« actes pratiqués de manière habituelle, ne présentant pas de risques supplémentaires pour les patients ». On peut, sans

vouloir s'avancer dans le débat technique considérer que les actes de soins pratiqués lors des cures thermales ne présentent en eux-mêmes que des risques faibles pour les patients qui en bénéficient, les risques éventuels que présenteraient ces patients du fait d'un état pathologique étant une autre question.

Les méthodes proposées pour l'évaluation scientifique des soins thermaux ne comportent aucune pratique ou investigation surajoutée différentes de celles effectuées de façon classique. Tous les actes restent effectués de manière habituelle, et si l'association de ces gestes peut s'avérer complexe, cette association n'a, en matière de risque, aucun caractère potentialisateur, tant dans la cure en elle-même, que lors des modalités particulières de surveillance définies dans les protocoles de recherche découlant des méthodes proposées. L'intérêt général qu'il y aurait à réaliser une évaluation des cures thermales selon les méthodologies utilisées en recherches biomédicales (au sens juridique de l'expression) peut être poursuivi sans que soit mis à mal l'intérêt particulier des personnes qui se prêteraient à de tels travaux.

Une exception cependant. Il convient d'examiner plus précisément le sort des patients appartenant à un éventuel groupe « *non cure* ». Effectivement, l'existence d'un groupe « *non cure* », par le déséquilibre explicite qu'il présente dans le sort des groupes comparés est de nature à faire sortir les études comportant ce groupe du régime dérogatoire. Il serait à cet égard préférable de considérer des « *groupes à cure différée* ». Mais dans la plupart des situations, il s'agit bien de soins « courants », au sens que le dictionnaire donne à cet adjectif, « *habituel, banal* ».

L'article R 1121-3 du Code de la santé publique définit les recherches visant à évaluer les soins courants « *recherches dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications.* » Il convient de relever ici que le consensus se définit comme un « *large accord* », impliquant des notions de compromis, mais acceptant des opinions contraires. Du point de vue de l'état de l'art médical, ce consensus résulte généralement de l'accord d'un groupe plus ou moins large de spécialistes d'un domaine pour admettre comme acceptable telle stratégie. Ce consensus peut donner lieu à des recommandations de bonnes pratiques. Dans l'arrêté du 9 mars 2007 fixant la composition du dossier de demande d'avis au Comité

de protection des personnes pour les recherches visant à évaluer les soins courants, l'article 3 fait état de références à la littérature scientifique et aux données pertinentes prises en considération . Le document permettant au Comité de s'assurer que le projet de recherche soumis porte sur l'évaluation des soins courants est censé comporter des « *éléments démontrant l'utilisation habituelle des stratégies médicales objets de la recherche au regard de la population concernée, comprenant, le cas échéant, une enquête de pratiques* » et « *les références bibliographiques, le cas échéant quand elles existent, démontrant l'existence d'un consensus professionnel relatif aux stratégies médicales faisant l'objet de la recherche* ». L'article R 1121-3 considère explicitement que ne relèvent pas des « soins courants » les recherches portant sur des techniques ou des stratégies considérées comme obsolètes. Nous relèverons ici qu'obsolète, du latin *obsoletus*, est un adjectif caractérisant des pratiques « *tombées en désuétude* », c'est-à-dire ayant cessé d'être utilisées, ce qui n'est pas le cas des cures thermales.

Pour satisfaire à toutes ces interrogations relatives à l'existence d'un « *consensus professionnel* » au regard des cures thermales on peut, parallèlement aux considérations des professionnels de santé mettre en avant certains éléments issus du Code de la santé publique.

L'article R 1322-52 du Code de la santé publique décrit le thermalisme comme « *le traitement interne ou externe des malades, (par) l'eau d'une ou plusieurs sources minérales régulièrement autorisées ou ses dérivés : boues ou gaz* ». Les établissements thermaux où se pratiquent ces traitements font l'objet d'autorisations administratives. Un médecin doit être attaché à chaque établissement thermal en qualité de directeur ou de conseiller technique. Un personnel possédant les connaissances techniques suffisantes participe à l'application des traitements prescrits.

Les établissements thermaux font l'objet d'une surveillance de la part de l'Inspection Départementale de la Santé, et la fréquentation des établissements fait périodiquement l'objet d'une information des Préfets et du ministre chargé de la Santé. Il n'y a par conséquent aucun doute sur le caractère officiel de la pratique du thermalisme, dont les cures font parallèlement l'objet d'une prise en charge par les caisses d'assurance maladie, dans le cadre des douze orientations thérapeutique reconnues.

Quelles que soient les idées reçues concernant les Comités de Protection des Personnes, pour un juriste, au regard du droit, et du droit administratif en particulier, la mission normale de ces

entités est de contrôler l'absence de contradiction entre les conditions de la recherche biomédicale, telles qu'elles sont décrites dans les différents documents concernant le projet, et les règles légales. Les conditions de la recherche permettent-elles le respect de la loi de protection des personnes ? Cette question trouve sa réponse non pas au regard de normes ou de considérations scientifiques mais vis-à-vis des normes juridiques.

A cet égard<sup>7</sup>, il y a par conséquent toutes les chances pour que les notions d'« *avis* », de « *validité* » et de « *pertinence* » du projet que l'on retrouve dans la loi aux passages relatifs aux missions des comités diffèrent, pour les juristes, du sens qu'on peut leur donner dans le langage courant, voire dans celui des professionnels de la recherche biomédicale, voir même dans celui de certains membres des comités.

Or, c'est à l'aune du droit qu'une loi ou qu'un décret s'interprètent.

Les comités (bien que la tentation soit grande du fait de la présence, en leur sein, de professionnels de la recherche biomédicale) ne sont pas des comités d'experts. Les professionnels qui en sont membres présentent l'intérêt d'avoir une plus grande aptitude que les autres à comprendre les informations scientifiques structurant les protocoles présentés, et du fait de cette compétence peuvent éclairer les profanes. Mais il ne s'agit pas ici d'opérer un contrôle scientifique approfondi des projets. seulement de vérifier que ceux-ci ne violent pas la loi, eu égard au but même de cette dernière et que rappelle la dénomination des comités, la protection des personnes. La conception de « *pertinence* » du projet n'a pas pour conséquence de conduire le comité, préalablement à la formulation de son avis, à prendre une position scientifique quant à l'intérêt des produits dont une recherche peut proposer l'évaluation, et encore moins faire part de positions de nature idéologique, et tout particulièrement ici, d'éventuelles « *hostilités de principe au concept même de thermalisme.* ».

Mais s'agissant des « soins courants » on peut craindre que le comité se laisse aller à outrepasser sa mission générale. L'article L.1121-1 dispose pour sa part que des « *recherches visant à évaluer les soins courants,* » le comité n'a à prendre en considération que deux

---

7 N. BRION, JP. DEMAREZ, C. BELORGEY, Comité de protection des Personnes ; *Thérapie* 2005, Juil-Août ; 60 (4) : 319-328

éléments, d'une part, « *les modalités de surveillance prévues par le protocole* », de l'autre « *les modalités d'information des personnes* ».

Lorsque les recherches portent sur des produits de santé, le comité, s'il s'interroge, est conduit à trouver auprès de l'Agence Française de Sécurité Sanitaires des produits de Santé, les réponses à d'éventuelles questions relatives aux conditions d'utilisation de ces produits dans la recherche, au regard des conditions d'utilisation courante. Ce renvoi est d'ailleurs conforme au rôle de police administrative de l'Agence en matière de recherches biomédicales portant sur les produits de santé. Ce renvoi permet de souligner ici que le comité n'a pas de rôle de police administrative.

Par ailleurs, en ce qui concerne le thermalisme, le rôle de police administrative incombe au ministre de la Santé, par le truchement de la DGS. C'est vers le ministre qu'un éventuel recours relatif à un avis défavorable de comité de protection concernant le sujet que nous intéressons ici, devra être dirigé, recours pouvant être précédé d'une demande d'examen du dossier par la commission idoine, en charge des recherches biomédicales, et siégeant à la DGS.

La rédaction de l'article R1121-13 (décret 200-477 du 26 avril 2006) contient cependant des termes (« *stratégies considérées comme obsolètes* ») pouvant conduire à l'équivoque – et à des interprétations discutables, puisque selon la loi, si le comité estime que le projet de recherches présenté comme concernant des soins courants, n'a pas ce caractère, il peut sur ce seul motif émettre un avis défavorable.

S'agissant de l'information délivrée aux personnes préalablement à leur consentement, rappelons que si elle n'a pas nécessité d'être scientifiquement exhaustive ou exacte et complète (au regard d'un pharmacologue), elle doit être « *simple, approximative, intelligible et loyale* ». La possibilité d'une information méthodologiquement fragmentaire ménagée par la loi et sous conditions aux recherches en psychologie (art L1122.1 CSP) ne peut être utilisée ici. Les conditions n'étant pas remplies<sup>8</sup>. Même s'agissant de soins courants, les participants

---

<sup>8</sup> « *l'objectif d'une recherche en psychologie, ainsi que sa méthodologie et sa durée peuvent ne faire l'objet que d'une information préalable succincte dès lors que la recherche porte sur des volontaires sains et ne présente aucun risque sérieux prévisible* ».



doivent être informés qu'ils participent à une recherche biomédicale, et que la méthodologie suivie diffère de l'exercice habituel par telle ou telle disposition (et notamment, éventuellement, un tirage au sort...).

### **En conclusion**

Le régime dérogatoire prévu pour l'évaluation des soins courants peut être mis en place pour la réalisation de recherches biomédicales concernant le thermalisme. Sous certaines limites, ayant trait aux groupes comparateurs. Les études d'épidémiologie permettant d'évaluer l'intérêt des cures thermales n'entrent pas dans le champ d'application de la loi relative à la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales.

Même si le rôle des Comités de Protection à qui doit être présenté le protocole d'évaluation des soins courants, dès lors qu'il constitue une recherche biomédicale est moins large que ce qu'il est courant de considérer, l'argumentaire destiné à ce comité pour justifier le caractère de « *soins courants* », objet de l'évaluation envisagée, doit être particulièrement bien étayé, y compris s'agissant du « *consensus professionnel* ».

Dans tous les cas, l'information des personnes sollicitées pour participer aux travaux, qu'il s'agisse d'études épidémiologiques ou de recherches appliquées aux soins courants, ne peut passer sous silence qu'à côté de l'intérêt propre de ces personnes à recevoir des soins thermaux, un intérêt général d'évaluation des cures est poursuivi, par une méthode dont il conviendra de tenir la personne informée, de façon claire, intelligible et loyale.