
RÉFLEXIONS MÉTHODOLOGIQUES SUR 26 ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS EN CRÉNOTHÉRAPIE RHUMATOLOGIQUE

P Queneau, A Françon, B Graber-Duvernay, R Forestier, M Palmer
Laboratoire de thérapeutique, Faculté de médecine de Saint-Etienne
Centre de recherches rhumatologiques et thermales, Aix-les-Bains

Résumé - Objectifs : Evaluer le niveau de preuve scientifique apporté par les essais cliniques randomisés dans les indications rhumatologiques du thermalisme. **Méthode :** Recherche bibliographique effectuée à partir des banques de données informatiques *Medline, Pascal et Embase* et complétée par l'utilisation des précédentes revues de la littérature en la matière et des références bibliographiques de chaque essai publié. Sélection et analyse de vingt-six essais thermaux randomisés. **Résultats :** Sur les vingt-six essais randomisés identifiés : huit ont été réalisés avec le double insu du patient et de l'évaluateur ; douze comprennent une comparaison de l'évolution intergroupes. Les indications évaluées sont la lombalgie chronique, la cervicalgie, la coxarthrose, la gonarthrose, l'arthrose des mains, la fibromyalgie, la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. Les résultats sont en faveur d'une amélioration durable, persistant plusieurs mois après les soins thermaux, des critères de jugements suivants : douleur, handicap, qualité de vie, consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (Ains). **Conclusion :** Des évaluations randomisées, démontrant un effet clinique bénéfique et prolongé des traitements thermaux, existent pour les principales indications du thermalisme rhumatologique. La qualité de ces essais est certes très inégale, les douze travaux comprenant une comparaison statistique de l'évolution intergroupes ayant ici la meilleure valeur probante. Les essais concernant la lombalgie ont permis à l'Anaes de proposer, avec un grade B, le thermalisme " dans la prise en charge du lombalgique chronique car il a un effet antalgique et contribue à restaurer la fonction ". L'effort d'évaluation nécessite d'être poursuivi afin de mieux préciser le " *service médical rendu* " par le thermalisme rhumatologique.

Mots-clés: essais randomisés, balnéothérapie, hydrothérapie, cure thermale, rhumatologie.

Methodological remarks on 26 randomised clinical spa-therapy trials in rheumatology

Abstract - Objectives : To estimate the level of scientific evidence brought by randomised clinical trials in rheumatologic indication of spa therapy. **Method :** literature search read from computer data banks. Analysis of 26 randomised spa-therapy trials. **Results :** On twenty-three identified randomised spa-therapy trials: eight were carried out with double-blind; twelve include a comparison of the evolution inter-groups. Estimated indi-

cations are chronic low back pain, cervical pain, osteoarthritis of the knee and hip joints, osteoarthritis of fingers, fibromyalgy, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis.

The *results* are in favour of a durable, persisting improvement several months after balneologic care, according to the following evaluation criteria: pain, handicap, quality of life, consumption of antalgics and of nonsteroid antiinflammatory drugs (Nsaid).

Conclusion : randomised evaluations, demonstrating a beneficial and prolonged clinical effect with balneologic treatments, exist for the main indications of the rheumatologic hydrotherapy. The aim and the methodological quality of these trials is very different but their number yet allow of the evaluation effort for this non medicinal therapeutic. The tests need to be continued in order to clarify the medical help brought by rheumatologic spa-therapy.

Key-words : *randomized trial, balneotherapy, hydrotherapy, spa-therapy, rheumatology.*

La validation scientifique s'impose au thermalisme, comme à toute thérapeutique, médicamenteuse ou non. La méthodologie de validation à suivre ainsi que la valeur des travaux réalisés à ce jour prêtent toutefois à débat.

L'évaluation du thermalisme expose à d'importantes contraintes méthodologiques spécifiques, non rencontrées dans l'évaluation des médicaments. La crénothérapie est une thérapeutique plurifactorielle (effets spécifiques des agents thermaux tels que l'eau, la boue et les gaz thermaux ; effets des techniques de soins associées : massages, kinébalnéothérapie ; effets de la prise en charge spécifique, de l'éducation thérapeutique et de la réhabilitation ; effets liés au repos et aux modifications du rythme de vie...). L'insu du patient est ici impossible dès lors qu'il s'agit d'évaluer les effets cliniques globaux de la cure thermale et non les seuls effets liés aux propriétés physico-chimiques de l'eau thermale et de ses dérivés. Il n'est en outre pas simple d'apprécier la part de chacun des facteurs thérapeutiques dans l'effet global de la cure thermale.

Un important travail de réflexion et de propositions méthodologiques pour l'évaluation du thermalisme a été conduit [27-32]. Dans ce contexte, l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (Andem) a défini, en 1996, des principes méthodologiques pour valider les indications de la crénothérapie, la priorité étant d'assurer, dans des études prospectives, la comparaison d'au moins deux groupes randomisés de patients [33]. Parallèlement l'Andem déplorait le « faible nombre de travaux » mais seuls trois essais thermaux randomisés étaient référencés dans la bibliographie. Les conclusions de l'Andem selon lesquelles « très peu d'études » étaient « valides méthodologiquement » étaient reprises en 2000 dans un rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (Igas) sur le thermalisme français (rapport Deloménie). Dans le même temps il était toutefois possible d'identifier dans deux revues générales portant sur l'évaluation thermale, publiées en 1995 et en 1997, respectivement cinq et onze essais randomisés thermaux pour le seul thermalisme rhumatologique.

L'objectif de notre travail a été d'effectuer, pour l'orientation thermale Rhumatologie, la plus souvent prescrite en France, une recherche bibliographique actualisée portant sur les essais cliniques thermaux satisfaisant aux critères méthodologiques définis par l'Andem.

Notre recherche s'est efforcée d'être exhaustive, jusqu'à une date récente [33-39]. Elle a été effectuée à partir de trois banques de données, sept mots-clés et des références bibliographiques contenues dans chaque publication.

Méthode

Nous avons fait le choix de limiter notre recherche bibliographique aux essais cliniques *randomisés* dans l'orientation Rhumatologie, tout en sachant que les recommandations de l'Anaes classent dans le même niveau 2 de preuve scientifique les *études comparatives non randomisées bien menées et les études de cohorte*.

Elle a été réalisée en consultant les banques de données informatisées "Medline", "Pascal" et "Embase" avec les mots-clés "balneology", "balneotherapy", "hydrotherapy", "spa therapy", "mineral water", "mud therapy" et "health resort". Cette recherche a été complétée par l'utilisation des précédentes revues de la littérature en la matière [31-36] et des références bibliographiques de chaque essai publié. Les essais cliniques évaluant la balnéothérapie effectuée avec une eau non thermale et sans répétition quotidienne des soins ont été exclus.

Résultats

Vingt-six essais thermaux rhumatologiques randomisés ont pu être identifiés : vingt et un sont rédigés en langue anglaise, deux en langue allemande et deux en français.

Les pathologies rhumatologiques évaluées sont, par ordre de fréquence, la lombalgie (6 essais), la polyarthrite rhumatoïde (6 essais), la fibromyalgie (5 essais), la gonarthrose (5 essais dont 1 + lombes), la coxarthrose (1 essai + lombes), l'arthrose digitale (1 essai), la cervicalgie (1 essai), la périarthrite scapulo-humérale (1 essai), le rhumatisme psoriasique (1 essai) et la spondylarthrite ankylosante (1 essai).

Vingt et un essais comportent un recul d'évaluation d'au moins 3 mois, dont huit un recul d'au moins 6 mois.

Huit essais mesurent en double insu l'effet clinique d'une eau ou d'une boue thermale versus une eau ou une boue dépourvue de caractère thermal.

Dix-huit essais cliniques ouverts, sans insu du malade, évaluent une intervention thermique plus large, non limitée aux seuls effets liés aux qualités spécifiques des agents thermaux (effets des agents thermaux + effets des techniques physiques de soins associées + ou - effets environnementaux).

Par ailleurs, deux essais seulement comportent un calcul préalable du nombre de patients à inclure.

Analyse des 26 essais cliniques randomisés

Ces essais sont classés en fonction de leur objectif, selon qu'ils visent à établir l'efficacité de l'eau thermale et des produits thermaux, ou qu'ils évaluent également les techniques thermales, ou un groupement de techniques qui constituent ensemble un traitement thermal, ou qu'ils prennent en considération la cure dans son ensemble (Tableau I). Il est chaque fois mentionné la pathologie étudiée et les caractéristiques de l'étude : nombre de patients, durée de l'étude, insu du patient, comparateur, calcul statistique. Ce dernier point a été l'objet d'une attention particulière, une distinction étant faite entre les

essais avec et sans comparaison statistique entre les séries (analyse intergroupes) seule apte à apporter des conclusions réellement significatives. Douze essais comportent une comparaison statistique de l'évolution intergroupes (Tableau I)

1. Evaluation de l'eau et de la boue thermale

Huit essais ont visé cet objectif. Tous comportent l'insu du patient. Deux seulement ont effectué leur analyse intergroupes.

Le premier, hongrois, a réparti 62 patients atteints de gonarthrose en deux groupes de 32 et 30 personnes soumis à des bains, d'eau thermale pour les uns et d'eau d'adduction pour les autres. En fin de traitement, la douleur à la pression et à la mobilisation du genou est significativement diminuée dans le groupe traité par l'eau thermale [22].

Le même schéma a été suivi par une étude allemande dans la polyarthrite rhumatoïde [7] avec une durée d'observation de six mois. Deux groupes de 30 patients ont été traités par des bains, dans un cas d'une eau thermale riche en radon, dans l'autre d'une eau reconstituée sans radon. Les patients traités par l'eau thermale présentent une amélioration significative de leur douleur mesurée par Eva et de leur qualité de vie mesurée par l'échelle Aims (Arthritis impact measurement scale), auto-questionnaire comportant 55 questions évaluant les cinq domaines de l'activité physique, de la douleur, de l'activité sociale et familiale, du travail et de l'état psychologique.

Les six autres essais rapportent une analyse statistique intragroupe.

Un auteur hongrois étudie l'effet d'une eau thermale sur la gonarthrose en observant une série de 58 patients répartis en deux groupes traités par des bains quotidiens de 30' pendant 15 jours, eau thermale pour un groupe, eau du robinet indiscernable pour l'autre. A trois mois, le groupe traité à l'eau thermale s'est amélioré plus que l'autre en ce qui concerne la douleur (Eva) et les signes fonctionnels.

Un même auteur allemand a dirigé deux essais à deux ans d'intervalle, le premier chez des patients atteints de cervicalgies [15], le second chez des fibromyalgiques [16]. Le même modèle fut utilisé dans les deux cas : en plus de traitements physiques standard appliqués à tous, il a été introduit des bains soit d'eau thermale soit d'une eau d'adduction sur des effectifs d'une quarantaine de patients avec un suivi de trois mois. L'eau thermale a été une eau riche en radon dans l'étude sur l'arthrose cervicale (46 patients) et des bains sulfurés dans la fibromyalgie (45 patients). Dans les deux études, il est observé une amélioration significative des douleurs (Eva, pressiométrie) chez les patients traités avec l'eau thermale ; dans la fibromyalgie, l'amélioration obtenue porte aussi sur le handicap.

Sukenik étudie les effets du thermalisme de la mer Morte (eau très minéralisée de la mer elle-même et sources sulfurées voisines) sur la PR en deux études en double aveugle destinées à évaluer le produit thermal. La première étude concerne 30 patients répartis en deux groupes de 15 recevant un bain quotidien pendant 15 jours, soit d'eau de la mer Morte, soit d'une eau chlorurée sodique reconstituée. L'évolution est suivie trois mois. L'effet est observé à la fin du traitement et se prolonge un mois dans le seul groupe traité à l'eau thermale. Les critères ont été la durée de la raideur matinale, le temps de marche, la force de préhension, un score d'activités quotidiennes, la circonférence des interphalangiennes proximales, l'indice de Ritchie et l'avis des patients [18]

Tableau I – Les 26 essais cliniques randomisés en crénothérapie rhumatologique

réf.	1er auteur	localisations rhumatismales	nombre de patients	durée de l'observation	insu du patient	analyse intergroupes
<i>Eau et produits thermaux</i>						
22	Szucs	gonarthrose	62	fin du traitement	+	+
7	Franke	PR	60	6 mois	+	+
12	Kovacs	gonarthrose	58	3 mois	+	-
15	Pratzel	cervicalgie	46	3 mois	+	-
16	Pratzel	fibromyalgie	45	fin du traitement	+	-
18	Sukenik	PR	30	3 mois	+	-
19	Sukenik	PR	28	3 mois	+	-
24	Wigler	gonarthrose	33	3 mois	+	-
<i>Techniques thermales</i>						
8	Graber-D	arthrose mains	116	6 mois	-	+
9	Guillard	PSH	75	10 jours	-	+
13	Neumann	fibromyalgie	48	3 mois	-	+
6	Evciks	fibromyalgie	42	6 mois	-	-
11	Konrad	lombalgie	158	1 an	-	-
17	Sukenik	PR	26	3 mois	-	-
20	Sukenik	PR	41	3 mois	-	-
21	Sukenik	gonarthrose	40	3 mois	-	-
25	Yurtkuran	fibromyalgie	60	1 mois	-	-
26	Yurtkuran	lombalgie	50	1 mois	-	-
<i>Traitement thermal</i>						
1	Bellometti	fibromyalgie	100	3 mois	-	+
2	Constant	lombalgie	224	3 mois	-	+
3	Constant	lombalgie	121	6 mois	-	+
10	Guillemin	lombalgie	102	9 mois	-	+
5	Elkayam	rh. psorias.	42	5 mois	-	+
4	Elkayam	PR	41	3 mois	-	-
<i>Cure globale</i>						
14	N'Guyen	arthr. lombes, hanche, genou	188	6 mois	-	+
23	v. Turbergen	PSR	120	9 mois	-	+

La seconde étude de Sukenic répartit 28 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en deux groupes dont l'un est traité avec une boue thermique et l'autre avec une boue lavée. Une amélioration clinique significative est rapportée à 3 mois dans le seul groupe thermal pour le nombre d'articulations douloureuses, l'indice de Ritchie, l'avis du patient et le score d'activité journalière [19].

Wigler, dans la gonarthrose, constitue trois groupes de 11, 12 et 10 patients soumis soit à des bains d'eau thermale + boue thermale, soit à des bains d'eau thermale avec une boue lavée, soit à des bains d'eau ordinaire avec boue lavée. A 20 semaines, une amélioration n'est observée que dans le premier groupe portant sur la douleur nocturne, l'avis du patient et de l'évaluateur [24].

2. Evaluation des techniques thermales

Dix études ont évalué l'action de techniques thermales. Seules les deux premières ont effectué l'analyse statistique intergroupes.

La première étude a comparé, dans l'arthrose des mains, les effets de l'étuve thermale locale *berthollet des mains* à l'application locale d'ibuprofène (Dolgit®) précédemment validé contre placebo. A la fin des trois semaines de traitement, les patients du groupe *berthollet* présentaient, par rapport à ceux de l'autre groupe, une amélioration significativement plus importante de tous les paramètres étudiés : indice algo-fonctionnel de Dreiser pour les arthropathies de la main (critère principal), douleur (Eva), circonférence des deux articulations les plus hypertrophiées de chaque main, consommation d'antalgiques, force de préhension, index de cotation topographique d'une main rhumatismale (Ictmr) et évaluation de l'amélioration par le patient et l'examineur. A 6 mois, la force de préhension et l'Ictmr restent encore significativement améliorés dans le groupe thermal par rapport au groupe Ibuprofène en topique [8].

Une autre étude française a évalué, sur une population de curistes porteurs d'une pathologie dégénérative de l'épaule très douloureuse, l'effet d'applications de conferves thermales ajoutées aux techniques thermales habituelles par comparaison avec les curistes de deux autres groupes dont l'un était traité par ces seules techniques et l'autre recevait en plus de l'indométacine per os pendant une semaine. L'étude conclut à une efficacité comparable de l'application des conferves thermales et de l'indométacine par rapport à l'absence de traitement surajouté [9].

Des auteurs israéliens répartissent 48 patients atteints de fibromyalgie et effectuant un séjour de dix jours dans un hôtel de la Mer Morte en deux groupes de 24 dont l'un reçoit des bains soufrés. Les mesures à 10 jours, 1 mois et 3 mois, avec l'échelle de qualité de vie SF-36 montrent que les patients des deux séries s'améliorent, ceux de la série traitée plus longtemps surtout pour la partie physique du questionnaire [13]. Un autre article rapporte les mêmes résultats dans la même étude avec d'autres critères de jugement : nombre de points douloureux, dolorimétrie, activité physique, questionnaire de la fibromyalgie.

Un travail turc étudie l'effet de l'eau de la station thermale d'Afyon sur la fibromyalgie en comparant deux groupes de patients (22/20) dont l'un reçoit un bain quotidien 5 jours par semaine pendant 3 semaines et l'autre recruté sur place sert de témoin. Le nombre de points douloureux, la douleur sur Eva, un index de dépression et le Fiq (Fibromyalgia Impact Questionnaire) s'améliorent significativement après le traitement et à 6 mois pour tous les critères sauf l'index de dépression alors qu'il n'y a pas d'évolution des troubles dans le groupe témoin [6].

Un rhumatologue israélien est l'auteur de 3 essais portant sur les bains de la mer Morte et sur une station soufrée voisine. Ses deux premiers travaux concernent des patients

atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le premier répartit 40 patients en 4 groupes (10/10/10/10) qui reçoivent l'un une boue thermique, l'autre des bains d'eau soufrée, le troisième l'association de ces deux techniques, tandis que le dernier sert de témoin. Une amélioration est notée à 3 mois de façon similaire chez les patients des trois groupes traités [15].

Dans son second essai, l'auteur répartit 26 patients atteints de PR en trois groupes (9/9/8). Le premier reçoit des bains d'eau soufrée, le second l'association de ces bains à ceux de la mer Morte, et le 3e aucun bain. A 3 mois, les deux groupes traités se sont améliorés et pas le groupe témoin sur le nombre d'articulations enflammées, le dérouillage matinal et un score d'activité [16].

Le troisième essai s'adresse à 40 patients atteints de gonarthrose qui sont répartis en 4 groupes dont l'un effectue des bains en piscine soufrée, l'autre des bains dans la même piscine et en mer Morte, le 3e des bains en mer Morte, et le dernier sert de témoin. A trois mois, les trois premiers groupes ont seuls amélioré leur indice de Lequesne [17].

Un auteur turc forme deux groupes avec 60 patients atteints de fibromyalgie (40/20) tous traités par des exercices de relaxation tandis que seul le premier groupe recevait une balnéothérapie thermique. Chez ces derniers, l'amélioration obtenue à un mois est plus complète [25]. L'auteur turc a appliqué la même procédure à 50 patients (30/20) atteints de lombalgie chronique. Tous sont traités par les mêmes exercices physiques tandis que ceux du 1er groupe reçoivent en outre une balnéothérapie thermique. A un mois, tous les critères (Eva douleur, algométrie, Schober, doigts-sol, Lasègue lombaire) s'améliorent significativement dans le groupe thermal alors que la douleur est le seul critère à le manifester dans le groupe témoin [26].

3. Evaluation des traitements thermaux

L'étape suivante dans l'évaluation du thermalisme médical est celle des traitements thermaux, c'est à dire des associations de techniques telles qu'elles sont délivrées dans les établissements, étape qui se situe en deçà de l'évaluation du séjour thermal dans son ensemble. Six essais entrent dans ce cadre, dont cinq disposent d'une analyse statistique intergroupes.

Une étude multicentrique italienne a tiré au sort parmi 100 patients souffrant de fibromyalgie et tous traités par 150 mg/jour de trazodone pendant trois mois un groupe de 50 patients qui a reçu, en outre, des bains et des applications de boues thermales pendant 12 jours. Les patients ayant reçu les soins thermaux en supplément de la trazodone ont, par rapport aux autres, une amélioration significative de leurs douleurs à 1, 3 et 6 mois [1].

Trois essais, coordonnés par des universitaires nancéiens indépendants, ont évalué l'effet d'un traitement thermal dans la lombalgie chronique [2,3,10]. Ces trois essais ont comparé chacun deux groupes de lombalgiques chroniques recrutés sur place, dont l'un seulement recevait le traitement thermal. Le groupe témoin était intéressé à l'étude par la promesse de soins thermaux appliqués plus tard. Les résultats, concordants, mettent en évidence un effet bénéfique significatif à court et moyen termes (de 3 à 9 mois selon le recul de l'étude) caractérisé par une diminution de l'intensité et de la durée de la douleur, une réduction de l'incapacité fonctionnelle, une amélioration de la qualité de

vie et une réduction de la consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires.

Une étude israélienne a testé l'association de bains d'eau thermale et d'applications de boue chez 41 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Il a été constitué un groupe témoin (22/19) qui a reçu des bains d'une eau d'adduction. A 12 semaines, il n'était constaté d'amélioration que dans le groupe thermal portant sur la force de préhension. L'étude ne comportait pas d'analyse intergroupes [4].

Les mêmes auteurs ont testé à nouveau l'association de bains et de boues thermales chez 42 patients atteints de rhumatisme psoriasique qui ont été répartis en deux groupes (23/19) dont l'un seulement a reçu des bains soufrés et une boue thermale tandis que tous bénéficiaient de bains à la mer Morte et d'exposition solaire. A 28 semaines, il était noté une amélioration intergroupes significative des indices : nombre d'articulations douloureuses, nombre de synovites et intensité des douleurs inflammatoires cervico-lombaires chez les patients ayant reçu en supplément les bains soufrés et la boue thermale [5].

4. Evaluation de la cure dans sa globalité

La population étudiée est ici recrutée à distance de la station thermale et la comparaison est établie entre les patients qui ont effectué une cure complète loin de leur domicile et des témoins qui ne sont pas partis de chez eux. Ce type d'essai, le plus proche des conditions habituelles de la pratique d'une cure thermale, prend en compte le repos, le changement de climat et de rythme de vie et l'adaptation des soins à chaque patient.

Des universitaires parisiens de l'hôpital Cochin, indépendants du thermalisme, ont ainsi évalué le bénéfice clinique à moyen terme d'une cure thermale à Vichy dans l'arthrose du rachis lombaire, de la hanche et du genou. Les patients étaient recrutés en région parisienne ; ceux du groupe thermal effectuaient immédiatement leur cure thermale alors que ceux de l'autre groupe l'effectuaient 6 mois plus tard, servant ainsi de témoins pour la période antérieure à leur cure. A 6 mois, les patients du groupe cure, quelque soit leur localisation rhumatismale, présentaient, par rapport au groupe témoin, une amélioration significative de la douleur, de l'incapacité fonctionnelle, de la qualité de vie et de la consommation d'antalgiques et d'Ains [14].

Une étude hollandaise a évalué l'efficacité et l'intérêt médico-économique d'une cure thermale en Hollande ou en Autriche chez des patients hollandais souffrant de spondylarthrite ankylosante [23,23bis]. La randomisation a constitué trois groupes de 40 patients. Tous ont suivi pendant 6 mois un traitement de rééducation fonctionnelle comportant une séance collective hebdomadaire en plus de leurs médicaments habituels. Deux de ces groupes ont commencé leur semestre par un séjour de trois semaines dans une station thermale, le premier en Autriche (Bad-Hofgastein), le second en Hollande (Arcen) pendant que le groupe témoin débutait sans attendre ses séances de rééducation. Dans leur station thermale, les curistes ne se sont pas contentés des soins thermaux mais ont pratiqué aussi des séances de posture, de la marche et du sport. Les différences entre les 3 groupes ont été relevées à 4, 16, 28 et 40 semaines selon un index composite appelé pooled index of change comprenant la mesure de la douleur, de la durée de la raideur matinale, un indice fonctionnel et un test de bien-être. Les résultats sont en faveur des deux groupes thermaux à 4 et 16 semaines et du seul groupe qui a fait sa cure en Autriche à 28 et 40 semaines. A 9 mois il n'existe plus de différence entre les trois groupes.

L'évaluation médico-économique coût/utilité indique que le gain d'une unité de qualité de vie (Qaly) revient à un coût de 7 465 € / patient / an pour le traitement thermal en Autriche et 18 575 € / an pour le traitement thermal en Hollande. Ce rapport coût/utilité pourrait être comparé à celui des médicaments anti-Tnf lorsque ce dernier aura été estimé (le coût moyen d'un traitement anti-Tnf est estimé à environ 11 000 euros patients / an. La conclusion va dans le sens de rapports coût-efficacité et coût-utilité en faveur de l'association thermalisme-rééducation dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.

DISCUSSION

1 Problématique de l'évaluation thermique

La diversité des méthodologies utilisées illustre bien les difficultés de l'évaluation en matière de crénothérapie.

11. Selon l'objectif affiché, deux types d'essais thermaux randomisés peuvent être distingués :

les essais de type explicatif mesurant en *double insu* l'effet clinique de l'eau ou de la boue thermique *versus* une eau ou une boue dépourvue de caractère thermal. La rigueur de la méthodologie en *double insu* permet de les apparenter aux essais randomisés de phase III du médicament. Ces travaux permettent de répondre à la question : "*une eau ou une boue thermique donnée a-t-elle une efficacité thérapeutique spécifique ?*" Ils comportent un minimum de biais mais leur limite, conceptuelle, est qu'ils ne mesurent qu'une seule composante thérapeutique - et peut-être pas la plus importante - de la cure thermique en rhumatologie ;

les essais pragmatiques cherchant à évaluer la crénothérapie dans sa globalité : effets de l'eau, de la boue et du gaz thermal mais aussi effets des techniques physiques associées (kinébalnéothérapie, massages, etc...), de l'éducation (école du dos, diététique...), des modifications climatiques, environnementales et de rythme de vie, de la prise en charge médicale globale ... Malgré l'absence d'insu du patient, eux seuls peuvent répondre à la question que se pose en pratique usuelle le médecin prescripteur devant son malade : « une cure thermique serait-elle utile à mon patient ? ». Ces évaluations apparaissent particulièrement pertinentes pour l'orientation Rhumatologie où l'effet lié aux propriétés chimiques de l'eau thermique n'est probablement pas l'élément dominant de l'effet global de la cure.

12. La nature de l'intervention allouée au groupe témoin est souvent sujette à discussion dans les situations où l'insu des patients est impossible. Elle peut être absente ou spécifique à l'affection traitée :

– *l'absence de traitement* pour le groupe témoin est susceptible de constituer un biais du fait d'une possible frustration du patient liée à l'absence de proposition thérapeutique alternative. L'allocation d'un traitement thermal différé après la période d'essai est susceptible d'atténuer ce biais [2-3,10,14]. La situation de « traitement thermal en attente » est toutefois elle-même capable de créer un biais (le biais *liste d'attente*) peut-être explicable pour partie au moins par la tentation de certains patients de majorer leurs symptômes de crainte de ne pouvoir obtenir la cure qui leur était promise [10]. La mesure de l'importance de ce biais n'a cependant jamais fait l'objet d'une évaluation spécifique ;

– l'allocation d'une *intervention thérapeutique spécifique* pour le groupe témoin apparaît plus intéressante. L'essai comparant l'étuve thermale locale des mains à un gel d'Ains dans l'arthrose des mains permet ainsi de positionner l'efficacité et la tolérance de cette technique thermale par rapport à une thérapeutique médicamenteuse déjà validée contre placebo [8]. Il en est de même pour l'essai comparant dans la périarthrite scapulo-humérale l'effet des conferves locales, l'indométacine per os et l'absence de traitement surajouté [9]. En l'absence d'insu du patient, la préférence personnelle de ce dernier vis-à-vis de l'une des thérapeutiques proposées peut être néanmoins source de biais.

Loin de s'opposer, les diverses méthodologies d'évaluation employées dans les essais thermaux randomisés peuvent *se compléter*, car chacune mesure des dimensions différentes de la thérapeutique thermale.

Les conclusions des essais randomisés posent la question de leur extrapolation à l'ensemble des curistes : l'acceptation de se soumettre à un tirage au sort et la nécessité d'obéir à des critères d'inclusion stricts peuvent induire en effet des *biais de sélection*, comme d'ailleurs pour les thérapeutiques médicamenteuses. On note cependant que les résultats des essais thermaux randomisés apparaissent superposables à ceux des évaluations prospectives non randomisées portant sur des populations de patients évalués en situation réelle de prescription de cure [38-39].

2 Valeur des essais randomisés publiés

Les essais thermaux randomisés publiés en rhumatologie apparaissent de valeur inégale. En effet, outre qu'un peu plus de la moitié de ceux-ci comporte un calcul de la différence statistique de l'évolution intergroupes qui permettent de conclure, un certain nombre ne comprennent que de faibles effectifs. Le faible nombre de patient, de fait, accentue surtout le risque statistique de deuxième espèce ou risque β qui est de conclure à tort à l'absence d'effet d'un traitement par rapport au comparateur. Ceci peut d'ailleurs expliquer que la majorité des essais comportant de petits effectifs s'accompagnent de l'absence de calcul de la différence de l'évolution intergroupes, le nombre insuffisant de patients ne pouvant permettre de mettre en évidence une différence significative. Il est par ailleurs à regretter que seules deux études récentes comptent un calcul préalable du nombre de patients à inclure dans l'essai. Ce calcul doit prendre en compte l'amplitude de l'effet qu'on espère mettre en évidence, la puissance du test utilisé pour détecter une telle différence si elle existe et le seuil de significativité choisi pour mettre en évidence une telle différence. De lui dépend donc en partie la validité des résultats.

Le recul pour évaluer l'effet des traitements apparaît en revanche tout à fait satisfaisant (21 essais ont un recul d'au moins 3 mois dont 8 essais à 6 mois). Il permet ainsi de situer la crénothérapie comme un traitement symptomatique à effet rémanent sur plusieurs mois pour la prise en charge des pathologies articulaires chroniques évaluées.

Nonobstant, le recueil des vingt-six essais thermaux randomisés précités met en valeur *l'effort notable d'évaluation* en matière de crénothérapie rhumatologique, plus important d'ailleurs que celui d'autres thérapeutiques rhumatologiques non médicamenteuses qui ne comptent que peu ou pas d'essais cliniques randomisés publiés. L'Anaes classe au meilleur niveau de preuve scientifique les études randomisées : sur une échelle de 4 niveaux celles-ci se situent soit au niveau 1 (grade des recommandations A : preuve

scientifique établie) soit au niveau 2 (grade des recommandations B : présomption scientifique établie). On soulignera que le nombre d'essais randomisés colligés ici en 2003 après recherche exhaustive apparaît ici bien supérieur à celui rapporté par l'Andem en 1996.

Il faut remarquer que la grande majorité des essais cliniques thermaux publiés l'ont été dans des revues anglo-saxonnes indexées, donc émanant de pays où le thermalisme existe peu ou pas et ainsi peu suspects de complaisance pour le thermalisme.

Enfin, l'intervention d'universitaires indépendants mérite d'être soulignée, en ce qu'elle renforce la crédibilité scientifique de ces travaux [2-3,10,14-16].

3 Peut-on conclure à un authentique " service médical rendu " du thermalisme rhumatologique ?

La majorité des indications rhumatologiques revendiquées par la crénothérapie a été évaluée par au moins un essai randomisé : lombalgie chronique, arthrose de la hanche, du genou et des doigts, fibromyalgie, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante. Chacun de ces essais apporte, en faveur de la crénothérapie, des preuves scientifiques d'un effet bénéfique symptomatique prolongé plusieurs mois sur des critères de jugement pertinents : amélioration significative de la douleur, du handicap, de la qualité de vie et diminution de la consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires.

Soulignons la qualité méthodologique des études concernant la lombalgie chronique, évaluée selon les critères de Koes [44], dans un récent rapport de l'Organisation mondiale de la santé : « *dans tous les cas, le niveau en est jugé acceptable et, pour plusieurs de ces études, il est franchement élevé* » (CF Roques) [45]. Ceci est confirmé par un rapport récent d'experts scientifiques suédois qui conclut à un fort niveau de preuve de l'efficacité (strong evidence of effectiveness) des traitements thermaux dans la lombalgie chronique [46]. L'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), dans ses recommandations, précise même que « *le thermalisme peut être proposé dans la prise en charge du lombalgique chronique car il a un effet antalgique et contribue à restaurer la fonction (grade B)* » [43].

Les résultats des essais randomisés en rhumatologie plaident donc pour une réelle utilité thérapeutique du thermalisme rhumatologique, lui conférant une valeur de *service médical rendu* aux malades [29,32,47], en particulier pour ceux chez qui la prise d'anti-inflammatoires présente un risque iatrogénique accru (patients âgés, malades sous anti-coagulants...). *L'épargne de risque* liée à la réduction du risque de complications digestives graves aux Ains est à souligner, à la fois dans ses dimensions humaine et économique si l'on prend en compte les hospitalisations coûteuses susceptibles d'être évitées. Des études récentes de cohorte permettent d'estimer le nombre annuel de décès liés aux complications digestives graves (hémorragies, perforations) des Ains à environ 2000 en Angleterre [48] et à 16500 en Amérique du Nord [49], chiffre voisin du nombre de décès dus au sida. Par extrapolation, Tramer et coll. émettent l'hypothèse d'un décès par complication digestive grave pour 1220 patients traités par Ains pendant deux mois ou plus [50]. En outre, le coefficient de *surcoût iatrogène* liés aux traitements par Ains (coût des complications des traitements + coût de la prévention de ceux-ci) est également à

prendre en considération [51-52]. Il est certes possible d'espérer que les nouveaux Ains, inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase, supposés moins toxiques sur le plan digestif, entraînent une diminution des complications digestives graves. La crénotherapie peut être considérée comme une thérapeutique efficace et utile dans la mesure où elle permet à la fois d'améliorer la douleur, le handicap et la qualité de vie du rhumatisant chronique tout en diminuant la consommation d'antalgiques et d'Ains, et limitant donc le risque iatrogène de ces derniers.

4. Nécessité de poursuivre des évaluations médicales et médico-économiques

La poursuite de l'effort d'évaluation s'impose à toute thérapeutique, en intégrant la mesure du risque iatrogène comparé entre les diverses thérapeutiques et d'autre part celle du coût économique réel pour la société et les organismes de prise en charge. Un certain nombre d'études prospectives mesurant les effets indésirables des traitements thermaux ont déjà été menées [29].

Il est à regretter qu'à la date d'aujourd'hui il n'existe que deux études médico-économiques pour l'orientation rhumatologique. La première a été conduite par la Caisse maladie régionale du Nord [53] et concerne l'ensemble des pathologies rhumatologiques mais la présentation des résultats a fait l'objet de réserves [54]. La seconde, hollandaise, concerne la spondylarthrite ankylosante et a été détaillée antérieurement. Elle a l'avantage de comporter une étude coût/utilité qui peut permettre de mieux situer l'intérêt médico-économique – et donc le service médical rendu - de la crénotherapie par rapport aux autres prises en charge [24-24bis].

Le coût moyen d'une cure thermale (soins, surveillance médicale, transport, hébergement) peut être estimé à environ 400 euros à la charge des organismes d'assurance-maladie (essentiellement prise en charge des soins thermaux et de la surveillance médicale), ce qui est inférieur au coût d'une seule journée d'hospitalisation dans un service de médecine spécialisée d'un Chu français. Environ 1 100 euros sont à la charge du malade (essentiellement l'hébergement et les transports). La « propension à payer » est un indice de l'intérêt accordé par le patient à une thérapeutique : en matière de thermalisme, cette donnée est appréciable, d'autant que les patients sollicitent souvent d'autres cures les années suivantes.

De nouvelles évaluations médico-économiques, indication par indication, apparaissent ainsi indispensables pour préciser la place qu'occupe aujourd'hui le thermalisme vis-à-vis des autres thérapeutiques existantes.

CONCLUSION

Les principales indications du thermalisme rhumatologique (lombalgie commune chronique, coxarthrose, gonarthrose, arthrose digitale, fibromyalgie, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante) ont été évaluées par des essais cliniques randomisés de qualité, répondant aux critères de validité définis par l'Andem pour l'évaluation d'une thérapeutique thermale. Ces évaluations cliniques rigoureuses suggèrent un effet bénéfique de la crénotherapie, avec rémanence d'une durée de 3 à 12 mois, sur la douleur, le handicap, la qualité de vie et la réduction de la consommation

d'antalgiques et d'anti-inflammatoires. L'épargne de risque liée à la réduction du risque de complications digestives graves des Ains (perforations ou hémorragies digestives) est à souligner. Ces travaux s'inscrivent dans le cadre d'une médecine fondée sur les preuves. La qualité de ces essais randomisés est certes inégale mais leur nombre est bien supérieur à celui recensé en 1996 par l'Andem. Ils permettent de situer la crénothérapie comme une thérapeutique utile et complémentaire dans la stratégie de prise en charge de nombreux malades porteurs de pathologies rhumatologiques chroniques, notamment dans la lombalgie chronique comme l'ont souligné récemment les recommandations de l'Anaes. A cet effet, les essais pragmatiques paraissent les plus adaptés pour situer la place exacte du thermalisme au sein des stratégies thérapeutiques [31-32].

Bibliographie

les 26 essais randomisés

1. Bellometti S, Galzigna L. Function of the hypothalamic adrenal axis in patients with fibromyalgia syndrome undergoing mud-pack treatment. *Int J Clin Pharm Res* 1999;19(1):27-33.
2. Constant F, Collin JF, Guillemin F, Boulangé M. Effectiveness of spa therapy in chronic low back pain: a randomized clinical trial. *J Rheum* 1995;22(7):1315-20.
3. Constant F, Guillemin F, Collin JF, Boulangé M. Spa therapy appears to improve the quality of life of sufferers from chronic low back pain. *Med Care* 1998;36(9):1309-14.
4. Elkayam O, Wigler I, Tishler M, Rosenblum I, Caspi D, Segal R, Fishel B, Yaron M. Effect of spa therapy in Tiberias on patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheum* 1991;18(12):1799-803.
5. Elkayam O, Ophir J, Brener S, Paran D, Wigler I, Efron D, Even-Paz Z, Politi Y, Yaron M. Immediate and delayed effects of treatment at the Dead Sea in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19:77-82.
6. Evcik D, Kizilay B, Gökçen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 2002;22:56-59.
7. Franke A, Reiner L, Pratzel HG, Franke T, Resh KL. Long-term efficacy of radon spa therapy in rheumatoid arthritis – a randomized, sham-controlled study and follow-up *Rheumatology* 2000;39:894-902.
8. Graber-Duvernay B, Forestier R, Françon A. Efficacité du berthollet d'Aix-les-Bains sur les manifestations fonctionnelles de l'arthrose des mains ; essai thérapeutique contrôlé. *Rhumatologie* 1997;49(4):151-6.
9. Guillard AR. Intérêt des applications locales de conferves de Nérès-les-Bains dans le traitement de périarthrites scapulo-humérales. Étude comparative : applications locales de conferves versus indométacine et versus cure thermale simple. *Press Therm Climat* 1996;133(4):222-5.
10. Guillemin F, Constant F, Collin JF, Boulangé M. Short and long-term effects of spa therapy in chronic low back pain. *BJR* 1994;33:148-51.
11. Konrad K, Tatrai T, Hunka A, Verecke E, Korondi I. Controlled trial of balneo-therapy in treatment of low back pain. *Annals of Rheum Dis* 1992;51:820-2.
12. Kovacs I, Bender T. The therapeutic effects of Cserkeszolo thermal water in osteoarthritis of the knee: a double blind, controlled, follow-up study. *Rheumatol Int* 2002;21:218-21.
13. Neumann L, Sukenik S, Bolotin A, Abu-Shakra M, Amir M, Flusser D, Buskila D. The effect of balneotherapy at the Dead Sea on the quality of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol* 2001;20:15-9.

- 13 bis Buskila D, Abu-Shakra, Neumann L., Odes L., Shneider E, Flusser D, Sukenik S. Balneotherapy for fibromyalgia at the Dead Sea. *Rheumatol Int* 2001;20:105-8.
14. N'Guyen M, Revel M, Dougados M. Prolonged effects of 3 weeks therapy in a spa resort on lumbar spine, knee and hip osteoarthritis: follow up after 6 months. A randomized controlled trial. *BJR* 1997;36:77-81.
15. Pratzel HG, Legler B, Aurand K, Baumann K, Franke T. Wirksamkeitsnachweis von Rabonbädern im Rahmen einer kurortmedizinischen Behandlung des zervikalen Schmerzsyndroms *Phys Rehab Kur Med* 1993;3:76-82.
16. Pratzel HG, Tent G, Weinert D. Zur analgetischen Wirksamkeit eines thio-sulfathaltigen Bades bei Tendomyopathien. *Phys Rehab Kur Med* 1995;5:11-4.
17. Sukenik S, Buskila D, Neumann L, Kleiner-Baumgarten A, Zimlichman S, Horowitz J. Sulphur bath and mud pack treatment for rheumatoid arthritis at the Dead Sea area. *Ann Rheum Dis* 1990;49:99-102.
18. Sukenik S, Neumann L, Buskila D, Kleiner-Baumgarten A, Zimlichman S, Horowitz J. Dead Sea bath salts for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:353-7.
19. Sukenik S, Buskila D, Neumann L, Kleiner-Baumgarten A. Mud pack therapy in rheumatoid arthritis *Clinical Rheumatology* 1992;11(2):243-7.
20. Sukenik S, Neumann L, Flusser D, Kleiner-Baumgarten A, Buskila D. Balneotherapy for rheumatoid arthritis at the Dead Sea. *Israel J Med Sci* 1995; 31(4):210-4.
21. Sukenik S, Flusser D, Codish S, Abu-Shakra M. Balneotherapy at the Dead Sea area for knee osteoarthritis. *Israel Med Association Journal* 1999;1(2):83-5.
22. Szucs L, Ratko I, Lesko T, Szoor I, Genti G, Balint G. Double-blind trial on the effectiveness of the Puspokladany thermal water on arthrosis of the knee-joints. *J Royal Soc Health* 1989;1:7-9.
23. van Turbergen A, Landewé R, van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Asscher M, Falkenbach A, Genth E, Goei Thè H, van der Linden S. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis : a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 2001;45:430-8.
- 23 bis. van Turgegen A, Boonen A, Landewé R, Rutten-van Molken M, Van der Heijde D, Hidding A, Van der Linden S. Cost-effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomised controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;47(5):459-66.
24. Wigler I, Elkayam O, Paran D, Yaron M. Spa therapy for gonarthrosis: a prospective study. *Rheum Int* 1995;15:65-8.
25. Yurtkuran M, Celiskas M. A randomized, controlled trial of balneotherapy in the treatment of patients with primary fibromyalgia syndrome. *Phys Rehab Kur Med* 1996; 6:109-16.
26. Yurtkuran M, Kahraman Z, Sivrioglu K, Afsin Y, Dogan M. Balneotherapy in low back pain. *Eur J Phys Med Rehabil* 1997;7(4):120-3.

autres références

27. Graber-Duvernay B, Boissel JP, Collin JF. La recherche clinique thermale. Conclusions de l'atelier de méthodologie sur la recherche thermale. *Gazette Officielle du Thermalisme* 1994;36:3-5.
28. Graber-Duvernay B. La recherche clinique thermale *Rhumatologie* 1995;47,1:15-17.
29. Graber-Duvernay B. Thermalisme: du bénéfice/risque à l'utilité. Le service médical rendu. In *Médecine thermale. Faits et preuves* Masson Ed, Paris, 2000:p39-52.
30. Constant F. Evaluation des cures thermales dans le traitement des lombalgies chroniques

- Thèse de doctorat* de l'Université Henri Poincaré, Nancy 1 (Biologie et santé) 1998
31. Bannwarth B, Bouvenot G, Queneau P. Evaluation du thermalisme. In *Médecine thermale. Faits et preuves* Ed. Masson, Paris, 2000;p31-35
 32. Bouvenot G., Ambrosi P. Evaluation de la crénothérapie en rhumatologie - *Rev Rhum* 2000;67:408-10
 33. Principes méthodologiques d'évaluation des orientations thérapeutiques d'un établissement thermal - décembre 1996 - *Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale*
 34. Constant F, Collin JF, Boulangé M. Analyse bibliographique critique de la littérature médicale internationale dans le domaine des recherches thermales. *Press Therm Climat* 1995;2:79-85.
 35. Forestier R, Françon A, Guillemin F. Evaluation du traitement thermal des rhumatismes, revue générale. *Rhumatologie* 1997;49(4):141-9.
 36. Verhaegen A, de Vet H, de Bie R, Kessels A, Boers M, Knipschild P. Taking baths : the efficacy of balneotherapy in patients with arthritis. A systematic review. *J Rheumatology* 1997;27(10):1964-71.
 37. Verhagen A. Balneotherapy for rheumatoid arthritis and osteoarthritis (review) (10 ref) - Cochrane database of systematic reviews (computer file) (2) CD000518, 2000
 38. Sukenik S, Flusser D, Abu-Shakra M. The role of spa therapy in various rheumatic diseases *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 1999;vol25(4):883-97
 39. Françon A., Forestier R., Constant F. Crénothérapie en rhumatologie in *Médecine thermale. Faits et preuves* Ed. Masson, Paris, 2000;p55-68
 40. Constant F, Guillemin F, Herberth B, Collin JF, Boulangé M. Measurement methods of drug consumption as a secondary judgement criterion for clinical trials in chronic rheumatic diseases. *Am J epidemiology* 1997;145(9):826-33.
 41. Forestier R. Amplitude et suivi de l'effet de deux cures thermales successives sur la gonarthrose et la coxarthrose. Enquête prospective ouverte chez 51 curistes recrutés consécutivement. *Rev Rhum* 2000;67:427-36
 42. Graber-Duvernay B, Llorca G, Larbre JP, Briançon D, Duplan B. Evaluation de l'efficacité de la cure thermale à Aix-les-Bains sur la lombalgie chronique de l'adulte. Etude contrôlée prospective en vraie grandeur *Press Therm Climat* 1997;134(3):170-7.
 43. Anaes. Diagnostic, prise en charge et suivi des malades atteints de lombalgie chronique, Recommandations de l'Anaes. Décembre 2000. <http://www.anaes.fr>
 44. Koes BW, Bouter L.M, Van der Heijden GJMG. Methodological quality of randomized clinical trials on treatment efficacy in low back pain. *Spine* 1995;20:228-35.
 45. Roques CF. Spa therapy in the treatment of patients with chronic low back pain - a systemic review of randomized controlled trials. *Report of the WHO Low Back Pain Initiative*. 1 vol. Genève : OMS 1999 p 48-56 et in *Médecine Thermale, Faits et Preuves*, P. Queneau and coll. Ed. Masson, 2000;p67-68.
 46. Back and neck pain. *Statens Beredning för medicinsic Utvärdering (SBU) Reports - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care - May 2000 - alf.nachemson@orthop.gu.se*
 47. Bannwarth B. Service Médical Rendu par le thermalisme. Concept et mise en évidence, *Press Therm Climat* 2001;138:77-81.
 48. Mac Donald TM, Morant SV, Robinson GC. Association of upper gastrointestinal toxicity of non steroidal antiinflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997;315:1333-7.
 49. Wolfe MM, Lichenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *NEJM* 1999;340:1888-99.

50. Tramer M.R., Moore R.A., Reynolds D.J., Mc Quay H.J. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use *Pain* 2000; 85: 169-82
51. De Pourville G. The economic consequences of NSAID induced gastrointestinal damage *British Journal of Medical Economics*, 1992;2:93-103
52. *Etude Nationale des Coûts par Activité Médicale. Echelle des coûts par GMH*, 1998; Site www.le-pmsi.fr, Ministère des affaires sociales, de l'emploi et de la santé
53. Allard P, Deligne J, Van Bockstael V, Duquesnoy B. Evaluation médico-économique de la cure thermale en rhumatologie *Rev Rhum* 1998;65:187-95
54. Graber-Duvernay B. Lettre à la rédaction à propos de l'article "Evaluation médicale et médico-économique de la cure thermale en rhumatologie" *Rev Rhum* 1998;65(10):663-4.

