



**HAL**  
open science

# Les eaux thermales en traitement adjuvant dermatologique et dermo-cosmétique : exemple de l'eau thermale d'Avène

Laure Sanders

► **To cite this version:**

Laure Sanders. Les eaux thermales en traitement adjuvant dermatologique et dermo-cosmétique : exemple de l'eau thermale d'Avène. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-00794112

**HAL Id: dumas-00794112**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00794112>**

Submitted on 25 Feb 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : [thesebum@ujf-grenoble.fr](mailto:thesebum@ujf-grenoble.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2006

N°

---

**LES EAUX THERMALES EN TRAITEMENT  
ADJUVANT DERMATOLOGIQUE ET  
DERMO-COSMETOLOGIQUE**

**Exemple de l'Eau thermale d'Avène**

---

**THÈSE**

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**DIPLÔME D'ÉTAT**

*CONFIDENTIEL*

**Laure SANDERS**

Née le 01 Juin 1982 à Taplow (Grande-Bretagne)

Directeur de thèse : **Mme Annabelle GEZE**

**THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE LE 3 NOVEMBRE 2006**

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Mr D. WOUESSI DJEWE

Membres : M<sup>me</sup> A. GEZE

Mr J.M. RICHARD

M<sup>me</sup> V. RIBET

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE  
Vice-Doyenne : Mme A. VILLET

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Biophysique
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
<b>DEMENGE</b>	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie / Biotechnologie
<b>GOULON</b>	Chantal	Biophysique
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie
<b>LECLERC</b>	Gérard	Chimie Organique
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie
<b>SEIGLE-MURANDI</b>	Françoise	Botanique et Cryptogamie
<b>STEIMAN</b>	Régine	Biologie Cellulaire
<b>WOUESSIDJEWE</b>	Denis	Pharmacie Galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

## MATTRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie
<b>ALLENET</b>	Benoît	Pharmacie Clinique
<b>BARTOLI</b>	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Pharmacognosie
<b>BRETON</b>	Jean	Parasitologie
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
<b>DELETRAZ</b>	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
<b>DEMEILLERS</b>	Christine	Biochimie
<b>DESIRE</b>	Jérôme	Chimie Bioorganique
<b>DIJOUX-FRANCA</b>	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Virologie
<b>ESNAULT</b>	Danielle	Chimie Analytique
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie
<b>FAURE-JOYEUX</b>	Marie	Physiologie-Pharmacologie
<b>FOUCAUD-GAMEN</b>	Jacqueline	Immunologie
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
<b>GERMI</b>	Raphaële	Bactériologie
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie – Pharmacologie
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique
<b>GUIRAUD</b>	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Botanique – Cryptogamie
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique / Chimie Thérapeutique
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique
<b>RIONDEL</b>	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
<b>SEVE</b>	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie Bio-Inorganique
<b>VILLEMAIN</b>	Danielle	Mathématiques / Informatique
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique

### PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

<b>ROUTABOUL</b>	Christel	Chimie Générale
------------------	----------	-----------------

## MERCI

A mon Directeur de Thèse,

Mme Annabelle GEZE

Maître de conférence en Pharmacotechnie galénique

à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

*Je la remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse, et de m'avoir guidée et conseillée au cours de son élaboration.*

*Qu'elle soit assurée de ma sincère reconnaissance.*

A mon Président du Jury,

Mr Denis WOUESSI DJEWE

Professeur de Pharmacie galénique

à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

*Je le remercie de me faire l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de mon profond respect.*

A mes Juges,

Mr Jean-Michel RICHARD

Maître de conférence en Chimie Toxicologique et Ecotoxicologique  
à l'Université Joseph Fourier

*Je le remercie d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Qu'il reçoive ici l'expression de ma respectueuse considération.*

Mme Virginie RIBET

Pharmacien Chef de Projet Clinique Avène

A l'Institut de Recherche Pierre Fabre

*Je la remercie pour sa gentillesse et sa disponibilité, ainsi que pour avoir répondu présent à ma demande de participation à ma soutenance.*

*Qu'elle reçoive ici le témoignage de ma profonde gratitude.*

A ma grand-mère,

*Pour son courage dans les épreuves les plus terribles et pour son admiration.*

A mes parents,

*Sans qui tout n'aurait jamais commencé.*

*Merci pour leurs judicieux conseils, leurs encouragements et leur confiance.*

*De tout cœur, je les remercie.*

A Benoît,

*Pour son écoute, sa complicité et son soutien constant.*

A Céline et James,

*Avec toute l'affection de leur petite sœur.*

A ma famille,

*Pour leur présence.*

A mes amis,

*Anne-Lise, Caroline, Christelle, Emilie, Kévin, Nathalie, Perrine, Yvan... Je ne peux tous les citer.*

*Pour leur soutien, leur gentillesse et pour la convivialité des moments partagés.*

*Je ne les oublierai pas.*

*Si Marcel Proust ne croyait pas en l'amitié, c'est parce qu'il ne connaissait pas mes amis.*

---

**LES EAUX THERMALES EN TRAITEMENT  
ADJUVANT DERMATOLOGIQUE ET  
DERMO-COSMETOLOGIQUE**

**Exemple de l'Eau thermale d'Avène**

---

# TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	8
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	10
LISTE DES ABREVIATIONS.....	12
GLOSSAIRE.....	14
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>17</b>
<b>PREMIERE PARTIE : MISE AU POINT DES CONNAISSANCES SUR LE SUJET.....</b>	<b>19</b>
1) LES EAUX THERMALES : .....	19
1.1) Définition : .....	19
1.2) Origine :.....	20
1.3) Classification chimique des eaux minérales naturelles : .....	21
1.4) Contrôle des eaux minérales naturelles : .....	23
1.5) L'eau minérale d'Avène :.....	24
2) LE THERMALISME : .....	25
2.1) Définition : .....	25
2.2) Origines : .....	26
2.3) Statut des cures thermales : .....	28
2.4) Principes de cures :.....	31
3) LES PATHOLOGIES DERMATOLOGIQUES CONCERNEES PAR LE THERMALISME : .....	36
3.1) Les eczémas :.....	38
3.2) Le psoriasis :.....	41
3.3) Les acnés :.....	43
3.4) L'ichtyose :.....	44
3.5) Autres pathologies dermatologiques concernées :.....	45
<b>DEUXIEME PARTIE : EXEMPLE DE L'EAU THERMALE D'AVENE .....</b>	<b>46</b>
1) TRAVAUX ANTERIEURS REALISES SUR L'EAU THERMALE D'AVENE : .....	47
1.1) Rappels sur la réaction immunitaire :.....	48
1.2) Eau thermale d'Avène et cellules immunitaires :.....	50
1.3) Eau thermale d'Avène et cellules de la peau : .....	54
1.4) Effets de l'Eau thermale d'Avène sur la membrane cellulaire : .....	55
1.5) Propriétés anti-inflammatoires et anti-irritantes de l'Eau thermale d'Avène :.....	55
1.6) Minéralité des eaux thermales :.....	57
1.7) Discussion : Propriétés de l'ETA et corrélation avec ses indications :.....	58
1.7.1) Dermatoses justifiables de l'Eau thermale d'Avène : .....	58
1.7.1.1) Dermatite atopique : .....	58
1.7.1.2) Psoriasis :.....	60
1.7.1.3) Autres indications :.....	61
1.7.2) Minéralisation : .....	62
1.7.3) Tableau récapitulatif : .....	64
2) TRAVAUX EFFECTUES SUR DES PRODUITS A BASE D'EAU THERMALE D'AVENE :.....	66
2.1) Gel d'Eau Thermale d'Avène et radiodermite : .....	67
2.1.1) Rationnel de l'étude : .....	67
2.1.2) Objectifs de l'étude : .....	69
2.1.3) Méthodologie : .....	69
2.1.4) Résultats .....	73
2.1.5) Discussion : .....	79
2.2) Gel d'Eau Thermale d'Avène en post-laser épilatoire : .....	84
2.2.1) Rationnel de l'étude : .....	84
2.2.2) Objectifs de l'étude : .....	85

2.2.3) Méthodologie : .....	85
2.2.4) Résultats : .....	89
2.2.5) Discussion : .....	92
3) DISCUSSION GENERALE : .....	94
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>99</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>101</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>110</b>
ANNEXE 1 : COMPOSITION CHIMIQUE DE L'EAU THERMALE D'AVENE .....	110
ANNEXE 2 : FORMULE GEL D'EAU THERMALE D'AVENE .....	111
ANNEXE 3 : CLASSIFICATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX .....	112
ANNEXE 4 : ESSAIS SOUMIS A LA LOI HURIET .....	113
ANNEXE 5 : CLASSIFICATION DE FITZPATRICK .....	114
ANNEXE 6 : TABLEAU DE PRISE EN CHARGE SECURITE SOCIALE (REGIME GENERAL) .....	115
ANNEXE 7 : FORMULE SPRAY D'EAU THERMALE D'AVENE .....	116

# **LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES**

## **Tableaux**

- Tableau I : Effets biologiques et cliniques de l'Eau thermale d'Avène.....65-66
- Tableau II : Présentation des critères d'évaluation de l'étude gel d'ETA dans la prévention des radiodermites.....71-72
- Tableau III : Résultats obtenus en terme de délai d'apparition de la radiodermite, signes objectifs et signes subjectifs.....74-75
- Tableau IV : Pourcentage de « très bonne » tolérance évaluée par l'investigateur selon les différents temps d'évaluation....76-77
- Tableau V : Critères d'évaluation de l'étude gel d'ETA en post-laser.87-88

## **Figures**

- Figure 1 : Coupe schématique de peau.....36
- Figure 2 : Origine des cellules immunitaires.....50
- Figure 3 : Sécrétion d'IFN $\gamma$  par des cellules mononucléées de sujets sains après trois jours de culture, sous l'influence d'anti-CD3 ; modulation par la concentration d'Eau Thermale d'Avène.....51
- Figure 4 : Sécrétion d'Interleukine Il $_4$  par des cellules mononucléées de sujets normaux après trois jours de culture sous l'influence de phytohémagglutinine ; modulation par la concentration d'Eau Thermale d'Avène.....52
- Figure 5 : Effet de l'Eau thermale d'Avène sur les lymphocytes T et sur la sécrétion des interleukines.....52
- Figure 6 : Inhibition de la dégranulation des polynucléaires basophiles humains en présence d'Eau thermale d'Avène pour différentes dilutions d'extraits allergéniques.....53

Figure 7 : Variations du flux sanguin cutané mesurées par vélocimétrie laser-Doppler sur les zones traitées par 3 solutions de Lauryl Sulfate de Sodium, sur 10 volontaires.....	56
Figure 8 : Efficacité globale à la visite de J70.....	76
Figure 9 : Evaluation de la tolérance par l'investigateur à J70, pour le Groupe gel d'ETA et pour le Groupe comparateur.....	78
Figure 10 : Evaluation de la tolérance par les patients à J70 ; pourcentage d'évaluations « très satisfaisante » pour le Groupe gel d'ETA et pour le Groupe comparateur.....	78
Figure 11 : Avis global de l'investigateur et du sujet en fin de traitement : pourcentage de cotations « satisfaisante » et « très satisfaisante » pour les 2 groupes étudiés (Gel d'Eau Thermale d'Avène et Crème cicatrisante).....	91

# **LISTE DES ABREVIATIONS**

AFRETh : Association Française pour la Recherche Thermale

ASC : Aire sous la courbe

C : Celsius

CFU : Colonie formant unité

cm : centimètre

CNETH : Conseil National des Exploitants Thermaux

CPP : Comité de Protection des Personnes

Cu : Cuivre

DEM : Dose érythémateuse minimale

ETA : Eau Thermale d'Avène

EVA : Échelle Visuelle Analogique

g : gramme

Gy : Gray

IC : Indice de confiance

IFN : Interféron

Il : Interleukine

Ig : Immunoglobuline

IRPF : Institut de Recherche Pierre Fabre

J : Jour

kg : kilogramme

L : litre

LNS : Laboratoire National de Santé

LSS : Laurylsulfate de sodium

m : mètre

mg : milligramme

mL : millilitre

mm : millimètre

NCIC : National Cancer Institute of Canada

nm : nanomètre

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PASI : Psoriasis Area and Severity Index

pg : picogramme

SMR : Service Médical Rendu

T : Temps

TNF : Tumor Necrosis Factor

UV : Ultraviolets

Zn : Zinc

# GLOSSAIRE

**Crénothérapie** : application thérapeutique des eaux minérales (aussi thermalisme)

**Cycle ou circuit hydrogéologique** : eaux de précipitations qui pénètrent dans l'écorce terrestre par des fissures à partir de terrains poreux, puis ruissellent sur des zones souterraines pour ensuite remonter par des griffons à la surface

**Cytokine** : substance qui sert de messager entre les cellules de l'organisme et qui est synthétisée par les lymphocytes ou les macrophages (exemple : interleukine, interféron, TNF)

**Dermabrasion** : élimination de la couche superficielle de la peau c'est-à-dire l'épiderme

**Dermatose** : maladie de la peau

**Dose érythémateuse minimale** : quantité d'ultraviolets qui induit un érythème à bords francs et nets, visible 16 à 24 heures après l'exposition au soleil

**Eaux juvéniles** : eaux minérales naturelles d'origine profonde

**Eaux vadoses** : eaux minérales naturelles d'origine superficielle

**Etude clinique en intra-individuel** : étude clinique dans laquelle chaque sujet est son propre témoin (une partie du corps est traitée contre une autre partie non traitée par exemple)

**Etude clinique en ouvert** : étude clinique dans laquelle les produits testés sont discernables

**Erythrodermie** : inflammation de la peau caractérisée par une rougeur généralisée ou très étendue associée à une desquamation de l'épiderme

**Fangothérapie** : traitement par des boues thermales (aussi « pélothérapie »)

**Griffon** : ouverture par où jaillit une source d'eau minérale

**Hirsutisme** : syndrome caractérisé par la présence de poils dans des zones qui en sont normalement dépourvues

**Hydrohéliothérapie** : combinaison d'exposition solaire et de soins à base d'eau minérale dans un but thérapeutique

**Hyperhémie** : excès de sang dans les vaisseaux dilatés (érythème, congestion)

**Iatrogénie** : pathologie causée par les traitements médicaux ou les médicaments

**Index mitotique** : pourcentage de cellules cancéreuses en train de se diviser, en phase de mitose. Cet index permet de mesurer la vitesse de prolifération tumorale, en général corrélé à l'agressivité d'un cancer.

**Lésions lichénifiées** : lésions cutanées dans lesquelles se forment des boutons durs, secs et rouges (papules), associé à des démangeaisons et à un épaissement localisé de la peau.

**Mastectomie** : ablation chirurgicale du sein

**Mitogène** : substance qui induit des mitoses, c'est-à-dire une division des cellules non sexuelles dans laquelle a lieu un dédoublement des chromosomes

**Nodule** : petite production anormale, généralement arrondie et dure, parfois incluse sous la peau

**Parakératose** : affection des cellules de la peau due à un développement anormal des cellules de la couche cornée (persistance des noyaux)

**Péloïde** : boue thermale obtenue par maturation d'une boue dans un bassin où circule une eau minérale

**Pélothérapie** : voir Fangothérapie

**Prophylactique** : qui se rapporte à l'ensemble des mesures prises pour prévenir l'apparition ou la propagation d'une maladie

**Radiodermite** : lésion de la peau ou d'une muqueuse due à des radiations ionisantes (photons, électrons, atomes ionisés ou neutrons) ou à des substances radioactives

**Randomisation :** introduction d'un élément aléatoire dans un calcul ou un raisonnement (aussi « au hasard »)

**Service Médical Rendu (S.M.R.) :** critère évaluant l'intérêt d'un traitement médical ou d'un médicament en terme de santé publique et de place dans la stratégie thérapeutique. Le S.M.R. détermine le degré de prise en charge par l'Assurance Maladie.

**Substance P :** neuropeptide libéré au niveau du système nerveux périphérique et central, qui est un puissant agent vasodilatateur pouvant induire la libération de bradykinine et d'histamine à partir des mastocytes et de sérotonine à partir des plaquettes sanguines

**Xérose :** sécheresse cutanée très sévère

# **INTRODUCTION**

Les eaux thermales sont utilisées depuis des siècles dans le traitement de diverses pathologies. Médecine alternative vieille de plus de 2000 ans, elle connaît aujourd'hui un nouvel essor dans une volonté de retour aux sources.

La dermatologie fait partie des principales indications du thermalisme. En effet, la peau, par sa surface de contact avec l'eau et sa perméabilité, se prête tout particulièrement aux gestes de la pratique thermale. Invalidantes, à composantes psychiques notables et fortement récurrentes, les dermatoses font appel à une consommation importante de médicaments et de soins et elles ont une influence considérable sur la qualité de vie.

Le but de ce travail est d'établir l'intérêt des eaux thermales en dermatologie et en dermo-cosmétologie, en prenant comme exemple une des sources thermales à indication purement dermatologique, la source Saint-Odile d'Avène. En effet, au thermalisme traditionnel d'autrefois s'ajoute aujourd'hui la rigueur scientifique et la nécessité de démontrer l'efficacité réelle des eaux thermales.

Dans un premier temps sera réalisé un rapide tour d'horizon des notions connues du thermalisme et des dermatoses justifiables de la crénothérapie. La deuxième partie de ce travail présentera l'exemple de l'Eau thermale d'Avène, avec une analyse des différentes études réalisées sur l'eau de même que sur des produits à base de cette eau thermale, afin de montrer les différentes possibilités qu'offrent les eaux thermales en dermatologie et en dermo-cosmétologie. Ce point établi, cette partie commentera ces résultats et

permettra de justifier le recours à un traitement adjuvant en dermatologie lorsque la pathologie implique un recours fréquent à une médecine lourde responsable de fréquents épisodes de iatrogénie.



# **PREMIERE PARTIE : MISE AU POINT DES CONNAISSANCES SUR LE SUJET**

## **1) Les eaux thermales :**

### 1.1) Définition :

Une eau thermale est tout d'abord une eau minérale naturelle, c'est-à-dire une eau possédant un ensemble de caractéristiques qui sont de nature à lui apporter des propriétés favorables à la santé. Une eau minérale naturelle, à la différence d'une eau de source n'est pas tenue d'être naturellement potable. Elle contient des minéraux, sels, gaz et boues, susceptibles d'agir efficacement sur la santé [46].

Une eau minérale naturelle se distingue nettement des autres eaux destinées à la consommation humaine par sa nature (teneur en minéraux, oligo-éléments ou autres constituants), par ses effets et par sa pureté originelle, ces caractéristiques ayant été conservées intactes en raison de l'origine souterraine de cette eau ainsi tenue à l'abri de tout risque de pollution. L'eau minérale naturelle provient d'une nappe ou d'un gisement souterrain exploité à partir d'une ou plusieurs émergences naturelles ou forées, et témoigne, dans le cadre des fluctuations naturelles connues, d'une stabilité de ses caractéristiques essentielles, notamment de composition et de température à l'émergence, qui n'est pas affectée par le débit de l'eau prélevée (Décret n° 89-369, 6 juin 1989, art.2).

Une eau thermale est, par définition, une eau minérale chaude. Dans le langage courant, on appelle « eau thermale » toute eau minérale dotée de propriétés thérapeutiques et utilisée au sein d'un établissement thermal.

Enfin, l'appellation en elle-même, ainsi que l'autorisation d'exploitation, ne sont données que sur l'agrément du Ministère de la Santé.

### 1.2) Origine :

Une eau minérale naturelle peut avoir trois origines : superficielle, profonde ou mixte [41].

Les eaux minérales naturelles d'origine superficielle sont communément appelées eaux vadoses (météoriques) ou géothermales. Ce sont des eaux de précipitations, froides, infiltrées à de grandes profondeurs de l'écorce terrestre (gravité, phénomènes de capillarité), le long de fissures ou de couches de terrains imperméables. L'émergence de ces eaux s'effectue aux niveaux d'accidents de l'écorce terrestre. Ces eaux vont pénétrer par des fissures à partir de terrains poreux, ruisseler sur des zones souterraines puis enfin remonter par des griffons : on parle de cycle hydrogéologique.

Les eaux minérales naturelles d'origine profonde sont communément appelées eaux juvéniles. Elles résultent de la condensation progressive d'émanations gazeuses du magma se refroidissant pendant leur remontée. Elles émergent essentiellement dans des régions volcaniques du fait de leur relation plus ou moins directe avec les zones magmatiques. Ces eaux sont piégées lors du refroidissement de l'écorce terrestre et par conséquent n'ont jamais participé à un cycle hydrogéologique.

La majorité des eaux minérales ont une origine mixte : elles résultent d'un mélange, dans des proportions variables lors de leur remontée, entre des eaux juvéniles d'origine profonde et des eaux vadoses superficielles.

### 1.3) Classification chimique des eaux minérales naturelles :

La classification est basée sur la composition en sels minéraux caractéristiques, c'est-à-dire sur la présence et l'importance de divers anions et cations puisque les sels sont entièrement dissociés dans l'eau. Les eaux minérales sont d'abord classées en fonction de l'existence dans leur composition d'un anion « remarquable », soit par sa concentration, soit par sa nature chimique. A l'intérieur de ces divisions, on établit ensuite des subdivisions en fonction cette fois des cations présents [46].

Une seconde classification peut également être utilisée : en effet, il est d'usage courant de séparer les eaux fortement minéralisées des eaux faiblement minéralisées, qui se caractérisent notamment par une résistivité élevée. Les eaux de Plombières (Vosges), les eaux d'Evian et de Thonon (Haute-Savoie), ainsi que les eaux d'Avène (Hérault) sont des eaux faiblement minéralisées, ou pauciminéralisées.

La classification selon l'anion remarquable présent dans la composition chimique de l'eau minérale permet de distinguer :

- les eaux bicarbonatées (eaux carbogazeuses) : sodiques, calciques ou mixtes (sodo-calciques)

Ces eaux renferment un excès de dioxyde de carbone d'origine profonde et vont posséder des propriétés médicales (action sur les voies digestives, les voies respiratoires et le système circulatoire).

Les eaux thermales qui entrent dans cette classification sont entre autres : les eaux de La Bourboule dans le Puy-de-Dôme (à composante arsenicale), les eaux de Vals dans l'Ardèche, les eaux de La Roche-Posay dans la Vienne.

L'eau thermale d'Avène, faiblement minéralisée, appartient également à cette catégorie : il s'agit d'une eau bicarbonatée, calcique et magnésienne.

- les eaux sulfatées : calciques, sodo-calciques ou sodiques et magnésiennes fortes

Ces eaux proviennent du lessivage de terrains sédimentaires du secondaire et du tertiaire.

Les eaux thermales qui entrent dans cette classification sont entre autres : les eaux de Contrexville (Vosges), les eaux de Saint-Gervais (Haute-Savoie).

- les eaux chlorurées : sodiques fortes et froides ou sodiques faibles et chaudes

Le constituant essentiel de ces eaux est le chlorure de sodium, en concentration supérieure ou égale à 300 g/L. Les eaux de Bourbonne-les-Bains appartiennent à cette catégorie.

- les eaux sulfurées : sodiques de type « pyrénéen » ou calciques

Ces eaux sont caractérisées par la présence d'hydrogène sulfuré et de sulfures acides. Au niveau du griffon, il y a développement d'une biomasse gélatineuse, la « barégine » ou « glairine », qui confère à ces eaux une onctuosité particulière qui favorise la pratique du massage. La plupart de ces eaux appartiennent à la région axiale des Pyrénées, comme les eaux blanches

de Luchon (Haute-Garonne), les eaux bleues d'Ax-les-Thermes (Ariège) ou encore les eaux de Cauterets (Hautes-Pyrénées). On trouve également des eaux sulfurées « accidentelles », d'origine superficielle, à Uriage (Isère) notamment.

#### 1.4) Contrôle des eaux minérales naturelles :

Les eaux minérales naturelles doivent être soumises à une autorisation d'exploitation (Décret n°89-369 du 6 juin 1989 relatif aux eaux minérales naturelles et aux eaux potables préemballées) : celle-ci est délivrée pour chaque source par le Secrétaire d'Etat à la santé publique et à la population, après avis de l'Académie de Médecine et vérifications du Laboratoire National de Santé, au vu d'une demande établissant la pureté, la qualité thérapeutique et la fixité des caractéristiques de l'eau.

Les eaux minérales naturelles doivent respecter une composition et un débit constants, quelles que soient les conditions climatiques, et être en conformité aux résultats des analyses qui ont servi de base aux différents arrêtés d'autorisation.

Les contrôles de la qualité des eaux minérales naturelles portent sur 62 paramètres dont des critères microbiologiques, physicochimiques, organoleptiques, mais aussi des critères de toxicité ainsi qu'une analyse des éventuelles substances indésirables.

En ce qui concerne les critères de contrôle microbiologiques, le contrôle des eaux minérales naturelles porte sur la recherche des microorganismes susceptibles d'affecter la santé de l'homme : les eaux minérales naturelles doivent être exemptes de parasites et de microorganismes pathogènes. Un dénombrement des microorganismes revivifiables témoins de contaminations fécales est réalisé et doit montrer : une absence d'*Escherichia coli* et d'autres coliformes dans 250 mL d'échantillon à 37 et 44,5°C, une absence de

streptocoques fécaux et de *Pseudomonas aeruginosa* dans 250 mL d'échantillon, une absence d'anaérobies sporulés sulfito-réducteurs (*Clostridium perfringens*) dans 50 mL d'échantillon. Une détermination de la teneur en microorganismes revivifiables est également réalisée : l'échantillon doit contenir moins de 20 CFU par millilitre, après culture entre 20 et 22°C, pendant 72 heures, et moins de 5 CFU par millilitre, après culture à 37°C, pendant 24 heures.

Les contrôles de la qualité des eaux portent également sur la mesure des paramètres physico-chimiques classiques (pH, température, débit, turbidité, radioactivité, conductivité, oxygène dissous, nitrates, azote total, phosphore ...). Les caractères organoleptiques concernent essentiellement la saveur, l'odeur et la couleur de l'eau. De plus, depuis une trentaine d'années, les contrôles se sont ouverts à la quantification et à la qualification de polluants présents souvent à l'état de traces (métaux lourds, pesticides...).

### 1.5) L'eau minérale d'Avène :

Bactériologiquement pure, l'eau d'Avène a un pH neutre [58]. Elle est faiblement minéralisée, avec des résidus secs très faibles (207,0 mg/L) ce qui la rend adaptée aux peaux sensibles. Elle contient d'autre part des oligo-éléments et est très riche en silice. Ce dernier élément en fait une eau particulièrement douce par l'impression de confort qu'elle laisse sur la peau en y déposant un film protecteur et apaisant. Sa charge en sel est faible (Chlorure de Sodium : 0,5%), et elle contient un rapport massique calcium sur magnésium de 2, soit le même rapport que celui retrouvé au niveau des cellules de l'épiderme.

L'eau d'Avène est sans saveur, sans odeur et sans couleur : elle peut être bue.

La composition minérale détaillée de l'Eau thermale d'Avène est présentée en Annexe 1.

Durant la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle, la fréquentation d'Avène augmente d'année en année et dépasse 500 curistes par an. On reconnaît à l'eau les propriétés des meilleures eaux thermales et l'établissement présente des installations convenables qui rendent des services incontestables à la santé publique. La renommée de l'Eau thermale d'Avène dépasse largement les frontières françaises puisqu'en 1870 elle est utilisée avec succès pour traiter les plaies des grands brûlés, lors de l'incendie de Chicago. La station thermale dispose d'un agent exclusif pour les Etats-Unis. Devant un tel succès thérapeutique, la source Sainte-Odile est déclarée d'intérêt public par un décret signé le 23 novembre 1874 par le Maréchal de Mac-Mahon, président de la République ; et en 1878, lors de l'Exposition Universelle de Paris, l'Eau thermale d'Avène reçoit un prix.

L'eau minérale d'Avène a des propriétés apaisante, anti-irritante et anti-inflammatoire [58].

## **2) Le thermalisme :**

### **2.1) Définition :**

Une eau minérale naturelle est donc caractérisée entre autres par son activité thérapeutique : elle doit servir comme moyen de traitement dans une thérapeutique bien particulière que l'on appelle la crénothérapie. La crénothérapie s'intègre à son tour dans le thermalisme qui associe la cure de boisson, la cure externe, mais aussi un ensemble de facteurs comme le

climat, la diététique, la relaxation, le repos, le tout constituant la thérapie par la cure thermale.

## 2.2) Origines :

Le thermalisme, médecine naturelle par excellence, puise ses origines il y a de cela plusieurs milliers d'années [46]. Dès l'époque d'Aristote des petites stations thermales reçoivent malades et pèlerins car le sacré se mêle intimement au sanitaire. L'époque gallo-romaine reste la période faste du thermalisme, où les thermes publics représentent des constructions importantes et de grande classe. Un long déclin suivra cet âge d'or jusqu'à la fin du X<sup>e</sup> siècle où une timide renaissance s'effectuera avec l'avènement de Charlemagne, partisan de la crénothérapie. La Renaissance, qui redécouvre et magnifie le corps à travers les arts, renoue avec la station thermale. Montaigne sillonne l'Europe en séjournant dans les lieux de cure d'Abano, au nord de l'Italie, et à Plombières, dans les Vosges. Au XVII<sup>e</sup> siècle, les stations thermales continuent à séduire les grands personnages : Louis XIII et Anne d'Autriche se rendent à Forges-les-Eaux, le roi pour soigner ses coliques, la reine pour avoir un enfant qui tarde à venir après 18 ans de mariage. Le XIX<sup>e</sup> siècle sera le siècle d'or du thermalisme. Sous l'Empire, les stations thermales se développent et s'organisent en « villes d'eaux ». Napoléon, au retour de la campagne d'Égypte, envoie ses soldats survivants se nettoyer de leurs miasmes et se refaire une santé à La Roche-Posay. Enfin, le Second Empire, époque de prospérité et de dynamisme économique, donnera un essor sans précédent aux stations thermales, rendues plus facilement accessibles grâce à la modernisation des communications [46]. Aujourd'hui, on assiste à un retour progressif à ces traditionnelles sources de santé.

- Avène : [43]

Le village d'Avène, situé au cœur des collines verdoyantes du Haut-Languedoc, au pied des Cévennes, est signalé pour la première fois en 1135 sous le nom d'Avenna. Dauzat et Rostaing pensent que cette dénomination serait en rapport avec l'existence d'une villa ayant appartenu au romain Avenus. Cette hypothèse est d'autant plus facile à admettre que l'on connaît la prédilection des Romains pour toutes les formes d'hydrothérapie : leur installation au voisinage d'une source tiède est vraisemblable. D'autre part, Avèn, en langue d'Oc, a la signification suivante : "débordement d'un réservoir souterrain".

L'utilisation thérapeutique de l'eau thermale d'Avène est fort ancienne et débute au siècle des lumières, probablement en 1736 (la valeur curative des eaux, selon l'histoire populaire locale, a été découverte fortuitement) : un cheval appartenant au Marquis Pons Rosset de Rocozels (1690-1763) est atteint d'une éruption cutanée intense. Laissé en liberté par crainte de la contagion, il guérit après avoir, plusieurs fois par jour, pris des bains à la source dont il buvait l'eau.

Les premiers curistes venus du voisinage firent la renommée de ces eaux pour le traitement non seulement des dermatoses, mais encore des ophtalmies : la source fut, en conséquence, vouée à Sainte-Odile, petite duchesse née aveugle à qui l'eau du baptême avait redonné la vue. En 1743 est créé un établissement thermal où l'on soigne les maladies de la peau.

La première publication consacrée à l'action curative des eaux est celle du Docteur Amilhau. Ses "Observations médicales sur les eaux d'Avène" ont été publiées en 1772 à Béziers. Ce praticien y résume son expérience personnelle : "Dans le traitement des maladies de peau invétérées, j'ai recours à Avène comme à une ancre suprême de salut".

Après différentes péripéties liées à la Révolution, les thermes seront acquis, vers 1806, par Victor Descays ; ils resteront dans cette famille jusqu'au rachat, en 1975, par les Laboratoires Pierre Fabre.

Les eaux d'Avène commencent à attirer une clientèle, essentiellement régionale. Cet essor provient surtout de l'intérêt que manifeste pour Avène la Faculté de Médecine de Montpellier, toute proche. Au début du XIX<sup>e</sup> siècle, Avène est déjà une station thermale active et bien connue pour son efficacité dans le domaine des affections cutanées.

Aujourd'hui, la station thermale d'Avène accueille 800 curistes par jour, adultes et enfants (un patient sur trois), venus soigner des affections de la peau : eczémas, psoriasis, prurits divers et cicatrices de brûlures. Avène est la seule station thermale française, avec La Roche-Posay, dans la Vienne, à se consacrer exclusivement à la dermatologie.

L'eau thermale d'Avène a donné naissance en 1989 à une ligne de produits de soins dermo-cosmétiques fabriqués sur le site même de la source, juste à côté de l'établissement thermal. Ces produits, destinés aux peaux sensibles et allergiques, sont exportés à 65 % et connaissent notamment un grand succès auprès des Japonais, auxquels le nom de ce petit village de l'Hérault est ainsi devenu familier.

### 2.3) Statut des cures thermales :

#### Statut :

La durée d'une cure thermale a été fixée à 21 jours de façon empirique. Son remboursement peut être pris en charge par la sécurité sociale si la cure est prescrite par un médecin et si la station thermale est agréée ; les cures thermales représentent d'autre part seulement 0,3% du budget de l'Assurance Maladie [59]. Aujourd'hui, la France compte pas moins de 1200 sources

thermales et 120 stations hydrominérales, qui traitent des indications variées : les pathologies du cœur et des vaisseaux, les pathologies de l'appareil digestif, les pathologies métaboliques, les affections des voies respiratoires, les pathologies de l'appareil urinaire, les affections de l'appareil locomoteur, les affections gynécologiques et enfin les pathologies dermatologiques [45].

### Polémique :

Une polémique s'est depuis ces dernières années engagée autour du déremboursement des cures thermales. Elle a débuté vraisemblablement après le discours de Madame Martine Aubry du 22 mars 2000, alors ministre de l'emploi et de la solidarité, qui intervenait sur la crénothérapie en déclarant que « le gouvernement devait moderniser l'activité thermique, pour qu'elle soit plus efficace, plus sûre et plus pérenne ». Elle demandait un rapport sur le thermalisme français à Pierre Delomenie, de l'Inspection générale des affaires sociales.

Dans ce rapport il était déjà fait mention d'un certain laxisme concernant le cadre juridique et le fonctionnement des stations thermales, avec remarque assez scandaleuse au sujet de deux produits thermaux, les boues et les gaz, ne faisant l'objet d'aucune réglementation et d'aucun contrôle.

La reconnaissance de la cure thermique comme soin à part entière, confirmée en 1947 lorsque la Sécurité Sociale décida d'en effectuer le remboursement, était donc déjà menacée.

La position des autorités médicales à propos du thermalisme est d'autre part plus que réticente, puisque l'Académie de Médecine par exemple, ne se prononce pas sur l'efficacité de la cure, pas plus que sur ses contre-indications, mais seulement sur la sécurité, notamment sur la qualité microbiologique de l'eau. En 1988, le haut comité médical de la sécurité

sociale émettait d'ailleurs des réserves sur le rétablissement de la crénothérapie dans le cursus des études médicales « en raison de l'absence habituelle de consensus scientifique sur les effets de cette thérapeutique » [59].

Il a donc été demandé aux établissements thermaux d'apporter la preuve du Service Médical Rendu (S.M.R.). Ces établissements doivent donc rassembler toutes les preuves qui peuvent être réunies à travers des études scientifiques, des études cliniques, des statistiques et des enquêtes.

Une convention avec le Conseil National des Exploitants Thermaux (CNETh) a d'ailleurs été signée dans cet esprit en 2002 : les preuves du S.M.R. doivent être apportées d'ici fin 2007. L'Association française pour la recherche thermale (AFRETh) a donc été créée en 2004, dans l'objectif de lancer et de sélectionner des appels de projets de recherche. Au terme de ses statuts, l'AFRETh a pour but de « promouvoir la recherche scientifique appliquée à l'activité des établissements thermaux, et notamment la recherche médicale » [55, 56].

C'est dans cet objectif de justifier le S.M.R. des cures thermales qu'ont été entreprises plusieurs études cliniques contrôlées à la station Avène sur la dermatite atopique et sur le psoriasis notamment.

Pour aller plus loin, la profession entend également établir le rôle préventif des cures thermales, ainsi que leurs atouts pour accompagner le vieillissement de la population. Médecine globale par excellence, le thermalisme entend démontrer clairement son efficacité, à tous les niveaux.

#### 2.4) Principes de cures :

La cure thermale associe plusieurs techniques ; interne, il s'agit de la cure de boisson retrouvée dans quasiment toutes les stations thermales, et externes : bains, douches, inhalations, gargarismes, étuves, massages, boues, etc. Cure interne et cure externe ont le même objectif : faire pénétrer l'eau thermale dans l'organisme malade [46].

- La boisson :

La cure de boisson se déroule selon un protocole strict établi par le médecin des thermes en fonction de chaque curiste. L'eau est bue au griffon par petites gorgées, et les volumes prescrits sont augmentés progressivement au cours de la cure, de 150 à 400 g par jour selon les curistes et selon les stations. Elle a pour but d'imprégner le corps avec les éléments actifs de l'eau.

- Les bains :

Le bain se prend soit en baignoires individuelles, soit en piscines qui ont l'avantage de permettre un travail de rééducation et un travail en groupe. Les bains sont soit généraux, soit locaux : uniquement la partie du corps concernée est plongée dans l'eau. Les paramètres du bain sont variables : température de l'eau, concentration en eau thermale, durée du bain, cela afin d'adapter la balnéothérapie à chaque curiste.

La température du bain peut varier de 25°C (bain froid) à 40°C (bain chaud). Le bain chaud, le plus fréquemment prescrit, provoque une vasoconstriction locale, brève, passagère, très vite suivie d'une vasodilatation intense qui persiste même après le bain. Celle-ci est accompagnée d'une hypotension qui

explique la sensation de fatigue et de faiblesse généralisée que décrivent les curistes fréquentant la piscine dès les premiers jours de cure. La chaleur provoque un effet sédatif et antalgique, associé à une sudation intense, qui a longtemps été considérée comme ayant une action bienfaisante d'épuration, la sueur étant riche en ammoniacque et en composés considérés comme toxiques.

Le bain est très largement retrouvé dans toutes les stations thermales qui traitent les pathologies dermatologiques, mais également en rhumatologie.

- La douche :

La douche reste l'une des pratiques thermales qui offre le plus de possibilités, car elle permet une adaptation thérapeutique à chaque curiste, à chaque maladie, et à chaque cas clinique, en faisant varier tour à tour pour chaque eau minérale, la durée d'exposition, la force du jet, et enfin la température de l'eau. Selon l'importance du jet percutant, on distingue la douche verticale ou douche au jet, projetée sous une pression qu'il est possible de faire varier par maints artifices : douche en jet brisé par le doigt, douche en jet brisé à la palette, douche à travers tamis, douche à pomme d'arrosoir, douche sous-marine, douche filiforme ou en épingles, douche baveuse.

- Les boues :

La fangothérapie ou pélothérapie est l'utilisation de ces boues à des fins thérapeutiques. La boue ou péloïde est une substance naturelle, consistant en un mélange d'une eau minérale avec des matières organiques ou des substances inorganiques « résultant de processus géologiques ou biologiques ». L'action prolongée de la boue au contact de l'eau minérale

entraîne le développement d'une flore particulièrement riche en algues, en bactéries, ce qui provoque une maturation, une modification de l'onctuosité, de la plasticité de la boue. A un certain degré de maturation, la boue va posséder à la fois les sels minéraux abandonnés par l'eau thermale et de nombreuses matières organiques.

Selon sa consistance, la boue est utilisée en bain de boue local, régional, en baignoire, en piscine, ou encore appliquée à la manière d'un cataplasme sur la région à traiter. La boue thermale agit tout à la fois par action mécanique (compression et massage), par action thermique résolutive (transpiration provoquée par la chaleur) et par action physico-chimique grâce aux composants chimiques libérés par la boue.

Les boues sont principalement utilisées en rhumatologie et dans les affections de l'appareil digestif.

- Les étuves :

Il s'agit de locaux dont la température élevée provoque une transpiration abondante. On retrouve des étuves locales mais également des étuves générales où le curiste pénètre tout entier. Les étuves possèdent des émanations de gaz thermaux dirigés par des conduits spéciaux vers des cabines.

- L'environnement thermal :

De façon générale, l'environnement thermal correspond à l'ensemble des facteurs qui vont permettre au curiste repos, détente, détoxification. Il doit donc apporter tous les moyens pour lutter contre les problèmes de notre civilisation : l'alimentation excessive et non équilibrée, la sédentarité... L'environnement thermal sera l'apprentissage ou le réapprentissage de

quelques exercices physiques pour acquérir une hygiène de vie meilleure. Ce sera ainsi le repos et la détente par un changement de mode de vie et par un éloignement des soucis familiaux et sociaux.

- Les soins proposés à la station thermale Avène : [42]

A Avène, la cure peut comporter des soins fondamentaux, des soins complémentaires et des soins spécifiques, tous prescrits par un médecin dermatologue à chaque patient pris individuellement en début de séjour et adaptés en cours de cure.

Les soins fondamentaux comportent des bains, d'une durée de vingt minutes, à une température de 34° C. Pivots du traitement, ils ont un effet sédatif, décongestionnant et émollient. L'abondance de la ressource thermale permet de réaliser tous les bains en eau courante et donc parfaitement pure. Des douches ou des pulvérisations viennent compléter l'action du bain. Enfin la cure de boisson est systématiquement associée aux soins locaux : il est conseillé de boire environ 1,5 litres par jour d'eau thermale d'Avène.

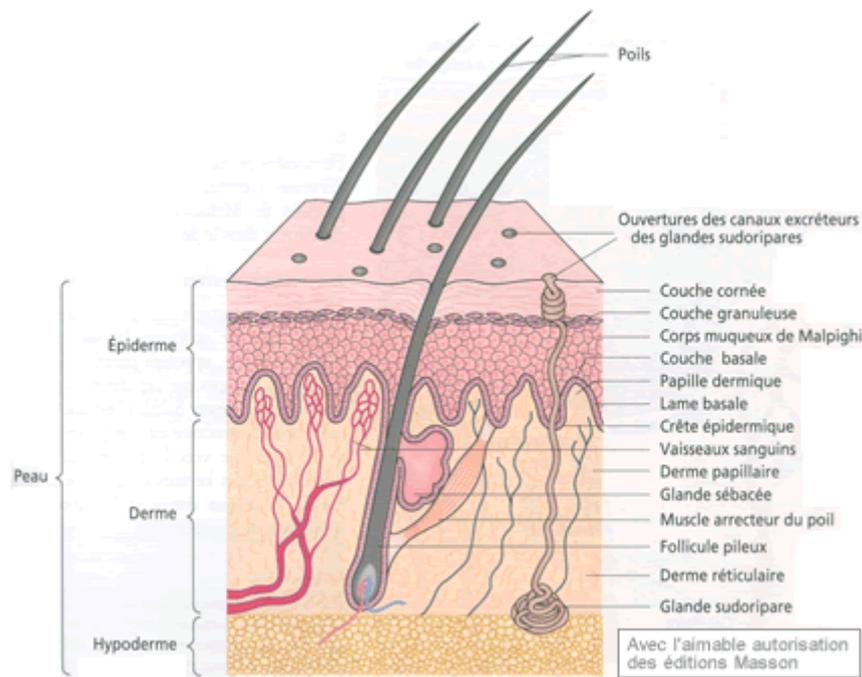
Les soins complémentaires sont prescrits en fonction du type et du degré de l'atteinte cutanée : ils viennent s'ajouter à cette séquence de base. Ils comportent des douches filiformes administrées par le médecin thermal permettant un traitement très ciblé des lésions les plus importantes, notamment dans le traitement du psoriasis. La pression des douches filiformes est réglable, ce qui leur confère une grande efficacité. Egalement l'application locale de compresses imprégnées d'eau thermale, qui sont appliquées sur les lésions les plus inflammatoires. Des massages sous l'eau peuvent être effectués par un kinésithérapeute, ils ont une action assouplissante et relaxante et sont prescrits pour les lésions lichenifiées et

hyperkératosiques. Enfin des soins du cuir chevelu sont proposés : un fauteuil capillaire permet d'effectuer des soins spécifiques pour les pathologies du cuir chevelu (eczéma, psoriasis).

Ces soins peuvent être complétés, toujours sur prescription médicale, par des enveloppements et des séances d'hydrohéliothérapie : l'enveloppement avec le Cold Cream à l'eau thermale d'Avène ou avec l'Akérat<sup>®</sup>, produit dermo-cosmétique kératolytique de la gamme Avène, reste un complément de première importance dans le traitement des peaux sèches, atopiques ou psoriasiques. Le patient est recouvert d'une couche épaisse de Cold Cream pour les peaux atopiques ou d'Akérat<sup>®</sup> pour les peaux psoriasiques ; il est ensuite enveloppé dans un film plastique occlusif pendant 45 minutes à 1 heure. L'excédent de produit est éliminé par une douche générale. Non agressif, ce soin permet de potentialiser les effets de la cure en diminuant l'épaisseur de la couche cornée. L'hydrohéliothérapie vient compléter les effets de l'eau thermale d'Avène. Ce soin est dispensé au niveau d'un solarium aménagé sur le toit des thermes. Une évaluation quotidienne des doses d'UV<sub>A</sub> et d'UV<sub>B</sub> est effectuée grâce à une station de mesure de ces paramètres. Il est ainsi possible de connaître la dose d'ultraviolets. La durée d'exposition est calculée en fonction de la courbe d'ensoleillement maximal et du phototype du patient. Elle n'excède pas 60% de la DEM (dose érythémateuse minimale) théorique. Quinze emplacements sur le solarium permettent une pulvérisation d'Eau thermale d'Avène en cours d'exposition soit par des rampes soit par des douchettes individuelles.

### 3) Les pathologies dermatologiques concernées par le thermalisme :

La peau est une structure hétérogène composée de trois couches superposées : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (*Figure 1*) [48].



*Figure 1 : Coupe schématique de peau*

L'épiderme a une épaisseur moyenne d'environ 100  $\mu\text{m}$ . Il est constitué principalement de cellules vivantes, les kératinocytes, qui ont la particularité de se transformer progressivement au cours du phénomène de kératinisation pour former différentes couches ayant chacune leur spécificité. Ces cellules finissent par perdre leurs noyaux pour fournir des cellules quasi-mortes, les cornéocytes. L'épiderme regroupe 3 couches superposées : la couche basale ou germinative, le *stratum spinosum* ou corps muqueux de Malpighi, le *stratum granulosum* ou couche granuleuse et le *stratum corneum* ou couche cornée.

Le derme a une épaisseur variant de 500 µm à 1 mm. On distingue le derme papillaire, le plus proche de la jonction dermo-épidermique, et le derme réticulaire. Tous deux sont des tissus conjonctifs et comportent de nombreux capillaires sanguins. Ils sont constitués par des protéines, en particulier le collagène conférant à la peau sa résistance, et l'élastine responsable de l'élasticité de la peau ; un gel de protéoglycanes qui capte les molécules d'eau et constitue un réservoir d'eau pour la peau ; et des cellules qui sont principalement des fibrocytes ou fibroblastes et qui synthétisent protéines et protéoglycanes. On retrouve également dans le derme des macrophages, lymphocytes et polynucléaires éosinophiles.

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche qui possède la même structure que le derme, mais on y retrouve surtout du collagène et un gel de protéoglycanes. Il est de plus chargé en adipocytes (cellules graisseuses) sous formes d'amas qui stockent les triglycérides.

Les annexes cutanées sont des invaginations profondes dans le derme. Ce sont les glandes sudoripares et les follicules pilosébacés. Les glandes sudoripares sont de deux types : les glandes sudoripares eccrines, qui débouchent à la surface cutanée par un pore et sont présentes sur toute la surface du corps, et les glandes sudoripares apocrines, qui débouchent dans le follicule pileux et sont localisées au niveau des aisselles et du pubis uniquement. Les glandes sudoripares sont responsables en partie de la perte insensible en eau. Les follicules pilosébacés ou poils débouchent à la surface cutanée par l'ostium folliculaire. Le follicule pileux est rattaché à une glande sébacée qui lubrifie le poil grâce au sébum qu'elle sécrète.

L'altération des différentes couches cutanées induit des pathologies dermatologiques, appelées communément dermatoses. Nombreuses, nous nous limiterons aux dermatoses justifiables de cures thermales [54].

### 3.1) Les eczémas :

Il s'agit de la dermatose la plus fréquente. Elle se caractérise par des réactions cutanées prurigineuses érythémato-vésiculeuses souvent récidivantes. Une desquamation accompagne ou suit ces lésions.

L'évolution peut se faire vers :

- la récurrence
- la surinfection
- la généralisation pouvant confiner à l'érythrodermie
- un passage à la chronicité avec lichénification

- Eczéma constitutionnel ou dermatite atopique :

Dans ce cas le sujet est prédisposé génétiquement au développement d'autres affections atopiques (asthme, rhume des foins). L'incidence est de 1 à 3 % chez l'enfant de moins de 1 an.

La dermatite atopique atteint le nourrisson sur le visage (joues), le cuir chevelu, les coudes et les genoux. Vers l'âge de 2 ans, les lésions changent de place et se situent surtout aux plis des coudes et aux creux des genoux, aux poignets et aux doigts ainsi qu'au pourtour de la bouche. Vers 3 à 7 ans, ces lésions peuvent disparaître complètement.

Les lésions sont des plaques rouges, mal limitées, souvent suintantes, qui démangent énormément (et d'autant plus en cas de transpiration) et se surinfectent très rapidement. Cette maladie évolue par poussées, souvent imprévisibles mais parfois déclenchées par des infections bactériennes ou virales, des vaccinations ou le stress. Dans cette dermatose la peau est sèche, facilement irritable et « ouverte » (microbes).

La dermatite atopique est une maladie de peau chronique, récurrente, multifactorielle, associée à une xérose [20]. Un déséquilibre entre les différentes cellules de la réaction immunitaire est également retrouvé dans cette pathologie, responsable de l'inflammation chronique de la peau [53]. Le mécanisme de ce déséquilibre est détaillé en deuxième partie de ce travail.

La prise en charge de cette pathologie reste symptomatique et les corticostéroïdes demeurent la référence durant les poussées. Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent également être utilisés. Les émoullients sont en général appliqués sur tout le corps de façon non limitative, comme traitement de fond, afin de prévenir les poussées [49].

- Eczéma séborrhéique ou dermite séborrhéique :

Elle touche surtout le sujet masculin et est localisée principalement au niveau du visage.

La dermite séborrhéique se caractérise par des plaques rouges jaunâtres, mal limitées, légèrement rugueuses, desquamantes, couvrant les ailes du nez, les sourcils, la région intersourcilière, la bordure du cuir chevelu, les conduits auditifs et la région pré-auriculaire. Les démangeaisons sont peu importantes. On retrouve également souvent des lésions sur la partie médiane du thorax et du dos ainsi que des pellicules grasses du cuir chevelu (« pityriasis gras »). Les causes retrouvées sont des facteurs locaux (levures), hormonaux (androgènes) mais aussi exogènes (climat, stress, vie urbaine, alcool). On note une amélioration pendant l'été (quand il fait chaud et sec) et en périodes de vacances (diminution du stress).

- Eczéma de contact :

Il est provoqué par un agent externe mis en contact avec la peau, le plus souvent par application directe. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité retardée. De nombreux allergènes sont mis en cause : chrome (ciment, peinture, cuir, eau de javel), cobalt, nickel (objets métalliques), le Baume du Pérou, la néomycine, la benzocaïne, la lanoline, les parfums...

La chimiothérapie préconise pour le traitement des eczémas de façon générale :

- en dehors des poussées : un traitement de la xérose cutanée par des bains émoullissants, des topiques hydratants (glycérol, urée, lait d'avoine...) ainsi que par des kératolytiques si la peau est très squameuse.

Si l'allergène est reconnu on va tenter une désensibilisation.

- lors de la phase aiguë : il faut éviter la surinfection par des antiseptiques ou des antibiotiques locaux (et si nécessaire, par voie générale), utiliser des asséchants à type de pâte à l'eau lors des phases suintantes, lutter contre l'inflammation par des dermocorticoïdes, et enfin apaiser les démangeaisons par des antihistaminiques administrés par voie générale.

Le problème reste bien évidemment le danger de l'utilisation au long cours des dermocorticoïdes (même si leur efficacité sur la phase aiguë est spectaculaire), d'où la question d'envisager un traitement d'appoint par crénothérapie : celui-ci, symptomatique, va lutter contre le prurit, l'inflammation, le suintement cutané lors de la phase aiguë et également la sécheresse de la peau. Le traitement thermal est en général très bien toléré.

### 3.2) Le psoriasis :

Dermatose fréquente, le psoriasis touche 2 % de la population. Le facteur génétique est très important, mais des facteurs déclenchants sont également retrouvés : le stress, les facteurs climatiques et certains médicaments comme les bêtabloquants ou encore le lithium [6].

Lors du psoriasis on observe un phénomène de parakératose, c'est-à-dire une persistance des noyaux dans les cellules de la couche cornée car il y a augmentation du turn-over cellulaire (prolifération et élimination) et de ce fait la maturation n'a pas le temps de s'effectuer.

Le psoriasis est une maladie chronique, qui évolue par poussées, et qui se caractérise par des plaques circonscrites de formes variables présentant des lésions de deux niveaux :

- une couche superficielle, squameuse, sèche blanche, se détachant facilement et pouvant recouvrir toute la lésion ;
- une couche plus profonde, érythémateuse, rose, souple, non indurée, qui dépasse souvent la couche squameuse.

Lors de cette dermatose, la localisation est symétrique, élective, et touche les coudes, genoux, cuir chevelu, ongles. Une guérison complète n'existe pas, mais on peut cependant espérer l'espacement des poussées et la réduction de la surface corporelle atteinte.

La chimiothérapie prévoit :

- des moyens thérapeutiques locaux : bains émollients et antiseptiques fréquents et prolongés, des traitements kératolytiques (vaseline salicylée), l'utilisation de composés réducteurs (goudron de houille, huile de cade, dioxyanthranol), une corticothérapie locale et l'emploi d'un analogue de la

vitamine D3, le calcipotriol (Daivonex<sup>®</sup>) à action antiproliférative et immunosuppressive.

- des moyens thérapeutiques généraux : vitamine A (Avibon<sup>®</sup>), les acides gras insaturés (Maxepa<sup>®</sup>), la vitamine A acide (Soriatane<sup>®</sup>), le methotrexate, l'héliothérapie en association avec une cure thermale, la puvathérapie (séances d'UV<sub>A</sub> après prise d'un photosensibilisant, la Méladinine<sup>®</sup>), la ciclosporine A (Sandimmun<sup>®</sup>) dans les formes très étendues et résistantes aux autres traitements.

La crénothérapie prévoit une cure de diurèse (dans le but d'éliminer les déchets organiques et de corriger les désordres métaboliques, comme l'hyperazotémie et l'hyperuricémie fréquentes) et une cure externe : bains, pulvérisations, douches filiformes. Celle-ci permet la sédation du prurit, un assouplissement cutané et le décapage des lésions. Le décapage des squames et la guérison éventuelle de fissures ne comptent pas comme améliorations. Seul est pris en compte le blanchissement, c'est-à-dire l'effacement des plaques érythémateuses qui sont la véritable lésion psoriasique.

La cure thermale est donc un complément fréquent des thérapeutiques classiques et s'associe notamment avec l'héliothérapie.

L'histoire du psoriasis et du thermalisme remonte à la Mer Morte [54] : dans cette région l'air est plus riche en oxygène de 10 % par rapport à la normale, et d'autre part l'ensoleillement y est très particulier : l'évaporation de l'eau fait que les UV<sub>B</sub> et UV<sub>C</sub> sont arrêtés mais pas les UV<sub>A</sub>. De plus, la composition chimique de l'eau montre une forte concentration en sels minéraux (330 g/L), notamment des chlorures de calcium, de magnésium, de potassium et des bromures. Il s'agit en fait de sources hyperminéralisées chlorurées. De plus des gaz carboniques et anhydride sulfureux viennent

compléter cette composition. La Mer Morte possède donc un très fort pouvoir stérilisant (212 g/L de chlorures), désinfectant et décongestionnant (forte salinité : 33 %). Les eaux de la Mer Morte ont donc un grand intérêt dans le traitement du psoriasis et d'autres dermatoses.

### 3.3) Les acnés :

- Acné juvénile : forme commune

Cette forme est liée à une inflammation du follicule pilo-sébacé. Elle débute à la puberté sous l'impulsion de plusieurs facteurs : une augmentation de la production de sébum (hyperséborrhée) causée par l'augmentation des androgènes circulants ; celle-ci, associée à une hyperkératinisation du follicule, va entraîner l'obstruction des orifices pilosébacés à l'origine de la formation de microkystes et de comédons ; enfin une hydrolyse des triglycérides par une enzyme appartenant à la bactérie *Propionibacterium acnes* va libérer des acides gras irritants qui vont entraîner une inflammation des glandes sébacées, provoquant ainsi papules et pustules.

- Les formes sévères :

- l'acné nodulo-kystique :

Dans ce cas les lésions retrouvées sont profondes : on retrouve des kystes épidermoïdes d'origine folliculaire et des nodules résultant de l'inflammation aseptique et de la rupture de ces kystes. Les nodules peuvent évoluer vers des abcédations, des fistules et des sinus de drainage laissant souvent des cicatrices indurées et rétractiles.

- l'acné conglobata :

Il s'agit d'une acné suppurative chronique à évolution cicatricielle qui peut persister jusqu'à un âge adulte avancé.

- l'acné fulminans :

Il s'agit de la forme fébrile et ulcéreuse de l'acné conglobata.

Une cure thermale n'est envisageable que dans les formes séquellaires, cicatricielles ou en cas d'intolérance ou d'incompatibilités médicamenteuses. Les résultats à long terme sont en général excellents. La cure permet une mise à plat des éléments superficiels, une infiltration avec élimination des éléments de folliculite profonde, une atténuation des cicatrices. Deux cures suffisent généralement, à condition de poursuivre un traitement d'entretien pour éviter une reprise progressive.

#### 3.4) L'ichtyose :

Il s'agit d'une maladie héréditaire dont la racine grecque signifie « peau de poisson ». Elle comporte une desquamation fine, grisâtre, liée à une surproduction de kératine par la couche cornée. Cette affection qui apparaît au cours de la première année de la vie, s'atténue souvent à la puberté et est améliorée par toutes les causes de la sudation. Le traitement comporte l'application d'un cosmétique gras, le but étant de réhydrater la peau et de faciliter l'élimination des cellules mortes.

### 3.5) Autres pathologies dermatologiques concernées :

Le thermalisme s'occupe également du traitement de la rosacée, du lichen plan, des divers prurits et enfin des séquelles de brûlures.



## **DEUXIEME PARTIE : EXEMPLE DE L'EAU THERMALE** **D'AVENE**

La méthodologie optée pour la réalisation de ce travail a été basée sur l'analyse de différentes publications scientifiques concernant les effets biologiques de l'Eau thermale d'Avène. L'analyse se décline en deux parties distinctes : une première partie réservée aux études réalisées sur les effets de l'Eau thermale d'Avène, et une seconde partie consacrée aux études cliniques mises en places sur certains produits développés par les Laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétologie et comportant de l'Eau thermale d'Avène.

**La première partie** étudie l'Eau thermale d'Avène en tant que matière première et analyse notamment les effets cellulaires de cette eau. Ces effets ont été corrélés aux deux plus fréquentes dermatoses traitées en station thermale : la dermatite atopique et le psoriasis.

La technique se veut « *comparative* » : nous avons voulu comprendre les mécanismes impliqués dans les dermatoses, et les paramètres à corriger au niveau cellulaire. Ainsi, une comparaison entre les effets cellulaires provoqués par les eaux thermales et les anomalies cutanées retrouvées dans la dermatite atopique et dans le psoriasis a été réalisée.

La **seconde partie** présente les résultats de certaines études cliniques réalisées au sein de l'Institut de Recherche Pierre Fabre (IRPF). Ces études portent sur un produit à base d'Eau thermale d'Avène destiné à être appliqué

sur la peau et développé par les Laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétologie. Ces études cliniques ont pour objectif de montrer l'intérêt de l'utilisation des produits contenant de l'eau thermale dans certaines pathologies dermatologiques ou en traitement de certains désagréments affectant la peau.

Pour cela, un produit à base d'Eau thermale d'Avène sans autre substance active que cette eau thermale a été choisi : en effet, il a semblé plus rigoureux de démontrer l'effet de l'eau seule sans interférence avec d'autres « actifs » présents dans la formule du produit. De plus, aucune étude comparant l'effet d'un produit dermo-cosmétique à base d'eau purifiée ou à base d'eau thermale n'était disponible au moment de la rédaction. Des études cliniques réalisées sur le Gel d'Eau thermale d'Avène à statut de dispositif médical ont donc été choisies : ce choix permet de pouvoir imputer la responsabilité de l'action bénéfique au niveau de la peau à la seule eau thermale, et non à d'autres excipients et/ou actifs qui seraient éventuellement présents dans la formule du produit. La formule de ce produit est détaillée en annexe (Annexe 2).

## **1) Travaux antérieurs réalisés sur l'Eau thermale d'Avène :**

De nombreux travaux ont été entrepris depuis la fin des années 1980 au sein du groupe Pierre Fabre et de laboratoires indépendants avec deux objectifs principaux :

- analyser les effets de cette eau sur l'activation et le fonctionnement des cellules impliquées dans les réactions immunologiques à expression cutanée, sur les cellules épidermiques, et sur des mécanismes cellulaires généraux ;

- rechercher le mécanisme intime des effets ainsi mis en évidence.

En effet, ces propriétés s'attachent à fournir une explication rationnelle aux effets cliniques des cures et des pulvérisations d'Eau thermale d'Avène.

Des études ont ainsi été entreprises sur les différentes cellules de l'immunité : lymphocytes, mastocytes et basophiles, polynucléaires neutrophiles. Elles ont aussi été mises en place pour connaître l'action de l'eau thermale d'Avène sur les cellules de la peau : kératinocytes et fibroblastes.

### 1.1) Rappels sur la réaction immunitaire :

L'organisme dispose de deux mécanismes de défense face aux agressions dites physico-chimiques ou dues à d'autres êtres vivants (bactéries, virus, champignons, helminthes...) : un mécanisme de défense non spécifique, constitué par la peau et les muqueuses qui jouent un rôle de barrières physiques, et par les cellules phagocytaires (polynucléaires, macrophages et monocytes) ; et un mécanisme de défense spécifique, constitué par le système immunitaire humoral et cellulaire et qui reconnaît de façon spécifique le non-soi [44].

Le système immunitaire humoral agit contre les bactéries et les virus dans les liquides du corps humain (tels que le sang). Ses principaux moyens d'action sont les immunoglobulines, aussi appelées anticorps, produites par les lymphocytes B qui se développent dans la moelle osseuse.

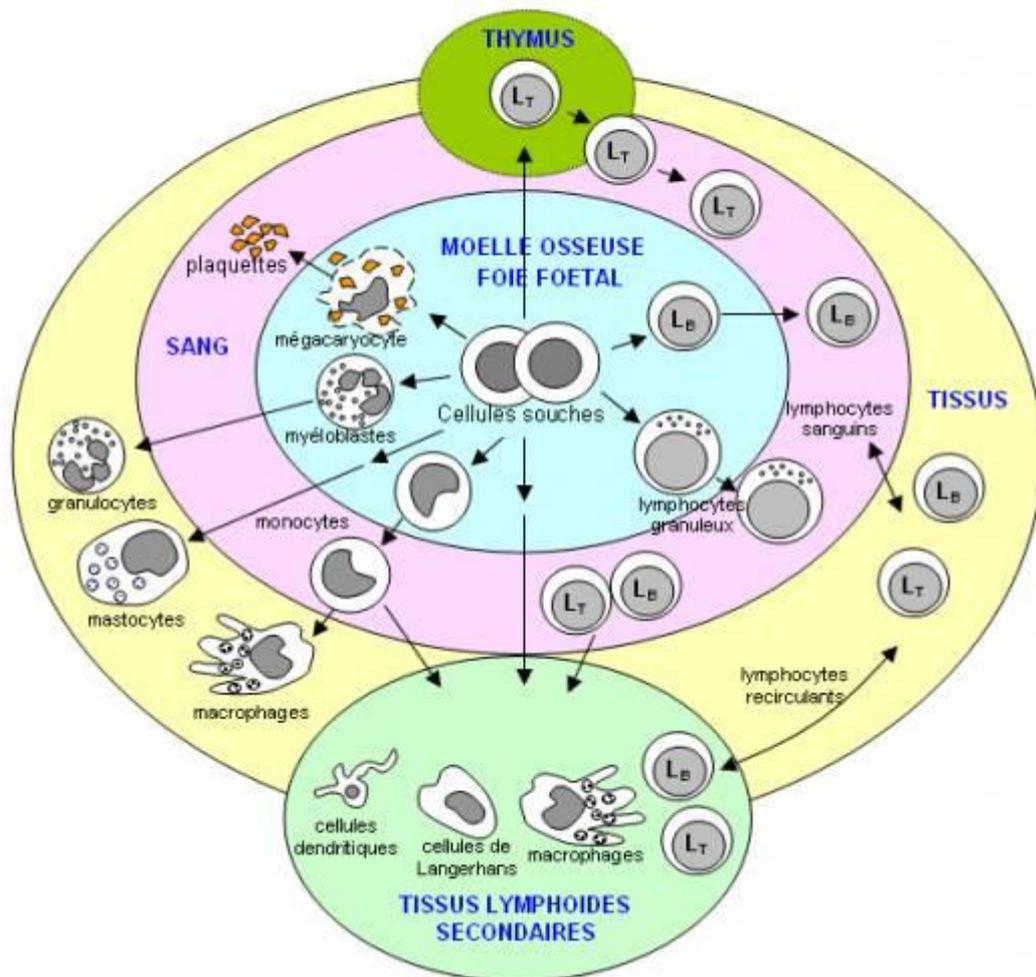
Le système immunitaire cellulaire se charge des cellules infectées contre les bactéries et les virus, et également des cellules cancéreuses. L'action s'effectue *via* les lymphocytes T qui se développent dans le thymus. On distingue deux grandes familles de lymphocytes T : les lymphocytes T

cytotoxiques CD8<sup>+</sup> qui reconnaissent les cellules infectées en utilisant des récepteurs pour tester la surface des autres cellules, et les lymphocytes T *Helper* ou TH (appelés aussi lymphocytes T CD4<sup>+</sup>) qui interagissent avec les macrophages et produisent également des cytokines (interleukines) induisant la prolifération des lymphocytes B et T. Les lymphocytes TH se subdivisent en lymphocytes TH<sub>1</sub> et TH<sub>2</sub> : les lymphocytes TH<sub>1</sub> ont une activité anti-inflammatoire, et les lymphocytes TH<sub>2</sub> ont une activité pro-inflammatoire.

Aux lymphocytes T s'ajoutent aussi les cellules dites « NK » pour *Natural Killers*. Ces cellules sont impliquées dans une réponse à mi-chemin entre spécifique et non spécifique, selon les situations. Elles jouent notamment un rôle en début de grossesse, le fœtus devant se protéger d'elles pour pouvoir survivre dans le ventre de sa mère [44].

De façon directe ou indirecte, l'activation des lymphocytes, phénomène aux multiples conséquences (sécrétion de cytokines, activation de cellules effectrices, production d'anticorps), intervient dans toutes les réactions immunitaires.

L'origine des différentes cellules immunitaires est schématisée dans la figure 2.



*Figure 2 : Origine des cellules immunitaires (d'après L.Roitt et al, Immunologie fondamentale et appliquée, éditions MEDSI 1985)*

### 1.2) Eau thermale d'Avène et cellules immunitaires :

L'effet de l'Eau thermale d'Avène sur le profil de sécrétion des cytokines par des cellules mononucléées (lymphocytes sanguins humains) a été étudié *in vitro* par l'équipe du Laboratoire d'Immunologie du Professeur Clot (INSERM U291, [40]). Il est en effet possible d'activer *in vitro* des lymphocytes et d'étudier les cytokines qu'ils produisent. En fonction de l'agent de stimulation utilisé, on obtient des lymphocytes produisant soit de

l'interleukine 2 et de l'interféron gamma, soit de l'interleukine 4. Ainsi, en présence d'Eau thermale d'Avène et en comparaison avec de l'eau distillée on observe :

- une nette augmentation de la prolifération des cellules mononucléées normales stimulées par un mitogène polyclonal non spécifique (phytohémagglutinine)
- une augmentation dose-dépendante de la production d'interleukine 2 (IL<sub>2</sub>) si l'on active les cellules avec de l'entérotoxine staphylococcique B
- une augmentation dose-dépendante de la production d'interféron gamma (IFN  $\gamma$ ) après stimulation par un anticorps monoclonal anti-CD3 (*Figure 3*)
- et enfin une diminution de la production d'interleukine 4 (IL<sub>4</sub>) après stimulation par la phytohémagglutinine (*Figure 4*).

L'Eau d'Avène manifeste donc *in vitro* un certain effet « anti-TH<sub>2</sub> » puisque à la fois l'IL<sub>4</sub> est diminuée et l'IFN  $\gamma$  est augmenté (*Figure 5*).

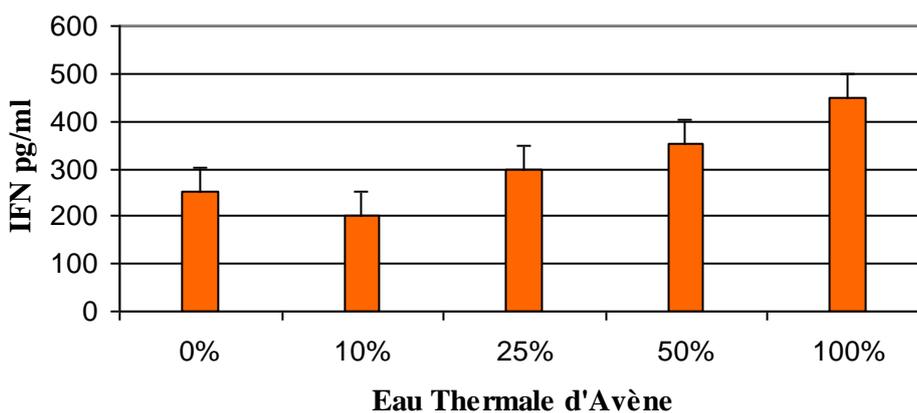
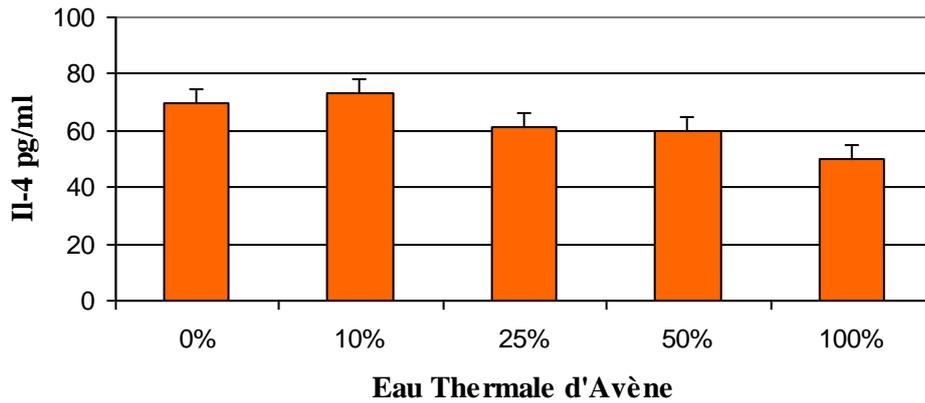
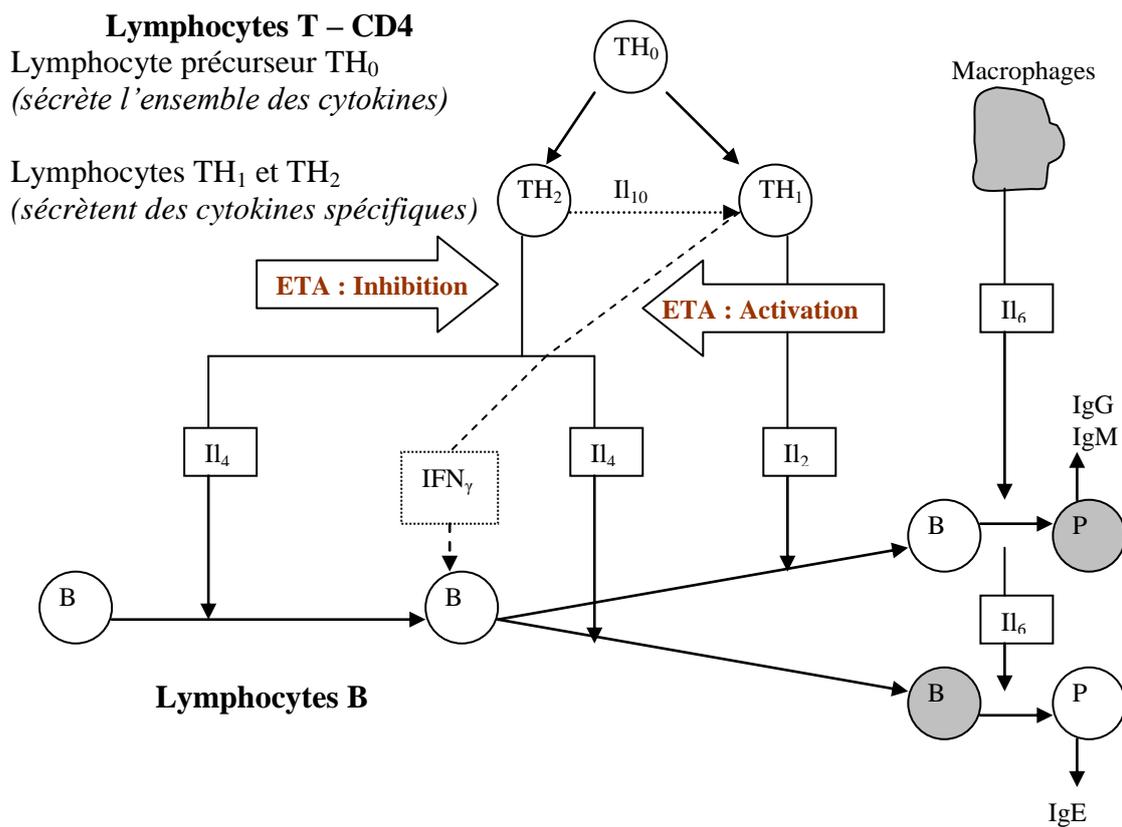


Figure 3 : Sécrétion d'IFN  $\gamma$  par des cellules mononucléées de sujets sains après trois jours de culture, sous l'influence d'anti-CD3 ; modulation par la concentration d'Eau Thermale d'Avène

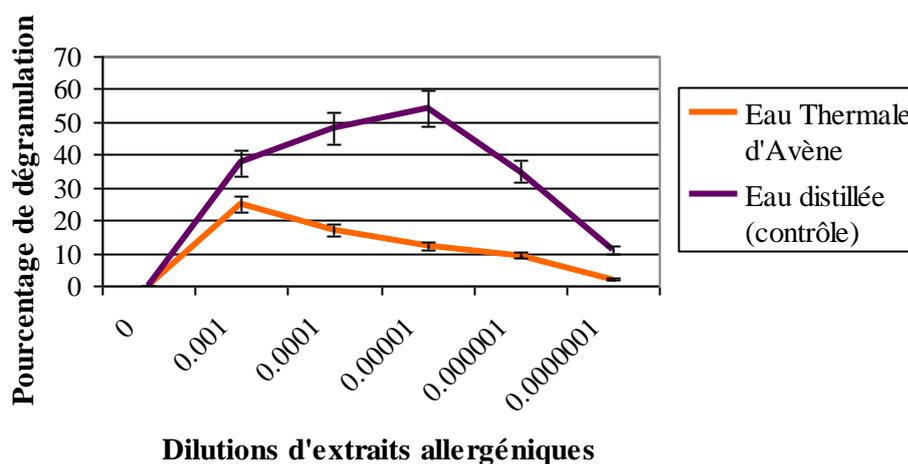


*Figure 4 : Sécrétion d'Interleukine  $Il_4$  par des cellules mononucléées de sujets normaux après trois jours de culture sous l'influence de phytohéماغglutinine ; modulation par la concentration d'Eau Thermale d'Avène*



*Figure 5 : Effet de l'Eau thermale d'Avène sur les lymphocytes T et sur la sécrétion des interleukines*

D'autre part, l'inhibition de la dégranulation des polynucléaires basophiles par l'Eau thermale d'Avène a été mise en évidence par J. Sainte-Laudy et coll. [29]. Ces travaux ont été les premiers à montrer les effets anti-inflammatoires de l'Eau thermale d'Avène. Les basophiles isolés du sang de sujets présentant une allergie à divers pneumoallergènes sont stimulés *in vitro* par l'allergène spécifique. Dans ces conditions, on observe une dégranulation des basophiles, évaluée optiquement par la perte de l'affinité métachromatique. Si on ajoute de l'Eau thermale d'Avène, cette dégranulation est inhibée de façon significative, par rapport au milieu témoin ne contenant que de l'eau distillée (*Figure 6*).



*Figure 6 : Inhibition de la dégranulation des polynucléaires basophiles humains en présence d'Eau thermale d'Avène pour différentes dilutions d'extraits allergéniques*

Une étude réalisée par F. Beauvais et coll. [39] a étudié l'effet de l'Eau thermale d'Avène sur l'adhésion des neutrophiles aux kératinocytes induite par la substance P, le choix de cette substance étant lié au fait que le système nerveux dans lequel intervient ce neuropeptide est susceptible d'influencer les réactions inflammatoires cutanées par l'intermédiaire de neuromédiateurs. L'Eau thermale d'Avène, rendue isotonique, a été ajoutée à  $J_0$  à des cultures de kératinocytes à la concentration finale de 10 ou de 50 % ;

la substance P a été introduite à J<sub>1</sub> et les neutrophiles préalablement marqués par fluorescence à J<sub>2</sub>. Après une incubation d'une heure et élimination des neutrophiles non adhérents par lavage, le degré d'adhésion a été évalué par fluorimétrie. L'étude a montré le très net effet inhibiteur (78%) de l'Eau thermale d'Avène sur l'adhésion des neutrophiles aux kératinocytes induite par la substance P.

### 1.3) Eau thermale d'Avène et cellules de la peau :

L'effet de l'Eau thermale d'Avène sur l'activation kératinocytaire a été étudié par les chercheurs du Laboratoire de culture de peau du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse-Rangueil. Les kératinocytes ont été stimulés par le liposaccharide d'*Escherichia Coli*, par l'acétate de myristylphorbol, ou par une exposition aux radiations ultraviolettes. L'Eau d'Avène a montré un effet favorable sur la production d'Il<sub>1α</sub>, cytokine qui stimule la prolifération des kératinocytes, et a montré une inhibition de la sécrétion du TNFα, médiateur intervenant notamment dans l'apoptose cellulaire. D'autre part, le TNFα favorise la synthèse de molécules d'adhésion membranaire responsables du maintien des lymphocytes sur le site inflammatoire [42].

L'effet de l'Eau thermale d'Avène sur les fibroblastes dermiques a été étudié au sein du Groupe Pierre Fabre comparativement à de l'eau distillée. La répartition cytoplasmique du réseau d'actine après culture dans ces deux milieux a montré que l'Eau d'Avène permettait de conserver la répartition originelle, contrairement au milieu « eau distillée » où les anomalies de forme et de répartition du réseau d'actine traduisaient morphologiquement le stress cellulaire subi.

#### 1.4) Effets de l'Eau thermale d'Avène sur la membrane cellulaire :

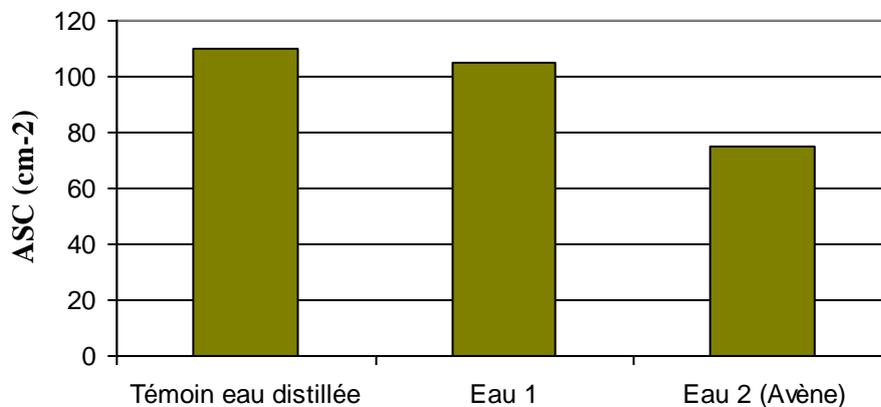
De nombreux processus sur lesquels l'Eau thermale d'Avène manifeste une activité, sont associés à la membrane cellulaire. Celle-ci agit à la fois comme barrière physique séparant deux compartiments et comme support de nombreuses protéines essentielles aux mécanismes de transport et de régulation. La plupart des propriétés membranaires qui contrôlent donc une grande partie du fonctionnement de la cellule, sont modulées par des modifications des propriétés hydrodynamiques de la bicouche phospholipidique. Ces propriétés dynamiques membranaires sont exprimées par la notion de fluidité, caractéristique essentielle des membranes biologiques. La fluidité n'est pas constante : elle varie au cours du cycle cellulaire, suite à l'action de facteurs physico-chimiques (pH, température, concentration en calcium) et du stress oxydatif. Des techniques de mesure de la fluidité membranaire par anisotropie de fluorescence ont été mises en œuvre sur des fibroblastes humains en culture, et ont permis de montrer que l'Eau thermale d'Avène modifie la dynamique des membranes cellulaires, en augmentant leur fluidité [12].

#### 1.5) Propriétés anti-inflammatoires et anti-irritantes de l'Eau thermale d'Avène :

Ces effets sur les cellules immunitaires ainsi que sur la membrane cellulaire amènent à penser que l'Eau thermale d'Avène possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-irritantes, confirmées lors d'études cliniques.

Des confirmations expérimentales ont été entreprises pour démontrer les effets anti-irritants et anti-inflammatoires de l'Eau d'Avène retrouvés dans les études cliniques sur les dermatoses préjudiciables de cure thermale.

L'effet anti-irritant de l'Eau d'Avène a ainsi été mis en évidence *in vivo* sur un modèle classique d'inflammation cutanée, la dermite de contact au laurylsulfate de sodium (LSS), tensioactif couramment utilisé en cosmétique qui induit des lésions de la couche cornée, à l'origine d'une inflammation dermo-épidermique [38]. L'étude a consisté à appliquer sur la peau sous patch occlusif pendant 24 heures du LSS à 0,75% dilué dans l'Eau thermale d'Avène, comparativement à de l'eau distillée et à une eau minérale plus fortement minéralisée (résidu sec plus important). L'intensité de l'inflammation et l'hyperhémie l'accompagnant ont ensuite été évalués en mesurant le flux sanguin cutané à l'aide d'un vélocimètre laser-Doppler. L'Eau thermale d'Avène a entraîné une diminution d'environ 40 % du flux sanguin par rapport au témoin, par comparaison des aires sous la courbe (*Figure 7*).



*Figure 7 : Variations du flux sanguin cutané mesurées par vélocimétrie laser-Doppler sur les zones traitées par 3 solutions de Lauryl Sulfate de Sodium, sur 10 volontaires*

### 1.6) Minéralité des eaux thermales :

Une eau thermale, c'est de l'eau et des minéraux en solution dans un rapport stable et constant. Des travaux se sont ainsi orientés vers l'apport des minéraux dans l'approche des effets biologiques de l'Eau thermale d'Avène. Deux caractéristiques de l'Eau thermale d'Avène (Annexe 1) doivent être retenues : sa faible minéralisation (207 mg/L) et la valeur élevée de son rapport massique magnésium/calcium (0,496).

En effet, le magnésium abonde dans les os et les tissus mous (muscles, viscères, peau, nerfs) et participe aux modifications de la perméabilité et à la respiration cellulaire [50]. Le calcium se concentre principalement dans le squelette et les dents où il est immobilisé sous forme insoluble et où il joue un rôle de charpente et de réserve ; il est aussi retrouvé dans les organes mous et les humeurs sous forme ionisée ou liée à des biomolécules organiques et où il est métaboliquement très actif [7].

Une étude montre que les sels de magnésium ainsi qu'un mélange de sels de magnésium et de calcium accélèrent la réparation de la barrière cutanée [15]. La composition chimique en calcium et en magnésium de l'Eau thermale d'Avène peut donc en partie expliquer les effets pharmacologiques et cliniques observés dans la dermatite atopique et dans le psoriasis, affections dans lesquelles il existe d'importantes anomalies épidermiques.

D'autre part, l'Eau thermale d'Avène, faiblement minéralisée, ne laisse pas de résidu sur la peau et s'évapore plus lentement de la surface de la peau après brumisation que d'autres eaux thermales utilisées en dermo-cosmétologie [42]. Cela apparaît en rapport avec son étalement moins important et est probablement lié au fait que la tension de surface est inversement proportionnelle à la richesse en minéraux [52]. L'effet de déshydratation paradoxale qu'on peut observer après application d'eau sur la peau de façon générale dépend de la valeur pondérale du résidu sec mais

également de la composition chimique de l'eau. L'Eau thermale d'Avène n'est donc pas desséchante comme pourrait l'être une eau fortement minéralisée.

### 1.7) Discussion : Propriétés de l'ETA et corrélation avec ses indications :

Les travaux originaux mesurant les effets de l'Eau thermale d'Avène dans les domaines de l'immunité, de la croissance et de la protection cellulaire ainsi que de l'inflammation peuvent permettre d'effectuer une corrélation entre les cibles cellulaires sur lesquelles l'eau a montré des propriétés bénéfiques et les nombreuses situations pathologiques où s'expriment différentes composantes de la réactivité cellulaire.

#### 1.7.1) Dermatoses justifiables de l'Eau thermale d'Avène :

##### 1.7.1.1) Dermatite atopique :

Un excès relatif des lymphocytes TH<sub>2</sub> par rapport aux lymphocytes TH<sub>1</sub> a récemment été mis en évidence dans la dermatite atopique [53]. Les lymphocytes TH<sub>2</sub> sécrètent de l'Il<sub>4</sub> et stimulent ainsi la synthèse des IgE, par rapport aux lymphocytes TH<sub>1</sub> qui sécrètent de l'IFN $\gamma$  et de l'Il<sub>2</sub>, responsables de l'hypersensibilité retardée. Ce déséquilibre entre la production des lymphocytes TH<sub>1</sub> et celle des lymphocytes TH<sub>2</sub> entretient par conséquent la réaction inflammatoire. L'Eau d'Avène, par son effet « anti-TH<sub>2</sub> », est donc d'intérêt dans le traitement de la dermatite atopique, qui est une situation clinique où l'on retrouve des manifestations d'inflammation cutanée, de même qu'un phénomène de peau sensible qui correspond à une réponse excessive à divers stimuli [47].

L'intérêt de l'Eau thermale d'Avène dans la dermatite atopique est confirmé par les effets de l'eau sur les mastocytes et les polynucléaires basophiles : en effet, les manifestations cliniques de la dermatite atopique sont secondaires à la libération dans le derme de médiateurs chimiques, au premier rang desquels l'histamine, contenue dans les granules des polynucléaires basophiles circulants et des mastocytes tissulaires et qui est responsable de réactions d'hypersensibilité immédiate, se traduisant cliniquement par du prurit [47]. Ce prurit est responsable, avec la xérose, de l'entretien des lésions retrouvées dans la dermatite atopique. D'autres types d'inflammations sont également secondaires à la libération dans le derme de ces médiateurs chimiques : l'Eau d'Avène est donc intéressante dans l'urticaire ou le prurit de façon générale.

De plus, le très net effet inhibiteur de l'Eau d'Avène sur l'adhésion des neutrophiles aux kératinocytes est bénéfique dans cette pathologie, où l'infiltration des neutrophiles dans la peau intervient, traduisant ici encore des manifestations d'inflammation cutanée : œdème, érythème.

Enfin, la dermatite atopique est entretenue par une xérose chronique, traitée par l'application d'émollients en quantité importante et après chaque bain. Les sujets atteints de dermatite atopique doivent appliquer des produits non agressifs sur la peau pour éviter toute exacerbation des lésions, du prurit ou de la xérose. L'utilisation d'Eau thermale d'Avène, non irritante, qui laisse un film doux sur la peau en raison de son importante teneur en silice, est donc toute indiquée.

Ces propriétés expliquent que la dermatite atopique (et plus généralement l'eczéma) soit l'indication la plus fréquente des cures thermales au Centre d'Hydrothérapie Dermatologique d'Avène : en moyenne, 50 à 60 % des patients en cure dans ce centre souffrent de cette maladie.

En effet, pour des patients atopiques très dépendants des corticoïdes ou en échec thérapeutique, une solution alternative pour le traitement de leur maladie peut être l'hydrothérapie par cure thermale. La cure thermale permet aux patients d'éviter la dépendance et de réduire la consommation en corticostéroïdes. La cure thermale à Avène, approuvée et reconnue dans le traitement au long cours de la dermatite atopique, assure une restauration durable de l'épiderme [42].

Par extrapolation les indications de l'Eau thermale d'Avène peuvent être étendues aux manifestations cliniques où sont retrouvés des phénomènes inflammatoires ou des phénomènes d'hypersensibilité retardée. En effet, la dermatite atopique constitue le modèle extrême de peau sensible, avec une propension permanente à développer intolérances et allergies.

#### 1.7.1.2) Psoriasis :

Le psoriasis est également une dermatose où l'action de l'Eau thermale d'Avène est bénéfique. En effet, un épaissement de la couche cornée est retrouvé dans cette pathologie. L'Eau d'Avène, par ses effets sur la prolifération des kératinocytes, a donc un intérêt. Le psoriasis est ainsi la deuxième dermatose traitée en cure thermale à Avène.

Dans le psoriasis, les facteurs pathogéniques sont complexes et encore mal connus. Le rôle des lymphocytes T est probablement important. En effet, les médicaments qui inhibent les lymphocytes T sont en général de puissants agents anti-psoriasiques (comme par exemple la ciclosporine, puissant agent immunosuppresseur).

Enfin, le psoriasis est une pathologie où la fluidité membranaire des érythrocytes est diminuée. L'Eau thermale d'Avène, par ses effets sur la fluidité de la membrane cellulaire, est donc bénéfique dans le traitement du psoriasis.

Les résultats obtenus chez des patients en cure à Avène confirment d'ailleurs ces résultats biologiques : en 1998 une étude a été réalisée sur une population adulte de patients psoriasiques [42]. Le PASI (Psoriasis Area and Severity Index), score global de gravité du psoriasis, a évolué en moyenne de 7,20 avant la cure à 2,48 en fin de cure : ceci correspond à une diminution de 62% de l'intensité et de l'étendue des lésions de psoriasis.

#### 1.7.1.3) Autres indications :

L'action de l'Eau thermale d'Avène sur la stimulation de la croissance des kératinocytes, dont le mécanisme moléculaire n'est pas encore exploré, est en accord avec l'effet favorable sur la cicatrisation observé grâce à l'utilisation d'Eau thermale d'Avène dans les suites de chirurgie dermatologique, de chirurgie plastique et réparatrice, et dans les soins aux grands brûlés.

De nouvelles perspectives se sont ouvertes en 1993 avec l'utilisation de l'Eau thermale d'Avène dans les suites opératoires [9] : dans cette étude, des plaies ont été lavées dès la fin de l'intervention et jusqu'à complète cicatrisation avec de l'eau thermale d'Avène sans adjonction d'aucun antiseptique. On a constaté que la qualité de la cicatrisation était meilleure grâce à une réduction très nette de la composante inflammatoire par rapport aux techniques habituelles, ainsi qu'une extrême propreté de la plaie grâce au décroûtage réalisé par l'eau sous pression. Cette étude est allée à l'encontre de l'idée communément admise qu'une plaie ne doit pas être lavée, et a

confirmé les propriétés apaisantes et anti-inflammatoires de l'eau thermale d'Avène en montrant que cette eau suffit à elle-même pour le soin d'une plaie opératoire non compliquée jusqu'à ablation des sutures. Cette étude a ouvert l'utilisation thérapeutique de l'eau thermale d'Avène à de nouvelles perspectives.

#### 1.7.2) Minéralisation :

La composition en oligo-éléments des eaux thermales explique un grand nombre de leurs propriétés. En effet, cinq oligo-éléments essentiels ont un intérêt direct sur la peau : le sélénium, le cuivre, le manganèse, le zinc et le silicium [23].

L'eau thermale d'Avène est riche en silicium (14 mg/L). A des degrés moindres, cette eau thermale contient également du zinc (20 µg/L), du manganèse (teneur inférieure à 0,002 mg/L), du cuivre (teneur inférieure à 5 µg/L), et du sélénium (teneur inférieure à 5 µg/L).

Le **silicium** est un des oligoéléments essentiels à une activité directe sur la peau. En effet, cet élément abonde dans l'épithélium kératinisé de l'ongle, des cheveux et de l'épiderme [52]. Au plan biochimique, le silicium se lie à la kératine de la couche cornée et stimule la prolifération kératinocytaire. Il participe également en tant que cofacteur à la stimulation fibroblastique et à la synthèse d'élastine. Il aurait de plus un rôle dans la cicatrisation cutanée [52].

On peut remarquer que le silicium est ainsi présent dans toutes les eaux à propriétés dermatologiques : la richesse en silicium de l'Eau thermale d'Avène explique son intérêt dans les pathologies dermatologiques telles que la dermatite atopique ou le psoriasis.

Les autres oligoéléments essentiels tels que le cuivre, le manganèse, le sélénium ou le zinc ne sont présents qu'en très faible quantité dans l'Eau thermale d'Avène. Leurs rôles sur la peau ne sont donc donnés qu'à titre d'information.

Le **sélénium**, présent en quantité notable dans l'eau thermale de la Roche-Posay (Vienne), permet de lutter contre le vieillissement cutané, en stimulant la glutathion peroxydase, enzyme qui favorise l'élimination des radicaux libres. Le sélénium protège ainsi les kératinocytes des effets néfastes provoqués par des peroxydes organiques ou inorganiques. De plus, une activité antioxydante est retrouvée au niveau des fibroblastes que le sélénium protège du vieillissement photo-induit. Il aurait également une action préventive sur le développement des cancers cutanés [23].

Le **zinc**, quant à lui freine le vieillissement de la peau par l'activation de la superoxyde dismutase, enzyme clé avec la glutathion peroxydase pour l'élimination des radicaux libres. Il stimule *in vitro* la prolifération des kératinocytes, des fibroblastes et augmente la production de collagène et d'élastine [22]. Le zinc a également une action cicatrisante par action sur des métallo-enzymes impliquées dans la synthèse protidique de l'épidermisation [23]. Une action anti-acnéique a également été mise en évidence par diminution de la disponibilité de la 5 $\alpha$ -réductase au niveau de la glande sébacée et par réduction des phénomènes inflammatoires : en effet, le zinc inhibe le relargage d'Il $_6$ . Enfin, le zinc aurait une action anti-radicalaire par action sur la superoxyde dismutase Cu-Zn et stimulerait la synthèse de kératine ainsi que la production de collagène [22].

Le **cuivre** intervient au niveau de la synthèse de kératine par oxydation des groupements sulfhydriles. Par ailleurs, il induit la production de collagène par les fibroblastes en activant certaines enzymes (lisyloxydases). Le cuivre

participe donc à la réparation cellulaire, en favorisant le *turn-over* du collagène [23].

Le **manganèse** active de nombreux systèmes enzymatiques nécessaires à la néoglucogénèse et à la superoxyde dismutase [23]. Son mécanisme d'action sur la peau est encore mal connu.

Au niveau du tissu cutané, la recherche fondamentale apporte de plus en plus de données en faveur de l'implication des oligoéléments mais les processus biologiques impliqués demeurent en grande partie encore inexpliqués. La recherche est cependant active au plan pharmacologique pour déterminer le mécanisme d'action des éléments minéraux des eaux thermales et notamment les interactions des ions avec les mécanismes de régulation de la différenciation épidermique.

### 1.7.3) Tableau récapitulatif :

Les caractéristiques minérales de l'Eau thermale d'Avène permettent donc de proposer cette eau thermale dans toutes les situations cliniques où l'on retrouve une xérose, des anomalies épidermiques, une hypersensibilité, ou encore une tendance à la surinfection. Les propriétés anti-inflammatoires et anti-irritantes de cette eau en ont fait une référence dans la crénothérapie des dermatoses.

Le tableau récapitulatif suivant (*Tableau I*) regroupe les différentes propriétés cliniques de l'Eau thermale d'Avène, mises en relation avec les indications cliniques où cette eau thermale est susceptible d'être bénéfique.

	<b>EFFETS CLINIQUES</b>	<b>INDICATIONS</b>
<b>EFFETS BIOLOGIQUES DE L'EAU D'AVENE</b>		
Effet « anti-TH <sub>2</sub> » : diminution de la synthèse d'IL <sub>4</sub> et augmentation de la synthèse d'IFN $\gamma$	Effet anti-inflammatoire	Dermatite atopique Psoriasis
Inhibition de la dégranulation des polynucléaires basophiles	Effet anti-inflammatoire	Dermatite atopique Eczéma de contact Urticaire Prurit Phénomènes allergiques
Inhibition de l'adhésion des neutrophiles aux kératinocytes	Effet anti-inflammatoire	Dermatite atopique
Stimulation de la prolifération des kératinocytes  Effet favorable sur la production d'IL <sub>1<math>\alpha</math></sub>	Accélération de la cicatrisation épidermique	Suites de chirurgie dermatologique, de chirurgie plastique et réparatrice Soin aux grands brûlés Psoriasis
Inhibition de la sécrétion du TNF $\alpha$	Inhibition de l'apoptose cellulaire Protection contre le stress cellulaire	Dermites irritatives (peau agressée) Phénomènes inflammatoires
Augmentation de la résistance au stress cellulaire	Augmentation de l'adhérence des fibroblastes	Dermatite atopique Dermites irritatives
Augmentation de la fluidité membranaire	Modulation des propriétés membranaires	Psoriasis
<b>MINERALITE</b>		
Faible minéralisation	Non desséchante	Dermatite atopique (xérose)
Mélange de sels de calcium et de magnésium avec rapport Mg <sup>2+</sup> /Ca <sup>2+</sup> élevé	Accélération de la réparation de la barrière cutanée	Psoriasis Dermatite atopique

Complexe minéral à base de zinc, cuivre et manganèse	Participation à la réparation épidermique en favorisant la prolifération et la différenciation des kératinocytes Antibactérien	Dermatite atopique (surinfections staphylococciques)
Richesse en silice	Douceur de la peau	Xérose
Faible résidu sec	Evite l'appel d'eau et la déshydratation	Xérose

*Tableau I : Effets biologiques et cliniques de l'Eau thermale d'Avène*

## **2) Travaux effectués sur des produits à base d'Eau Thermale d'Avène :**

Le succès de l'efficacité de cette eau notamment en cure thermale a donné lieu à une gamme de produits dermo-cosmétiques à base d'Eau thermale d'Avène, dont le Gel d'Eau thermale d'Avène.

L'intérêt de l'utilisation du Gel d'Eau thermale d'Avène en traitement d'appoint dermatologique ou dermo-cosmétique est démontré à l'aide de deux études : une étude dans le traitement des radiodermites ("Etude comparative de l'intérêt du gel stérile anti-brûlure d'Eau thermale d'Avène dans la prévention des radiodermites"), et une étude en traitement post-laser épilatoire ("Evaluation de l'effet apaisant et de la tolérance du Gel d'Eau Thermale d'Avène après traitement au laser dépilatoire").

Pour ces deux études portant sur le Gel d'Eau thermale d'Avène, dispositif médical de classe IIa (Annexe 3), le plan d'analyse a été le suivant : une description de la méthodologie choisie pour l'étude, comportant les

caractéristiques de la population incluse avec critères d'inclusion et critères de non inclusion ainsi qu'une description des critères d'évaluation, puis une synthèse des résultats obtenus. Dans un second temps une discussion sur les résultats de ces études a été effectuée.

## 2.1) Gel d'Eau Thermale d'Avène et radiodermites :

### 2.1.1) Rationnel de l'étude :

La radiothérapie est une méthode de traitement des cancers dont l'efficacité est basée sur l'effet différentiel des rayonnements ionisants entre les cellules tumorales et les cellules saines. L'irradiation peut être utilisée seule ou en complément de la chirurgie et de la chimiothérapie. Les associations thérapeutiques sont de plus en plus fréquentes et ainsi, au cours de l'évolution de leur cancer, environ 60% des patients bénéficient, tôt ou tard, d'un traitement par radiothérapie à visée curative.

Contrairement aux débuts de la radiothérapie, et grâce à l'utilisation des rayonnements de haute ou très haute énergie, la peau n'est plus un facteur limitant de l'irradiation et les effets secondaires cutanés sont habituellement minimes ou modérés. Par contre, certains signes cutanés peuvent apparaître après quelques jours à quelques semaines de traitement et correspondent aux radiodermites qui sont définies comme l'ensemble des réactions provoquées par une irradiation sur la peau [2, 17, 34].

On distingue les radiodermites aiguës et chroniques. Les radiodermites aiguës correspondent à des lésions précoces survenues pendant ou à la suite (quelques jours ou quelques semaines) d'une irradiation délivrée à des doses relativement élevées (grays ou dizaines de grays). Selon l'intensité des

lésions, quatre stades sont distingués. Au premier stade, on observe une rougeur (érythème) de la peau. Au deuxième stade, l'érythème peut s'accompagner d'une desquamation sèche : la peau pèle. Au troisième stade, l'épiderme est détruit et le derme sous-jacent est mis à nu, suintant : on parle d'épidermite ou d'épithélite exsudative. Au quatrième stade, toutes les couches cutanées – épiderme, derme et hypoderme – sont détruites et on parle de radionécrose cutanée. Les doses responsables des différents stades varient avec le type de rayonnement, son débit et son fractionnement (nombre et étalement des séances).

Les soins habituellement pratiqués lors de ces épisodes de radiodermites comprennent une surveillance régulière, une hygiène correcte et des soins locaux simples, sans véritable consensus en l'absence de grandes études randomisées.

Le Gel d'Eau Thermale d'Avène (Gel d'ETA), est destiné à être appliqué sur la peau lésée sans destruction du derme. Il est indiqué dans la prise en charge immédiate des brûlures du premier et du second degré superficielles : il est utilisé entre autre en première intention afin d'apaiser la douleur grâce à son action physique (effet froid). C'est un produit stérile à usage unique. Dans cette étude, la Biafine<sup>®</sup> (émulsion à base de trolamine), seul produit en France à bénéficier d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement d'érythèmes secondaires à des traitements de radiothérapie, a été choisie comme produit comparateur. De plus, une étude comparative contrôlée par un produit de référence a été préférée à une étude contre placebo pour des raisons éthiques.

La radiothérapie administrée dans le cancer du sein ou de la sphère ORL a été choisie dans l'étude car elle représente un modèle d'étude des soins

cutanés préventifs de la dermatite radio-induite en raison du caractère relativement uniforme de la surface irradiée, de la dose délivrée par séance, du rayonnement utilisé et de l'incidence élevée de radiodermite exsudative en l'absence de traitement prophylactique.

La prévention de la radiodermite vise surtout à maintenir le rythme de la radiothérapie initialement prévu en vertu du principe "efficacité temps", tout en assurant un confort de vie au patient et en lui évitant des effets secondaires cutanés sévères.

#### 2.1.2) Objectifs de l'étude :

Cette étude clinique réalisée entre avril 2003 et février 2004 avait pour objectif d'évaluer l'action préventive du Gel d'Eau Thermale d'Avène vis-à-vis de la survenue des radiodermites comparativement à la Biafine® [30].

L'étude était randomisée, multicentrique, réalisée en ouvert, en deux groupes parallèles.

L'étude était conduite dans sept centres français de radiothérapie selon les bonnes pratiques cliniques, en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki. Le protocole d'étude a reçu l'avis favorable du Comité d'éthique de Montpellier.

#### 2.1.3) Méthodologie :

##### *Population étudiée*

Les sujets adultes, de sexe masculin ou féminin, sous contraception efficace commencée un mois avant l'inclusion chez les femmes susceptibles de procréer, et atteints d'un cancer du sein ou de la sphère ORL nécessitant un

traitement par photon (rayons X, rayons gamma) ou électron-thérapie pendant six semaines à raison de cinq séances hebdomadaires de deux grays chacune, sur une surface de peau non lésée comprise entre 30 et 400 cm<sup>2</sup>, pouvaient être inclus dans l'étude.

Toute pathologie cutanée et/ou toute chimiothérapie susceptibles d'interférer avec les signes cliniques à observer, une radiothérapie reçue dans les trois semaines précédant l'étude sur la zone à irradier, la grossesse, l'allaitement ou la notion d'une allergie connue à l'un des constituants des topiques testés constituaient des critères de non-inclusion.

Après avoir donné leur consentement éclairé de participation par écrit, les patients étaient inclus et répartis par randomisation dans le groupe gel d'ETA ou dans le groupe comparateur.

#### *Produits étudiés*

Selon leur groupe de randomisation, les patients devaient appliquer pendant dix semaines (six semaines pendant le traitement de radiothérapie puis les quatre semaines suivantes), cinq fois par jour, le gel stérile anti-brûlure d'eau thermale d'Avène conditionné en tubes unidoses ou la crème à base de trolamine. La première application était effectuée par l'investigateur (radiothérapeute-oncologue) lors de la visite d'inclusion après la première séance de radiothérapie.

Le mode d'emploi consistait à déposer le produit testé trois à quatre fois en couche mince sur la zone irradiée, à masser légèrement, et à laisser en contact avec la peau au moins 15 minutes pour le gel stérile d'Eau thermale d'Avène. Il était demandé aux patients d'enlever soigneusement le produit à l'étude à l'aide d'une gaze dans l'heure qui précédait chaque séance de radiothérapie.

Tout traitement médical ou cosmétique n'interférant pas avec l'évolution de l'indication testée et n'affectant pas les paramètres de l'étude était autorisé.

### *Calendrier et critères d'évaluation*

Huit visites au centre de radiothérapie étaient prévues dans le protocole : une visite de sélection des patients sept jours avant l'inclusion (J-7), une visite d'inclusion (J0), cinq visites pendant la radiothérapie au 7<sup>ème</sup> jour (J7), au 14<sup>ème</sup> jour (J14), au 28<sup>ème</sup> jour (J28), au 35<sup>ème</sup> jour (J35) et au 42<sup>ème</sup> jour (J42), puis une visite de fin d'étude (J70 ou plus précocement en cas de sortie prématurée d'essai).

Les critères d'évaluation de cette étude pour chacune des visites sont présentés dans le tableau II :

<b>Délai d'apparition de la radiodermite</b>				
	Présence d'un érythème		Présence d'une desquamation	
Évalué par le patient et par l'investigateur	Oui		Oui	
	Non		Non	
<b>Critères d'évaluation objectifs</b>				
	Erythème	Oedème	Desquamation	Lésions suintantes
Cotation clinique par l'investigateur	0 = absent	0 = absent	0 = absent	0 = absent
	1 = léger	1 = léger	1 = léger	1 = léger
	2 = modéré	2 = modéré	2 = modéré	2 = modéré
	3 = sévère	3 = sévère	3 = sévère	3 = sévère
<b>Critères d'évaluation subjectifs</b>				
	Douleur		Prurit	
Cotation par le patient	EVA de 0 à 10		EVA de 0 à 10	

Tolérance globale				
Cotation par l'investigateur	1 = très bonne			
	2 = bonne			
	3 = mauvaise			
	4 = très mauvaise			
Efficacité globale				
Cotation par l'investigateur	0 = mauvaise			
	1 = médiocre			
	2 = bonne			
	3 = excellente			
Qualités du produit testé (en fin d'étude)				
	Efficacité	Tolérance	Effet fraîcheur	Agrément global
Cotation par le patient	0= non satisfaisant			
	1= moyennement satisfaisant			
	2 = satisfaisant			
	3= très satisfaisant			
		Cotation de 0 à 3	Cotation de 0 à 3	Cotation de 0 à 3

*Tableau II : Présentation des critères d'évaluation de l'étude gel d'ETA dans la prévention des radiodermites*

Le délai d'apparition de la radiodermite était déterminé par le patient lui-même dans la grille de suivi journalier (présence ou non d'un érythème ou d'une desquamation) ou par l'investigateur lors des visites.

L'intensité des 4 signes objectifs de radiodermite était évaluée à chaque visite par l'investigateur selon une échelle en 4 points qui permettait le calcul d'un score clinique allant de 0 à 12, obtenu par addition du score attribué à chacun des 4 signes objectifs. La radiodermite était caractérisée par un score au moins égal à 1. En fin de radiothérapie (J42), l'intensité de la radiodermite, si elle était présente, était gradée par l'investigateur selon la classification du

National Cancer Institute Canada (Acute Toxicity Criteria for Radiation Dermatitis) : grade 0 (aucun symptôme), grade 1 (érythème léger ou desquamation sèche), grade 2 (érythème modéré à sévère; lésion de desquamation humide inférieure à 1,5 centimètres; oedème modéré), grade 3 (desquamation humide par lésions convergentes sur plus de 1,5 centimètres avec un oedème sévère) ou grade 4 (peau nécrosée ou ulcérée avec lésions hémorragiques) [57].

La douleur et le prurit, signes subjectifs, étaient évalués quotidiennement par le patient.

A chaque visite, l'investigateur évaluait la tolérance globale.

A J70, l'efficacité globale était cotée par l'investigateur selon une échelle en 4 points.

L'avis du patient sur les qualités du produit testé (efficacité, tolérance, effet fraîcheur, agrément global) était recueilli en fin d'étude selon une cotation allant de 0 à 3.

#### 2.1.4) Résultats

##### *Démographie*

Soixante neuf patients âgés de 35 à 84 ans (âge moyen: 57,9 ans), atteints d'un cancer du sein (61 femmes, 88,4% des patients) ou d'un cancer ORL (8 hommes, 11,6% des patients), ont été recrutés dans l'étude durant laquelle ils ont reçu une irradiation sur un territoire variant de 98 cm<sup>2</sup> à 536 cm<sup>2</sup> (surface moyenne : 245 cm<sup>2</sup>) : 35 patients ont été randomisés dans le groupe gel d'ETA et 34 dans le groupe comparateur. Les caractéristiques des patients ne différaient pas significativement entre les 2 groupes à l'inclusion. Dix patientes ont arrêté prématurément l'étude : cinq dans le groupe gel d'ETA (trois en raison de l'apparition d'une radiodermite

exsudative constatée aux visites - J28, J35 et J42 - respectivement, et deux perdues de vue à J42 et J70, respectivement) et cinq dans le groupe comparateur (deux pour retrait de consentement à J1, une patiente en raison de l'apparition d'une toxicité cutanée à J35, une patiente perdue de vue à J35 et une patiente pour intolérance au produit à J35 ayant nécessité l'arrêt du traitement).

### *Efficacité*

Le tableau III regroupe les résultats obtenus en terme de délai d'apparition de la radiodermite, ainsi que de signes objectifs et de signes subjectifs.

<b>Délai d'apparition de la radiodermite</b>		
	Groupe Gel ETA	Groupe comparateur
Nombre de jours	31 jours	29 jours
	IC 95% [26 ; 36]	IC 95% [25 ; 33]
	<i>Pas de différence significative</i>	
<b>Signes objectifs de radiodermite à J42 (score clinique <math>\geq 1</math> selon le NCIC)</b>		
	Groupe Gel ETA	Groupe comparateur
Nombre de sujets	23 (65,7%)	22 (66,7%)
	<i>Pas de différence significative</i>	
Intensité moyenne	1,43 $\pm$ 0,59	1,64 $\pm$ 0,66
	<i>Pas de différence significative</i>	

<b>Délai d'apparition des premiers signes subjectifs de radiodermite</b>		
	Groupe Gel ETA	Groupe comparateur
Prurit	46 jours	27 jours
	IC 95% [37 ; 55]	IC 95% [20 ; 34]
	<i>Différence significative (p = 0,028)</i>	
Douleur	44 jours	24 jours
	IC 95% [30 ; 58]	IC 95% [8 ; 40]
	<i>Pas de différence significative</i>	

*Tableau III : Résultats obtenus en terme de délai d'apparition de la radiodermite, signes objectifs et signes subjectifs*

Le délai médian d'apparition d'un premier signe objectif de radiodermite chez les patients traités par le gel d'ETA était de 31 jours, et de 29 jours chez les patients traités par le produit comparateur (p = 0,924).

A J42 selon les critères du NCIC, la radiodermite était observée chez 23 patients du groupe gel d'ETA et 22 patients du groupe comparateur ; l'intensité moyenne dans le groupe gel d'ETA était inférieure à celle du groupe comparateur, sans que cette différence ne soit statistiquement significative (p = 0,347). Sept patients par groupe ne présentaient aucun signe de radiodermite à J42.

La survenue d'un premier signe subjectif de radiodermite était retardée dans le groupe gel d'ETA par rapport au groupe comparateur. Le délai médian d'apparition du prurit chez les patients traités par le gel d'ETA était statistiquement plus tardif que celui observé chez les patients traités par le produit comparateur (p = 0,028). Le délai médian d'apparition de la douleur était plus tardif dans le groupe gel d'ETA que dans le groupe comparateur, sans que cette différence ne soit significative (p = 0,426).

En ce qui concerne le critère d'évaluation « efficacité globale », après 70 jours d'application, le traitement par le gel d'ETA était globalement jugé plus efficace par l'investigateur que le traitement par le produit comparateur ; plus précisément, l'efficacité globale a été jugée "excellente" chez 46,7% des patients contre 17,2% pour le groupe comparateur ( $p = 0,029$ ). Ces résultats ont été confirmés par les patients avec une efficacité globale jugée "très satisfaisante" chez 59,3% *versus* 38,5%, respectivement ( $p = 0,103$ ) (Figure 8).

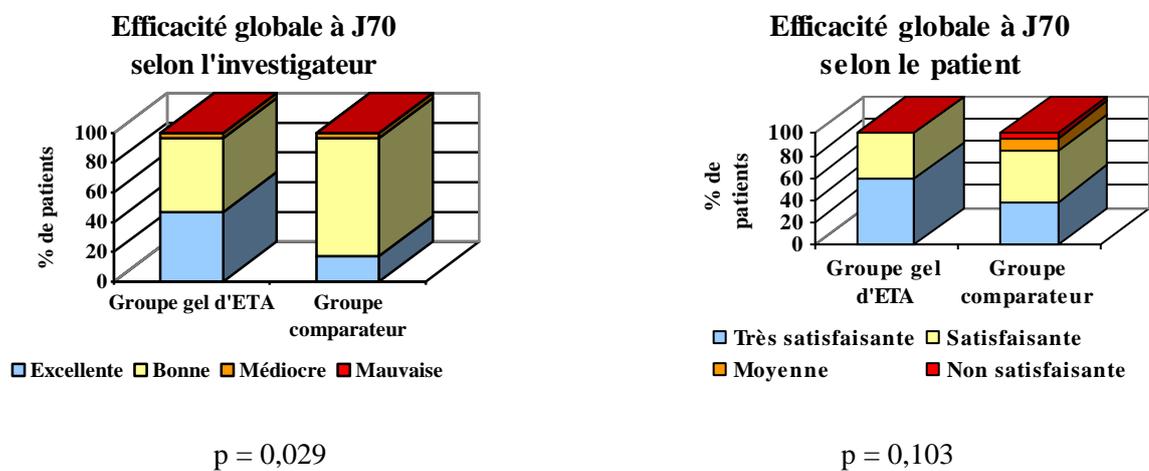


Figure 8 : Efficacité globale à la visite de J70

### Tolérance

Le tableau IV regroupe les résultats obtenus en terme de tolérance :

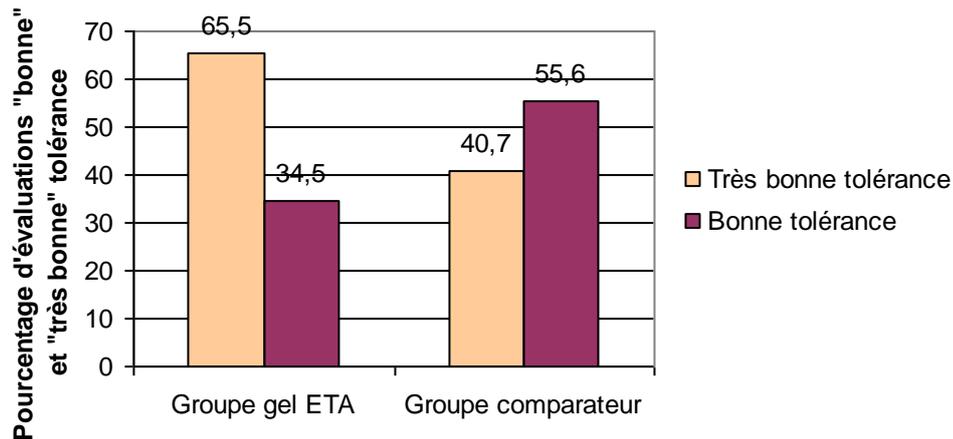
Pourcentage de « très bonne » tolérance		
	Groupe Gel ETA	Groupe comparateur
J7	80,0%	61,3%
	<i>Différence non significative (<math>p = 0,110</math>)</i>	
J14	70,6%	56,3%
	<i>Différence non significative (<math>p = 0,307</math>)</i>	

J28	66,7%	43,3%
	<i>Différence significative (p = 0,079)</i>	
J35	56,3%	41,9%
	<i>Différence non significative (p = 0,257)</i>	
J42	61,3%	43,3%
	<i>Différence non significative (p = 0,204)</i>	

Tableau IV : Pourcentage de « très bonne » tolérance évaluée par l'investigateur, selon les différents temps d'évaluation

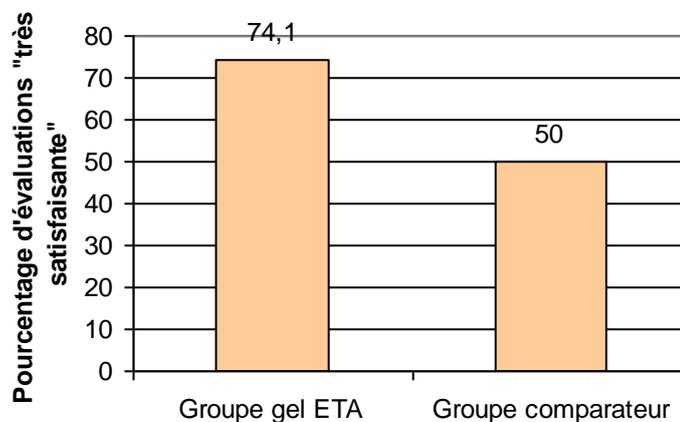
Selon l'investigateur, la tolérance globale a été considérée comme meilleure chez les patients inclus dans le groupe gel d'ETA que chez les patients inclus dans le groupe comparateur, avec une tendance à la significativité à J28. Pour tous les autres patients, la tolérance au produit a été "bonne" quelle que soit la visite considérée pendant l'irradiation, dans les deux groupes de traitement, à l'exception d'un patient du groupe gel d'ETA ayant présenté une "mauvaise" tolérance à J35.

Après 70 jours d'application, la tolérance globale a été jugée par les investigateurs "très bonne" ou "bonne" pour respectivement 65,5% et 34,5% des patients traités par le gel d'ETA et pour 40,7% et 55,6% des patients traités par le produit comparateur, un patient ayant présenté une "mauvaise" tolérance au produit, (p = 0,107). (*Figure 9*)



*Figure 9 : Evaluation de la tolérance par l'investigateur à J70, pour le Groupe gel d'ETA et pour le Groupe comparateur*

Ces résultats ont été confirmés par les patients : la tolérance a été jugée "très satisfaisante" par 74,1% d'entre eux en fin d'étude dans le groupe gel d'ETA contre 50,0% dans le groupe comparateur, ( $p = 0,116$ ). (Figure 10)



*Figure 10 : Evaluation de la tolérance par les patients à J70 ; pourcentage d'évaluations « très satisfaisante » pour le Groupe gel d'ETA et pour le Groupe comparateur*

Plus de la moitié des patients dans le groupe gel d'ETA (59,3%) ont jugé l'agrément global "très satisfaisant" contre 38,5% dans le groupe comparateur ( $p = 0,215$ ). Cet agrément a été jugé "moyennement satisfaisant" par un patient (3,8%) qui appliquait le produit

comparateur mais aucun patient des deux groupes ne l'a considéré comme "non satisfaisant". L'effet fraîcheur du gel d'ETA a été largement apprécié par les patients : 77,8% d'entre eux l'ont jugé "très satisfaisant" (18 patients) ou "satisfaisant" (5 patients).

#### 2.1.5) Discussion :

Si une majorité de patients ont été inclus dans l'étude pour un cancer du sein (88,4%) contre 11,6% pour un cancer ORL, leurs caractéristiques ne différaient pas entre les deux groupes de traitement, et en particulier la surface de la zone irradiée. L'adhésion à l'étude a été satisfaisante : 10 patients (14.5%) sont sortis d'essai prématurément, sans différences significatives entre les deux groupes.

Dans cette étude, l'apparition des premiers signes de radiodermite a été retardée avec une médiane d'apparition des premiers signes objectifs d'au moins 4 semaines dans le groupe gel d'ETA. Le délai médian d'apparition des premiers signes subjectifs a été également retardé avec un avantage du gel d'Eau thermale d'Avène sur le comparateur pour la douleur qui est apparue au bout de 44 jours contre 24 jours, ainsi que pour le prurit qui est apparu statistiquement significativement plus tard, 46 jours contre 27 jours.

Dans cette étude, le pourcentage de patients qui ont développé une radiodermite de grade au moins égal à 2 à J42, selon les critères du NCIC, était de 30,0% dans le groupe gel d'ETA contre 41,4% dans le groupe comparateur, sans qu'aucune radionécrose n'ait été observée pendant l'étude.

L'obtention de meilleurs résultats dans la prévention des radiodermites suite à l'utilisation d'un produit autre que la Biafine® a auparavant déjà fait l'objet

d'une publication : Pommier et al [27] ont mené une étude randomisée qui comparait un topique à base de *Calendula Officinalis* à la crème trolamine chez 254 patientes atteintes de cancer du sein non métastatique, traitées (54% des patients) ou non par chimiothérapie, irradiées à la dose de 47,4 Gy après mastectomie ou à la dose de 61,8 Gy après curage axillaire. Dans cette étude, le taux de radiodermites de grade 2 à 3 selon la classification du Radiation Therapy Oncology Group était supérieur pour le groupe trolamine aux résultats observés dans l'étude « gel d'ETA » avec 63% de patientes concernées (IC 95%, (59; 68)), mais superposable pour le groupe *Calendula Officinalis* avec 41% de patientes atteintes (IC 95%, (37; 46)). Le taux de radiodermites de grade 3 était de 20% dans le groupe trolamine et de 7% dans le groupe *Calendula Officinalis* alors qu'a été observé un taux de grade 3 qui ne dépassait pas 13,5% par groupe dans cette étude (Gel d'ETA) tout en tenant compte des patients sortis d'essai en raison d'un manque d'efficacité. Si dans l'étude de Pommier et al, l'efficacité et la tolérance du *Calendula Officinalis* étaient statistiquement significativement meilleures que la trolamine, l'application était considérée comme plus difficile par les patientes et l'adhésion au traitement moins bonne [27]. Dans une autre étude réalisée chez des patientes appliquant quotidiennement la crème trolamine alors qu'elles étaient traitées par chimiothérapie et radiothérapie concomitantes pour un cancer du sein après exérèse ganglionnaire, ont été rapportés un taux plus élevé de patientes avec un grade maximum de radiodermite égal à 2 (83%) selon la classification NCIC, mais un taux similaire de grade 3 (2%) et aucun grade 4 [33].

D'autre part, dans cette étude impliquant le Gel d'Eau thermale d'Avène, le protocole stipulait d'enlever toute trace de topique une heure avant les séances d'irradiation afin de ne pas faire écran aux radiations. En effet la

prévention des effets indésirables de la radiothérapie ne devait pas être préjudiciable à l'efficacité anti-tumorale.

De plus, le caractère ouvert de cette étude comparant l'effet du Gel d'Eau thermale d'Avène à la Biafine<sup>®</sup> peut être un biais, mais la mise en place d'une étude en double-aveugle n'était pas envisageable en raison des caractères organoleptiques différents des deux topiques et du conditionnement en tubes unidoses du gel stérile contrairement au comparateur dans les conditions habituelles d'utilisation.

D'autre part l'utilisation d'un produit comparateur dans l'étude permet probablement d'éviter l'application hétérogène de topiques dans le groupe témoin dès l'apparition des premiers signes de radiodermite. La crème à base de trolamine a été choisie comme comparateur en raison de son Autorisation de Mise sur le Marché en France dans les érythèmes secondaires à des traitements par radiothérapie. Elle est couramment utilisée par les oncologues et les radiothérapeutes à titre préventif dès le début de l'irradiation ou curatif dès l'apparition des premiers symptômes, même si parfois des douleurs modérées et transitoires à type de picotement après l'application et de rares allergies de contact ont été rapportées [51].

L'intense réaction inflammatoire observée au cours des radiodermites sévères est due à plusieurs mécanismes dont la rupture de la barrière cutanée qui peut se compliquer d'une colonisation bactérienne notamment par le staphylocoque doré, et l'exacerbation par les superantigènes bactériens de l'activation des cellules lymphocytaires T et du relargage des cytokines inflammatoires [19]. Les propriétés apaisantes de l'eau thermale d'Avène peuvent revêtir un intérêt particulier dès le début du processus dans une situation où peu de topiques peuvent être appliqués en raison de l'extrême vulnérabilité de la peau irradiée. En outre, le conditionnement en doses

stériles du gel d'Eau thermale d'Avène est particulièrement approprié dans ce contexte de risque infectieux.

Cette modification de la perméabilité de la barrière épidermique provoque également une augmentation de la perte insensible en eau. Celle-ci précède les signes cliniques qui dureront d'autant plus longtemps que ce trouble fonctionnel du *stratum corneum* est plus précoce. Ces perturbations fonctionnelles sont retardées par rapport au début de l'irradiation de 11 jours en moyenne pour atteindre leur maximum après une période de 27 jours (13 à 75 jours) qui coïncide avec les manifestations cliniques cutanées les plus importantes [31].

Plusieurs auteurs ont recherché et étudié de potentiels facteurs pronostiques de la radiodermite. La plupart de ces facteurs concernaient le mode d'irradiation (comprenant la dose totale administrée, la dose totale journalière, le schéma de fractionnement, la surface de peau irradiée, la position du patient, la source du rayonnement et les techniques d'irradiation). Ces études ont permis de perfectionner et de standardiser l'administration de la radiothérapie [16]. Dans le cancer du sein, des facteurs individuels (comme l'âge, le phototype, le volume mammaire, la profondeur du bonnet et l'indice de masse corporelle) et des facteurs de prise en charge (comme par exemple le type de chirurgie, une chimiothérapie antérieure) ont également été proposés par certains auteurs comme favorisant la radiodermite [16]. Certains facteurs ont été retrouvés dans une étude récente tels que l'administration d'une chimiothérapie avant l'irradiation chez des patientes avec indice de masse corporelle élevé (supérieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup>) et ayant eu un curage ganglionnaire. Toutefois dans cette étude, le pronostic cutané a été néanmoins amélioré chez les femmes dont la masse corporelle était supérieure ou égale à 25 kg/m<sup>2</sup> malgré l'administration antérieure d'une chimiothérapie [27]. Il semble donc exister de nombreuses interactions entre

ces différents facteurs ; une variabilité intra-individuelle peut également interférer dans les évaluations [35].

Dans les études randomisées publiées dans la littérature, l'accent est rarement mis sur la tolérance des topiques appliqués au cours de la radiothérapie. Pourtant la tolérance est un facteur d'adhésion au traitement. La radiodermite oblige parfois à l'arrêt de l'irradiation ce qui est préjudiciable en terme de résultat carcinologique dans la mesure où le traitement doit s'adapter à l'index mitotique des cellules cancéreuses particulièrement rapide dans certaines formes de tumeurs malignes. Il est indispensable de trouver des traitements adjuvants qui ne soient pas allergisants ou irritants pour la peau fragilisée et très vulnérable aux agents infectieux.

Dans cette étude, un avantage du gel d'ETA sur le comparateur a été observé en terme de tolérance, par les investigateurs à chaque visite durant la radiothérapie ainsi qu'à la visite de fin d'étude puisqu'elle était cotée "très bonne" pour la majorité des patients avec une tendance à la significativité à J7, J28 et J70. Ces résultats ont été confirmés par les patients eux même à la fin de l'étude puisque les trois quarts d'entre eux la considéraient comme "très bonne" dans le groupe gel d'ETA contre la moitié des patients dans le groupe comparateur.

Des produits à base d'Eau thermale d'Avène peuvent donc être utilisés avec succès dans les radiodermes, et avoir une efficacité équivalente dans la prévention des radiodermes au traitement de référence. De ce fait ils peuvent être proposés aux oncologues et radiologues afin d'offrir une prise en charge adjuvante dans le traitement par rayonnements des cancers. Cette étude montre que l'on peut étendre les indications de l'Eau thermale d'Avène à des indications cliniques très variées et spécifiques.

## 2.2) Gel d'Eau Thermale d'Avène en post-laser épilatoire :

### 2.2.1) Rationnel de l'étude :

Depuis quelques années s'est généralisée l'indication du laser dans un but dépilatoire, à la fois dans les cas d'hirsutisme que pour des raisons esthétiques.

Un laser est un appareil qui produit un rayon de lumière très spécifique. La longueur d'onde émise par un laser particulier est la clé de son effet thérapeutique sur le follicule du poil. Le laser Diode produit une longueur d'onde autour de 800 nm qui est la longueur d'onde efficace pour produire un résultat sécuritaire fiable, durable et très efficace pour l'épilation des poils pigmentés [21, 24].

L'action du laser se fait par une photothermolyse sélective, qui signifie une absorption du faisceau par la mélanine du poil, et qui provoque une destruction du follicule pileux sans endommager la peau avoisinante [21, 24]. Seuls les poils en phase anagène de la surface de la peau sont pigmentés, il faut donc qu'ils soient détruits à ce stade.

Le laser induit localement un érythème plus ou moins marqué dès la fin de la séance, ainsi qu'un oedème périfolliculaire immédiat et parfois des croûtelles. Une sensation d'échauffement est ressentie dans tous les cas.

En pratique, l'utilisation d'une crème cicatrisante est préconisée en post-acte.

### 2.2.2) Objectifs de l'étude :

L'objectif de cette étude réalisée en 2004 était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Gel à base d'Eau Thermale d'Avène après traitement au laser dépilatoire [18]. En effet, les propriétés anti-irritantes et anti-inflammatoires de l'Eau thermale d'Avène ainsi que l'action calmante mécanique du Gel d'Eau Thermale d'Avène sur les brûlures et la sensation d'échauffement ont semblé avoir un intérêt dans cette indication.

L'étude réalisée en intra-individuel, randomisée, en ouvert, a été menée en France, en Suisse, aux Pays-Bas, en Allemagne et aux Etats-Unis, à travers huit centres investigateurs dermatologues.

L'approbation d'un Comité d'Ethique a été obtenue pour cette étude, dans le cadre de la Loi Huriet 88-1138 du 20 décembre 1988, modifiée par la Loi du 9 août 2004 (Annexe 4).

### 2.2.3) Méthodologie :

#### *Population étudiée*

Cette étude a inclus 83 patients, hommes (7,2%) et femmes (92,8%) âgés de plus de 18 ans (35,4 ans en moyenne).

Les critères d'inclusion pour l'étude étaient des adultes âgés de plus de 18 ans, présentant un phototype selon Fitzpatrick de II à IV (Annexe 5) et bénéficiant d'un traitement au laser épilatoire sur 2 zones symétriques (bras, jambes...). Les sujets devaient être coopérants et avertis de la nécessité et de la durée des examens, permettant d'espérer la meilleure adhésion au protocole. Les sujets ont signé un formulaire de consentement éclairé de participation.

Le laser utilisé pour cette étude était un laser de type diode, de longueur d'onde comprise entre 800 et 850 nm, longueur d'onde nécessaire à la

destruction du follicule pileux sans provoquer de dommages sur les structures épidermiques adjacentes.

Les patients traités avec des corticoïdes, des anti-inflammatoires, des anti-histaminiques, des agents immunosuppresseurs une semaine avant la séance de laser, de même que des patients traités par isotrétinoïne moins de 6 mois avant la séance de laser, l'utilisation d'un topique anesthésique, l'utilisation d'Eau thermale d'Avène en spray après la séance de laser, les sujets en période d'exclusion ou participant à un essai cosmétique ou médicamenteux ou encore des sujets atteints d'une maladie systémique grave ne pouvaient pas être inclus dans l'étude.

#### *Produits étudiés*

L'étude a été réalisée en intra-individuel : chaque sujet est son propre témoin. Le Gel d'Eau Thermale d'Avène devait être appliqué généreusement sur une des deux zones symétriques du sujet ayant subi le laser dépilatoire, selon la randomisation établie, immédiatement après la séance de laser, puis répété trois fois pendant les premières 24 heures. La première application était réalisée par l'investigateur à son cabinet. Durant les jours suivants, les sujets devaient appliquer en relais une crème cicatrisante, trois fois par jour. La seconde zone symétrique du sujet ayant subi un traitement au laser dépilatoire était traitée uniquement par la crème cicatrisante, selon les mêmes modalités, 3 fois par jour pendant toute la durée de l'étude.

#### *Calendrier et critères d'évaluation*

L'étude a duré 7 jours, avec 9 évaluations planifiées au cours de l'étude :

- une évaluation en début d'étude, à J0 : immédiatement après la séance de laser dépilatoire avant toute utilisation de produit (T1) ;

- trois autres évaluations à J0 : immédiatement après la première application des produits (T2), puis 1 heure après (T3), 2 heures après (T4), et 3 heures après (T5) ;

- au jour J1 : le matin (T6), à midi (T7) et en soirée (T8) ;

- au jour J7 : à la fin du traitement (T9)

Les évaluations étaient réalisées par l'investigateur à T1, T2 et T9, et par le sujet lui-même à T3, T4, T5, T6, T7 et T8.

Les critères d'évaluation sont résumés dans le tableau V suivant :

<b>Critères d'évaluation subjectifs</b>						
	Inconfort cutané	Sensation de cuisson	Sensation de tiraillement	Douleur	Démangeaisons	Picotements
Cotation par le sujet	EVA de 0 à 10	EVA de 0 à 10	EVA de 0 à 10	EVA de 0 à 10	EVA de 0 à 10	EVA de 0 à 10
<b>Critères d'évaluation objectifs (à J0 puis à J7)</b>						
	Erythème		Oedème		Croûtes / Croûtelles	
Cotation par l'investigateur	0 = absent		0 = absent		Absence	
	1 = léger		1 = léger		Présence	
	2 = modéré		2 = modéré			
	3 = sévère		3 = sévère			
	4 = très sévère		4 = très sévère			
<b>Tolérance à J7</b>						
Cotation par l'investigateur	1 = très bonne					
	2 = bonne					
	3 = mauvaise					
	4 = très mauvaise					

Efficacité apaisante à J7		
Cotation par l'investigateur	0 = pas du tout satisfaisante 1 = moyennement satisfaisante 2 = satisfaisante 3 = très satisfaisante	
Qualités du produit testé à J7		
	Efficacité	Qualités cosmétiques
Evaluation par le sujet	0= non satisfaisant	Agrément global ( <i>cotation de 0 à 3</i> )
	1= moyennement satisfaisant	Texture ( <i>cotation de 0 à 3</i> )
		Facilité d'application ( <i>cotation de 0 à 3</i> )
	2 = satisfaisant	Facilité de pénétration ( <i>cotation de 0 à 3</i> )
		Sensations ressenties après application ( <i>cotation de 0 à 3</i> )
	3= très satisfaisant	Préférence par rapport au produit habituel ( <i>cotation de 0 à 3</i> )
		Envie de continuer à utiliser le produit ( <i>cotation de 0 à 3</i> )

Tableau V : Critères d'évaluation de l'étude gel d'ETA en post-laser

Les critères d'évaluation ont porté sur les **signes subjectifs** provoqués par la séance de laser : inconfort cutané, sensation de cuisson, sensation de tiraillement, douleur, démangeaisons, picotements. La rapidité de disparition de ces signes a été évaluée, selon une cotation d'après une échelle visuelle analogique graduée de 0 à 10 (0 = absent à 10 = maximum d'intensité).

Les critères d'évaluation ont également portés sur les **signes objectifs** observés par le médecin, à J0 puis à J7 : l'investigateur a évalué visuellement l'intensité de l'érythème et de l'oedème, selon une échelle d'intensité en 5 points. L'investigateur a également noté la présence ou l'absence de croûte ou croûtelles.

La **tolérance** a été évaluée à J7 en fin de traitement par l'investigateur, selon une échelle de sévérité à 4 niveaux : 1 = très bonne tolérance (aucun signe

fonctionnel d'inconfort, et aucun signe objectif à l'examen), 2 = bonne tolérance (quelques signes fonctionnels d'inconfort minimes et transitoires n'ayant pas entraîné l'interruption des applications et aucun signe objectif à l'examen), 3 = mauvaise tolérance (signes fonctionnels d'inconfort nets et persistants ou signes objectifs n'ayant pas entraîné l'interruption des applications des produits testés), 4 = très mauvaise tolérance (signes fonctionnels et/ou objectifs entraînant l'arrêt de l'utilisation des produits testés).

En fin de traitement, l'investigateur a donné son avis sur l'**efficacité apaisante** des produits testés.

Enfin, une **évaluation globale par le sujet** de l'efficacité et des qualités cosmétiques du produit testé a été réalisée après traitement. Les cotations évaluées par le sujet portaient sur l'agrément global, la texture, la facilité d'application, la facilité de pénétration, les sensations ressenties après application (douceur, confort, hydratation, collant, gras), la préférence par rapport au produit habituel et également l'envie de continuer à utiliser le produit.

#### 2.2.4) Résultats :

##### *Démographie*

Sur les 83 patients inclus dans l'étude, 77 ont été pris en compte pour l'analyse statistique, les autres sujets ayant été perdus de vue ou ayant été écartés en raison d'une déviation majeure au protocole. Juste après la session au laser dépilatoire, les caractéristiques basales étaient comparables pour chacun des groupes de l'étude, constitués par chacun des héli-corps des

sujets ayant été traités par le laser : les signes objectifs et subjectifs étaient considérés comme non significativement différents.

### *Efficacité*

Les symptômes ressentis pas les sujets après la session au laser dépilatoire ont diminué en sévérité de J0 à J7, pour les deux héli-corps.

Concernant les **critères subjectifs**, un maximum d'intensité a été relevé juste après la session au laser, puis les sensations cutanées (inconfort cutané, sensation de cuisson, tiraillements, douleur, picotements) ont diminué fortement après avoir appliqué soit le Gel d'Eau Thermale d'Avène soit la crème cicatrisante. Après une heure, la sensation d'apaisement a diminué, et les sujets ont à nouveau ressenti des signes subjectifs négatifs. Puis, la sévérité des signes a diminué jusqu'à disparaître, à l'exception des démangeaisons qui ont persisté dans les deux groupes pendant 7 jours.

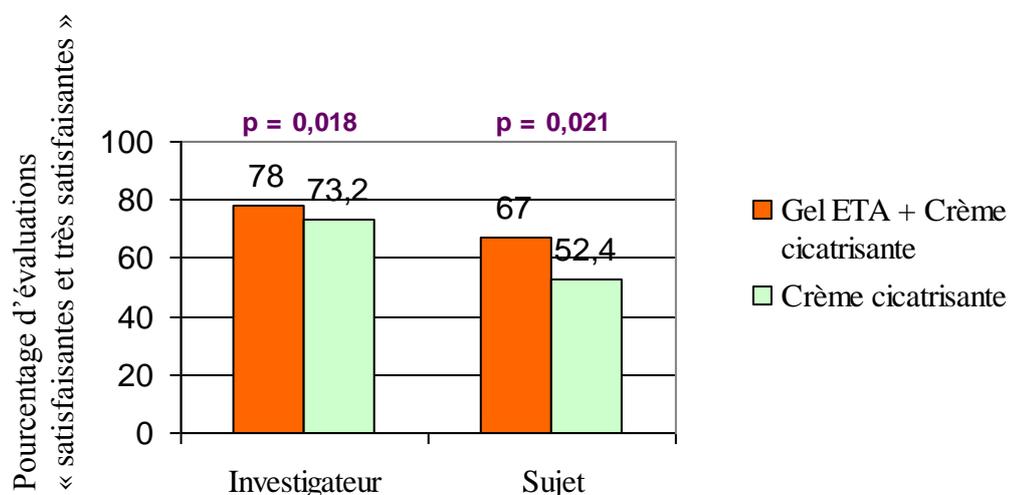
Concernant les **signes objectifs** évalués par l'investigateur, un érythème, un oedème et des croûtelles étaient visibles chez certains patients, sans grande sévérité, le premier jour après la séance au laser. Sept jours après la séance, plus aucun signe objectif n'était visible dans les deux groupes, à l'exception de la présence de croûtelles qui ont persisté chez environ 20% des sujets. Aucune différence significative n'a été mise en évidence dans l'analyse inter-groupe concernant les signes subjectifs ou objectifs après les deux traitements utilisés après la session au laser.

En ce qui concerne l'avis global de l'investigateur sur l'**efficacité globale apaisante** du Gel d'Eau Thermale d'Avène utilisé immédiatement après la session au laser dépilatoire, celle-ci a été qualifiée de satisfaisante à très satisfaisante pour 78% des patients, en comparaison à 73,2% seulement dans

l'hémi-corps traité uniquement par la crème cicatrisante, avec une différence significative ( $p = 0,018$ ).

Cette évaluation professionnelle a été confirmée par l'avis des sujets sur l'efficacité globale du traitement utilisé : pour 67% des sujets, l'association du Gel d'Eau Thermale d'Avène avec la crème cicatrisante en post-laser a été qualifiée de satisfaisante à très satisfaisante, contre uniquement 52,4% pour l'hémi-corps traité uniquement par la crème cicatrisante, avec une différence significative ( $p = 0,021$ ).

L'avis global sur l'efficacité apaisante des produits testés en fin de traitement est schématisé dans la figure 11.



*Figure 11 : Avis global de l'investigateur et du sujet en fin de traitement : pourcentage de cotations « satisfaisante » et « très satisfaisante » pour les 2 groupes étudiés (Gel d'Eau Thermale d'Avène et Crème cicatrisante)*

Pour 89% des sujets, les **caractéristiques cosmétiques** du Gel d'Eau Thermale d'Avène ont été appréciées, avec un gain en confort cutané, hydratation et douceur, qui était pour 57,5% des sujets meilleur que pour

l'hémi-corps traité uniquement par la crème cicatrisante. Cette évaluation globale des sujets a résulté dans le souhait de continuer à utiliser l'association des deux produits (Gel d'Eau Thermale d'Avène puis relais par une crème cicatrisante) pour 60% des patients.

#### 2.2.5) Discussion :

Dans cette étude multicentrique, le gel d'Eau Thermale d'Avène a été utilisé en soin apaisant immédiat, en association avec une crème cicatrisante, après une séance de laser dépilatoire.

A travers l'avis global des investigateurs, comme à travers l'avis global des sujets, l'association du Gel d'Eau Thermale d'Avène avec une crème cicatrisante a été appréciée pour son effet calmant immédiat en terme de soin post-laser. Le Gel d'Eau thermale d'Avène a été apprécié pour ses qualités cosmétiques et a apporté un confort cutané aux sujets. Le bénéfice du Gel d'Eau thermale d'Avène a été établi par l'avis global des investigateurs et confirmé par les sujets de l'étude : l'effet global apaisant a été significativement meilleur que lors de l'utilisation de la crème cicatrisante seule.

L'association d'une hydratation et d'un refroidissement de la peau échauffée est fréquemment utilisée en soin post-laser : ceci est nécessaire afin de restaurer plus rapidement l'épiderme et d'améliorer le confort cutané du sujet. En effet, la technique utilisant le laser est devenue ces dernières années un outil performant en soin cosmétique et en traitement médical, cependant les effets indésirables de l'action du laser perdurent, de type érythème, œdème, picotements, tiraillements. Ceci justifie donc l'évaluation effectuée sur le Gel d'Eau thermale d'Avène dans cette indication.

L'utilisation d'eau thermale en dermatologie principalement est historique [4]. Depuis le 19<sup>ème</sup> siècle, l'Eau thermale d'Avène, est connue pour ses propriétés anti-inflammatoires et est utilisée pour réduire les irritations. C'est ainsi qu'il est apparu intéressant de s'intéresser à son effet lors de l'utilisation en post-laser, a des fins de régénération et de réparation de l'épiderme.

L'Eau thermale d'Avène avait déjà été utilisée en post-laser après une dermabrasion : l'eau avait été évaluée en tant que soin augmentant le confort cutané du visage [32].

Depuis cette étude, de nouvelles perspectives ont été ouvertes, ciblant les propriétés apaisantes et calmantes de l'eau en traitement post-laser.

L'étude analysée est intéressante car elle permet de placer les résultats obtenus dans de plus larges perspectives : la méthodologie utilisant le laser est désormais utilisée en médecine et en cosmétique depuis plus de 10 ans [25]. Les utilisations modernes du laser en dermatologie sont très variées et sont utilisées aussi bien en soin esthétique comme dans la chirurgie non invasive, dans le traitement des varices [28], l'atténuation des cicatrices [11], la dépigmentation [13] ou la dermabrasion, aussi bien que pour l'épilation ou la réduction de la pilosité [5, 8, 21, 24, 36].

Les symptômes ressentis après une épilation au laser, érythème, oedème, tiraillements, picotements, sensations d'échauffements, prurit, sont similaires à ceux retrouvés sur une peau brûlée superficiellement. La peau traitée au laser dépilatoire peut donc être considérée comme un modèle de peau brûlée. L'utilisation du gel d'Eau thermale d'Avène, efficace en soin calmant et apaisant en post-laser épilatoire, peut donc par extension être proposée dans toutes les autres situations où des symptômes similaires sont retrouvés.

Certains points cependant sont à noter. Dans cette étude, la formule de la crème cicatrisante utilisée en association n'est pas connue. Or celle-ci aurait été utile pour définir l'action véritable du Gel d'Eau thermale d'Avène. D'autre part, la méthodologie de traitement dans les 2 groupes ne diffère que très peu, et le fait de choisir d'effectuer l'étude en ouvert reste un biais, même si ce choix était imposé du fait des trop grandes différences cosmétiques entre les deux produits évalués. Cependant, malgré ces remarques, le Gel d'Eau thermale a montré qu'il procurait fraîcheur et apaisement de la peau, avec une différence significative par rapport au groupe parallèle, évaluée par les investigateurs de même que par les sujets. De plus une très bonne tolérance a été observée lors de l'utilisation du Gel d'Eau thermale d'Avène.

Le Gel d'Eau thermale d'Avène est donc utile en soin post-laser, utilisé dans cette étude dans un but dépilatoire. Associé à l'action d'une crème cicatrisante, il a fourni hydratation, apaisement et confort, établi par les sujets de même que par les investigateurs.

### **3) Discussion générale :**

L'utilisation des eaux thermales montre donc un intérêt certain dans le traitement de certaines dermatoses : qu'elle soit utilisée pure à travers les soins réalisés en station thermale lors de cures, en accompagnement du traitement de certaines pathologies lourdes comme les cancers, ou encore plus simplement de façon « exceptionnelle » lors de manifestations douloureuses ou de sensations négatives cutanées comme par exemple en post-laser épilatoire, l'Eau thermale d'Avène a démontré son utilité.

Les caractéristiques apaisantes de l'Eau thermale d'Avène choisie comme exemple l'amène à être utilisée de façon quotidienne à travers les produits de la gamme Avène, formulée pour les peaux sensibles et atopiques, et constituée de produits dermo-cosmétiques destinés à toute la famille.

Dans un contexte économique de plus en plus préoccupant, il est nécessaire de trouver les moyens qui permettront à terme de moins consulter et/ou de moins consommer de médicaments. Les eaux thermales et les cures thermales en font partie. En effet, une étude menée par la sécurité sociale met en évidence une diminution de la survenue de pathologies, de l'absentéisme et une moindre consommation de médicaments chez les personnes qui suivent chaque année une cure thermale [10]. Ceci a justifié le remboursement des cures sur la base de 65% des frais de traitement thermal et de séjour (Annexe 6 : tableau de prise en charge Sécurité Sociale).

Trop longtemps considérées comme empiriques ou n'ayant pas fait preuve véritable de leur intérêt, les cures thermales trouvent aujourd'hui un nouvel essor avec la mise en place d'études cliniques destinées à évaluer leur efficacité.

Les bénéfices apportés par la cure sont de mieux en mieux documentés : il est cependant évident que ces bénéfices cliniques ne peuvent être entièrement attribués à l'eau thermale. La cure doit être considérée dans son ensemble : le changement d'air, la coupure avec la vie de tous les jours des patients, la diminution du stress, le climat, sont autant de facteurs primordiaux de l'efficacité de la cure, et ce quelle que soit la pathologie concernée. En effet, on note une influence des facteurs nerveux sur la plupart des affections dermatologiques [52].

L'intérêt des gammes cosmétiques formulées à base d'eau thermale ne se résume pas qu'à un seul but marketing. Les différentes études cliniques réalisées au sein de l'Institut de Recherche Pierre Fabre prouvent l'intérêt de l'Eau thermale d'Avène en dehors des cures.

Il est néanmoins difficile d'évaluer l'intérêt de l'eau thermale dans des produits où d'autres actifs interviennent : la gamme anti-acné Avène par exemple comporte des actifs luttant contre l'hypersécrétion sébacée ou contre les imperfections cutanées. L'intérêt de l'eau thermale d'Avène dans cette gamme réside plus dans la volonté d'apaiser les peaux sensibilisées par des actifs agressifs et dans l'objectif de la ligne cosmétique : proposer une gamme de produits dermo-cosmétiques pour peaux sensibles.

Enfin, de nouvelles études sont constamment menées au sein de l'IRPF afin de démontrer l'intérêt des produits de la gamme Avène : l'intérêt du Spray d'Eau thermale d'Avène (Annexe 7) va être évalué dans les eczémas péri-orbitaires, en association au traitement de référence dans cette indication : un dermo-corticoïde.

En effet, la zone péri-orbitaire et les paupières particulièrement sont une localisation fréquente des différentes formes d'eczéma. L'eczéma de contact allergique est la cause la plus fréquente de dermatite des paupières mais d'autres étiologies sont également retrouvées : dermatite d'irritation de contact, dermatite atopique ou encore dermatite séborrhéique [3]. Des dermatites d'origine mixte (allergiques et irritatives) sont également rencontrées. L'eczéma des paupières touche dans plus de 80% des cas la femme. Il peut être isolé aux paupières ou plus souvent être étendu à tout le visage : dans 60 à 70% des cas l'eczéma des paupières est accompagné d'autres localisations [14]. Les signes cliniques de cette pathologie sont un érythème avec xérose accompagné d'une fine desquamation des paupières supérieures et/ou inférieures de façon bilatérale et plutôt symétrique [26].

Un prurit est le plus souvent présent, celui-ci est d'autant plus important que la cause de l'eczéma est d'origine allergique. L'eczéma des paupières peut s'accompagner d'une atteinte oculaire pouvant conduire à la cécité, et nécessite un traitement précoce et efficace.

Le traitement usuel de cette pathologie est une corticothérapie locale (dermocorticoïdes de classe 2 de quelques jours avec arrêt progressif), accompagné d'une recherche de l'allergène incriminé dans le cas d'un eczéma de contact. En effet, un eczéma des paupières oriente souvent vers une allergie aux cosmétiques ou au vernis à ongles [1]. Le traitement par corticoïdes a pour but de soulager, notamment vis-à-vis du prurit, et de prévenir la pérennisation des lésions responsables de complications oculaires [26].

Enfin, l'eczéma des paupières est une affection chronique et récurrente et son traitement induit une consommation fréquente de dermocorticoïdes (hydrocortisone, budésonide...) qui peuvent engendrer de nombreux effets indésirables. Il y a lieu de tenter de diminuer cette consommation, d'où le but de cette prochaine étude, en introduisant des pulvérisations d'eau thermale pour accompagner le traitement par corticothérapie, dans le but de traiter plus rapidement les lésions et d'éviter les complications oculaires.

Cette étude a ainsi pour objectif de démontrer l'épargne en dermocorticoïdes induite par l'utilisation du Spray d'Eau thermale d'Avène en pulvérisation sur les paupières atteintes d'eczéma.

Cette dernière étude n'ayant pas encore débutée, nous ne pouvons qu'anticiper les résultats : l'eau d'Avène ayant des propriétés bénéfiques dans le traitement de la dermatite atopique, situation clinique où se manifestent des phénomènes inflammatoires et d'hypersensibilité, il est logique de penser que des pulvérisations d'Eau thermale d'Avène sur des lésions eczémateuses de la zone péri-orbitaire peuvent amener à diminuer

l'inflammation, l'œdème, le prurit et la xérose, signes cliniques des eczémas des paupières de façon générale. L'utilisation de produits cosmétiques en traitement adjuvant de cette pathologie peut permettre une consommation plus faible en médicaments et ainsi être responsable de façon indirecte à des économies de santé.

Comme évoqué à l'aide des résultats obtenus sur les propriétés cliniques de l'eau thermale d'Avène et comme confirmé par les études réalisées sur les produits de la gamme Avène, l'utilisation des eaux thermales en traitement dermatologique peut ainsi limiter de façon notable le recours à des thérapeutiques lourdes (comme l'utilisation de dermocorticoïdes en quantité importante dans le traitement de la dermatite atopique), et par conséquent limiter les risques iatrogéniques.



**THESE SOUTENUE PAR : Laure SANDERS**

**TITRE : LES EAUX THERMALES EN TRAITEMENT ADJUVANT DERMATOLOGIQUE ET DERMO-COSMETOLOGIQUE – EXEMPLE DE L’EAU THERMALE D’AVENE.**

## **CONCLUSION**

Les eaux thermales peuvent être utilisées dans des situations très variées en dehors des cures. En effet, leurs différentes propriétés les amènent à être proposées dans un grand nombre de situations cliniques. La dermatologie est l’une des principales indications de l’utilisation d’eau thermale en dehors de la cure. La peau, par sa perméabilité et ses caractéristiques est sensible à la pénétration des minéraux des eaux thermales. De nombreux produits dermo-cosmétologiques à base d’eau thermale se sont ainsi développés ces dernières années sur le marché.

D’autre part, le traitement de la xérose, de la dermatite atopique ou du psoriasis ne saurait être complet sans une prise en charge dermo-cosmétique en dehors des poussées. Après le bain ou la douche, un apport de corps gras sur la peau est nécessaire. En effet, il faut éviter à tout prix le dessèchement cutané, responsable de la pérennisation des lésions. Certains laboratoires proposent donc pour ces indications des gammes de produits dermo-cosmétologiques formulés à base d’eaux thermales.

Cependant, plus qu’un simple argument marketing, les récentes études développées par les laboratoires dans le but de démontrer leur efficacité montrent que les eaux thermales ont un réel intérêt en traitement adjuvant dermatologique et dermo-cosmétologique. Les propriétés anti-inflammatoires et apaisantes de l’eau thermale d’Avène sont favorables à bon nombre de situations cliniques dermatologiques. Elle peut donc être

proposée en association ou en remplacement d'autres traitements médicaux, comme l'ont montré les résultats des études cliniques étudiées, et ses indications peuvent être étendues à toutes les situations où la peau sensible a besoin d'être apaisée.

L'utilisation des eaux thermales en dehors d'une cure ne peut néanmoins prétendre apporter les mêmes bénéfices que la crénothérapie, le thermalisme ayant également pour avantage de sortir les curistes de leur contexte habituel et donc d'agir sur leur qualité de vie et leur psychisme en traitant le patient sous un angle médical autant qu'humain.

Enfin, il est nécessaire dans un contexte actuel d'économie et de santé publique d'avoir recours de manière plus fréquente à des thérapeutiques adjuvantes dans la prise en charge de pathologies lourdes, invalidantes et récurrentes, comme le sont souvent les dermatoses. Le pharmacien d'officine a donc un rôle primordial à jouer, et les produits cosmétiques formulés à base d'eau thermale sont un moyen pour lui de valoriser son rôle de conseil en dermo-cosmétologie.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 5 octobre 2006

LE DOYEN

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DU JURY

D. WOUESSI DJEWE



## **BIBLIOGRAPHIE**

- Articles de périodiques

- (1) Anonyme. Module transdisciplinaire 8 : Immunopathologie, réaction inflammatoire. Eczéma de contact. Item n° 114 : allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte. Urticaire, dermatites atopiques et de contact. *Ann Dermatol Venereol*, 2003 ; **130** : 93-98.
- (2) ARCHAMBEAU J.O., PEZNEER R., WASSERMAN T.. Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995 ; **31** : 1171-1185.
- (3) AYALA F., FABROCINI G., BACCHILEGA R., BERARDESCA E.. Eyelid Dermatitis : An Evaluation of 447 patients. *Am J of Contact Dermatitis*, 2003 ; Vol. **14**, N° 2 : 69-74.
- (4) BACLE S., MEGES C., LAUZE P. et al. Sensory analysis of four medical spa spring water containing various mineral concentrations. *Int J Dermatol*, 1999 ; **38** : 784-786.
- (5) BENEDETTO A., LEWIS A.. Pilonidalsinus disease treated by depilation using a 800 nm diode laser and review of the literature. *Dermatologic surgery*, 2005 ; **31** (5) : 587-591.
- (6) BERARD F., NICOLAS J.F.. Physiopathologie du psoriasis. *Ann Dermatol Venereol*, 2003 ; **130** : 837-842

- (7) BORDAT P., COUSSE H., NEUZIL E., DUFY B.. Eau thermale d'Avène et dynamique du calcium intracellulaire. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 2000 ; **139** : 21-44.
- (8) BOUZARI N., TABATABAI H., ABBASI Z. et al. Laser hair removal: Comparison of long-pulsed Nd:Y, long-pulsed alexandrite, and long-pulsed diode Lasers. *Dermatologic surgery*, 2004 ; **30** (4) : 498-502.
- (9) BRIANT A., GUERRERO D.. La pulvérisation d'eau thermale d'Avène dans les suites opératoires. Etude de cas sur 60 cas. *Réal thérap en dermato-vénéréologie*, 1993 ; **29** : 66-69.
- (10) CARRIE A.. Le rendement thérapeutique des cures thermales. Leur rendement médico-social. *Presse thermale et climatique*, 1971 ; 108 : 62-68.
- (11) CASSUTO D., EMANUELLI G.. Non-ablative scar revision using a long pulsed frequency doubled Nd:YAG LASER. *J Cosmetic Laser Therapy*, 2003 ; **5** (3-4) : 135-139.
- (12) CEZANNE L., GABORIAU F., CHARVERON M., MORLIERE P., TOCANNE J.F., DUBERTRET L.. Effects of the Avène Spring Water on the dynamics of lipids in the membranes of cultured fibroblasts. *Skin Pharmacol*, 1993 ; (6) : 231-240.
- (13) CHAN H.. The uses of laser and intense pulsed light sources for the treatment of acquired pigmentary lesions in Asians. *J Cosmetic Laser Therapy*, 2003, **5** (3-4) : 192-197.

- (14) COLLET E., CASTELAIN M.. Dermatite de contact des paupières. *Ann Dermatol Venereol*, 2002 ; **129** : 928-930.
- (15) DENDA M., KATAGIRI C., HIRAO T., MARUYAMA N., TAKAHASHI M.. Some magnesium salts and a mixture of magnesium and calcium salts accelerate skin barrier recovery. *Acta Dermatol. Res.*, 1999 ; **291** : 560-563.
- (16) FISHER J., SCOTT C., STEVENS R., et al. Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000 ; **48** (5) : 1307-1310.
- (17) GOLDSCHMIDT H., SHERWIN W.K.. Reactions to ionizing radiation. *J Am Acad Dermatol*, 1980 ; **3** : 551-579.
- (18) GRAL N., RIBET V., SANDERS L. et al. Calming efficacy and tolerance of Avene Spring Water gel after depilatory laser treatment combined to healing cream in adults. *J Cosmet Laser Ther*, forthcoming 2006.
- (19) HILL A., HANSON M., BOGLE M.A., DUVIC M. Severe radiation dermatitis is related to Staphylococcus aureus. *Am J Clin Oncol*, 2004 ; **27** (4) : 361-363.
- (20) KAPP A., Atopic dermatitis. The skin manifestation of atopy. *Clin. Exp. Allergy*, 1995 ; **25** : 210 - 219

- (21) LACOMBE V.. Laser hair removal. *Facial plastic surgery*, 2004 ; **20** (1) : 85-89.
- (22) LARREGUE M.. Zinc et peau. Extrait de conférence, Poitiers, prononcée le 25 septembre 1992 aux entretiens de Bichat. *Actualités pharmaceutique*, Novembre 1992 ; n°303 : 17-18
- (23) LECCIAS M.T., RICHARD J.M., FAVIER A.. Intérêt des oligo-éléments en cosmétologie. *J Med Esth et Chir Derm*, 1996 ; Vol XX : 175-178
- (24) MARAYIANNIS K.B., VLACHOS S.P., SAVVA M.P. et al. Efficacy of long- and short pulse alexandrite lasers compared with an intense pulsed light source for epilation: a study on 532 sites in 389 patients. *J Cosmetic Laser Therapy*, 2003 ; **5** (3-4) : 140-145.
- (25) MAZER J.M.. Lasers in dermatology. *Ann Dermatol Venereol*, 2000 ; **127** (5) : 532-541.
- (26) NASSIF A., BURSZTYN J.. Eczéma des paupières : les points de vue du dermatologue et de l'ophtalmologiste. *Mt pédiatrie*, 2000 ; vol. **3**, n° 1.
- (27) POMMIER P., GOMEZ F., SUNYACH M.P., D'HOMBRES A., CARRIE C., MONTBARBON X. Phase III randomized trial of Calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol*, 2004 ; **22** (8) : 1447-1453.

- (28) ROSS V., DOMANKEVITZ. Laser leg vein treatment: a brief overview. *J Cosmetic Laser Therapy*, 2003 ; **5** (3-4) : 192-97.
- (29) SAINTE LAUDY J., GALL Y., SOTO P.. Inhibition of human basophil and rat mast cell activation by Avène Spring Water. *Agents Actions*, 1993 ; **38** : 228-230.
- (30) SALAS S., LEVECQ J.M., BASTIT L. et al. A Comparative study in radiation dermatitis prophylaxis of the sterilized Avene Spring Water anti-burning gel. *Cancer Radiother*, forthcoming 2006.
- (31) SCHMUTH M., SZTANKAY A., WEINLICH G., et al. Permeability barrier function of skin exposed to ionizing radiation. *Arch Dermatol*, 2001 ; **137** (8) : 1019-1023.
- (32) SULIMOVIC L., LICU D., LEDO E. et al. Efficacy and safety of a topically applied Avene spring water spray in the healing of facial skin after laser resurfacing. *Dermatol Surg*, 2002 ; **28** (5) :415-418
- (33) SZUMACHER E., WIGHTON A., FRANSSEN E. et al. Phase II study assessing the effectiveness of Biafine cream as a prophylactic agent for radiation-induced acute skin toxicity to the breast in women undergoing radiotherapy with concomitant CMF chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001 ; **51** (1) :81-86.
- (34) TROTT K.R., KUMMERMEHR J.. Radiation effects in Skin. Berlin: *Springer-Verlag*, 1985.

(35) TUCKER S.L., TURESSON I., THAMES H.D.. Evidence for individual differences in the radiosensitivity of human skin. *Eur J Cancer*, 1992 ; **28A** (11) : 1783-1791.

(36) URMAN F., PEREZ M.. Laser hair removal: a brief review. *Cosmetic Dermatology*, 2003 ; **16** (12) : 36-42.

- Suppléments de périodiques :

(37) HANIFIN J.M., RAJKA G.. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venerol.* (Stockl.), 1980, Suppl. 92 : 44 – 47.

(38) POELMAN M.C., COSSON C., DUVAL C.. Dermite de contact au LSS, étude in vivo de l'activité anti-irritante d'une eau thermale. *Dermatologie Pratique*, 1993, Suppl. n° 120.

- Comptes-rendus publiés de congrès :

(39) BEAUVAIS F., FORT-LACOSTE L., ARIES M.F., JOLY F.. Effet de l'Eau d'Avène et du glyocolle sur l'adhésion des neutrophiles humains aux kératinocytes humains induite par la substance P. *In* : BEAUVAIS F. eds, CARD, Paris, France, 1998.

(40) CHARVERON P., ARIES M.F., GALL Y., CLOT J.. Differential production of interleukine 4, interleukine 2 and IFN  $\gamma$  in peripheral blood mononuclear cells from healthy and atopic patients : effect of Avène Spring Water in vitro. *In* : CHARVERON P., eds. Journées Dermatologiques, Paris, France, Décembre 1998.

- Ouvrages

(41) AUBY J.F., *Les Eaux minérales*. Collection Que-sais-je. Editions Presses Universitaires de France, 1994

(42) Avene Dermatological Laboratories. *Biological and clinical effects of Avene Thermal Spring Water*. Internal report, 2001

(43) BONIN S., *La grande aventure de l'eau*. Editions Privat, 2001 : 121-128

(44) BURMESTER G.R., *Atlas de poche d'immunologie*. Edition Flammarion Médecine-Sciences 2<sup>ème</sup> édition, 2005 : 321p

(45) CHARLERY A., *Ce qu'il faut savoir sur les cures thermales*. Edition Jacob-Duvernet, 2006 : 137p

(46) JALTEL M., *La santé par les eaux*. Clermont-Ferrand : L'instant Durable, Soprep-Diffusion, 1983 : 176p

(47) LAMIRAND M., *La dermatite atopique : Savoirs et expérience*. Edition Blackwell. 2006 : 172p

(48) MARTINI M.C., *Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie*. Editions Tec&Doc. 2003 ; 11-30

(49) Société Française de Dermatologie : Conférence de consensus – *Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant*. Rapport interne, 2004.

(50) VERGINI R., *Les vertus curatives du magnésium*. Edition Pietteur, 1996 : 128p

(51) Vidal 2005: le dictionnaire. 81<sup>e</sup> éd. Paris: Ed du Vidal, 2005, 2328 et 304p.

- Thèses

(52) BAUX L., *Les produits cosmétiques formulés à base d'eaux thermales*, 2000, Thèse de Pharmacie, Toulouse, 38-56

(53) GOUT A., *Prise en charge de la dermatite atopique par l'eau thermale d'Avène*, 2006, Thèse de Pharmacie, Toulouse, 84-85

(54) LAURENTIES A., *Intérêt de l'utilisation des eaux thermales dans les produits dermo-cosmétiques. Cas particulier de l'eau thermale d'Avène*, 2002, Thèse de Pharmacie, Toulouse, 70-77

- Sites Internet

(55) Association française pour la recherche thermale web site – URL : <http://www.afreth.org> - Juin 2006

(56) Conseil National des Exploitants Thermaux web site – URL : <http://www.cneth.org> - Juin 2006

(57) Institut National du Cancer du Canada web site - Common Terminology Criteria for Adverse Events, Radiation Dermatitis. Version 3. December 12, 2003 – URL :

<http://www.ncic.cancer.ca> – Avril 2006

(58) Marque Avène web site – URL :

<http://www.eau-thermale-avene.com> – Juin 2006

(59) Ministère de la Santé et de la protection sociale web site - Rapport sur le thermalisme français – IGAS – Octobre 2000 – URL :

<http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/thermal/sommaire.htm> - Juin 2006

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : COMPOSITION CHIMIQUE DE L'EAU THERMALE D'AVENE

<b><i>Eau Thermale d'Avène : source Saint Odile</i></b> Prélèvement à l'émergence effectué par le L.N.S.	
Température en °C	25,6
pH	7,5
Conductivité en µS/cm à 20°C	343,1
SiO <sub>2</sub> en mg/L	14,0
Alcalinité en mL N/10	37,2
CO <sub>2</sub> libre en mg/L	46,0
<b><i>ANIONS mg/L</i></b>	
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (Bicarbonates)	226,7
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> (Sulfates)	13,1
Cl <sup>-</sup> (Chlorures)	5,4
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (Nitrates)	1,4
F <sup>-</sup> (Fluorures)	0,1
Br <sup>-</sup> (Bromures)	0,3
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (Phosphates)	0,3
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> (Nitrites)	< 0,01
<b><i>CATIONS mg/L</i></b>	
Ca <sup>2+</sup> (Calcium)	42,7
Mg <sup>2+</sup> (Magnésium)	21,2
K <sup>+</sup> (Potassium)	0,8
Na <sup>+</sup> (Sodium)	4,8
Li <sup>+</sup> (Lithium)	< 0,1
Fe <sup>2+</sup> (Fer)	< 0,005
Mn <sup>2+</sup> (Manganèse)	< 0,002
Sr <sup>2+</sup> (Strontium)	0,1
<b><i>OLIGO-ELEMENTS µg/L</i></b>	
B (Bore)	220
Zn (zinc)	20
Cd (Cadmium)	2
Cr (Chrome)	< 2
Cu (Cuivre)	< 5
Pb (Plomb)	< 5
Se (Sélénium)	< 5
Résidu sec à 180°C en mg/L	207,0
Résidu sulfaté en mg/L	285,0

## ANNEXE 2 : FORMULE GEL D'EAU THERMALE D'AVENE

### Composition :

Eau Thermale d'Avène 99 %

Carbomère 1 %

Bicarbonate de sodium



### Particularités :

Sans conservateur

Conditionnement stérile, boîte de 3 unidoses de 10 mL chacune

### Conservation :

A conserver à température ambiante.

### **ANNEXE 3 : CLASSIFICATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX**

Selon l'Arrêté du 20 avril 2006 fixant les règles de classification des dispositifs médicaux pris en application de l'article R.5211-7 du code de la santé publique.

Les règles de classification ont été instituées sur la base des critères suivants:

- la durée d'utilisation du dispositif : de quelques minutes (temporaire) à plusieurs années (implantable)
- le caractère invasif ou non du dispositif
- le type chirurgical ou non du dispositif
- le caractère actif ou non du dispositif
- la partie vitale ou non du corps concernée par le dispositif (systèmes circulatoire et nerveux centraux).

La classification des dispositifs médicaux s'effectue donc selon leur niveau de risque :

<b>Classe</b>	<b>Niveaux de risque</b>
I	Faible degré de risque
IIa	Degré moyen de risque
IIb	Potentiel élevé de risque
III	Potentiel très sérieux de risque (comprend les dispositifs médicaux implantables actifs)

**Remarque :** tous les dispositifs médicaux non invasifs appartiennent en générale à la classe I, sauf s'ils répondent à au moins un des critères suivants :

- ils sont destinés à conduire ou à stocker du sang, des liquides ou tissus corporels, des liquides ou des gaz en vue d'une perfusion, administration ou introduction dans le corps ;
- ils visent à modifier la composition biologique ou chimique du sang, d'autres liquides corporels ou d'autres liquides destinés à être perfusés dans le corps ;
- ils entrent en contact avec de la peau lésée (sauf s'ils sont destinés à être utilisés comme barrière mécanique, pour la compression ou l'absorption des exsudats).

#### **ANNEXE 4 : ESSAIS SOUMIS A LA LOI HURIET**

La loi Huriet (Loi 88-1138 du 20 décembre 1988, modifiée par la Loi du 9 août 2004) prévoit que l'évaluation d'un produit cosmétique doit faire l'objet d'une soumission à un comité d'éthique (Comité de Protection des Personnes ou CPP) si :

- la méthode d'investigation est douloureuse (biopsie, tatouage, prise de sang...)
- le protocole fait intervenir une prise de médicament
- l'étude comporte un risque de sensibilisation
- l'étude laisse des marques définitives (biopsie, bulle de succion...)
- la sécurité du produit n'est pas suffisamment établie (nouveaux ingrédients ou à risque)
- l'étude fait intervenir une comparaison avec un médicament ou un dispositif médical
- les volontaires de l'étude sont protégés : mineurs, femmes enceintes, personnes hors d'état d'exprimer le consentement
- les sujets sont atteints de pathologies générales ou cutanées

Dans tous les cas, les sujets ou le représentant légal du sujet, doivent signer un formulaire de consentement éclairé après avoir pris connaissance d'une notice d'information validée par le CPP. Le dossier d'étude clinique devra avoir obtenu un avis favorable par le comité d'éthique.

## **ANNEXE 5 : CLASSIFICATION DE FITZPATRICK**

D'après FITZPATRICK T.B., The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI, *Arch Dermatol*, 1988 (Jun) ; 124 (6) : 869-71.

<b>PHOTOTYPE</b>	<b>SENSIBILITE AUX COUPS DE SOLEIL</b>	<b>CAPACITE A BRONZER</b>	<b>CLASSES DE SUJETS</b>
I	Coups de soleil à répétition	Pas de bronzage	Peau sensible, ne produisant pas assez de mélanine
II	Elevée	Bronzage léger	
III	Modérée	Bronzage moyen	Peau normale, produisant assez de mélanine
IV	Faible	Bronzage foncé	
V	Très faible	Peau naturellement foncée	Peau protégée par la mélanine qu'elle contient
VI	Extrêmement faible	Peau naturellement noire	

**ANNEXE 6 : TABLEAU DE PRISE EN CHARGE SECURITE SOCIALE (REGIME GENERAL)**

PRESTATIONS	MONTANT	TAUX DE REMBOURSEMENT		PLAFOND DE RESSOURCES*  (revenus maximum pour bénéficiaire des prestations supplémentaires de l'assurance maladie)
		MALADIE	MALADIE 100 % ACCIDENT DU TRAVAIL INVALIDITE	
<b>PRESTATIONS LEGALES</b>				
<b>HONORAIRES MEDICAUX (VOLET 1)</b>	Base de remboursement Sécu. Soc. : Forfait de 74,00 €	70 % <sup>(1)</sup>	100 %	PAS DE PLAFOND DE RESSOURCES
<b>TRAITEMENT THERMAL (VOLET 2)</b>	Tarifs forfaitaires fixés par la Convention entre l'établissement et la CNAMTS <sup>(2)</sup>	65 % <sup>(1)</sup>	100 %	PAS DE PLAFOND DE RESSOURCES
<b>PRATIQUES MEDICALES COMPLEMENTAIRES</b>	A la séance	70 % <sup>(1)</sup>	100 %	PAS DE PLAFOND DE RESSOURCES
<b>PRESTATIONS SUPPLEMENTAIRES</b>				
<b>FRAIS DE SEJOUR (volet 3)</b>	Base de remboursement Sécu. Soc. : Forfait de 150,01 €	65 %	100 %	<b>PLAFOND DE RESSOURCES APPLICABLE</b> Assuré seul 14 664,38 € Majoration de 50 % par personne à charge 7 332,19 € Ex : assuré marié, sans enfant 21 996,56 € Ex : assuré marié, 1 enfant 29 328,75 € <i>Ce plafond ne s'applique pas lorsque l'indication de la cure est en relation avec une Affection de Longue Durée, un accident du travail, une maladie professionnelle.</i>
<b>FRAIS DE DEPLACEMENT** (volet 3)</b>	Base : tarif SNCF 2 <sup>ème</sup> classe, aller-retour	65 %	100 %	
<b>INDEMNITES JOURNALIERES (arrêt de travail)</b>	Montant des indemnités accordées en cas de maladie	<i>En fonction de l'assuré : la durée maximum, 21 jours de cure + 1 jour aller + 1 jour retour est réduite de 3 jours par application du « délai de carence ».</i>		<b>PLAFOND DE RESSOURCES APPLICABLE</b> Assuré seul 31 068,00 € Majoration de 50 % par personne à charge 15 534,00 € Ex : assuré marié, sans enfant 46 602,00 € Ex : assuré marié, 1 enfant 62 136,00 €

\* Le plafond s'applique aux ressources de toute nature, perçues du 01/01/05 au 31/12/05 par l'assuré, son conjoint et autres ayants droits à charge de l'assuré.

\*\* Peut être étendu à la personne accompagnante si sa présence est nécessaire en raison de l'état de santé ou du jeune âge du curiste.

<sup>(1)</sup> Les personnes relevant du régime d'Alsace-Lorraine, bénéficient d'un taux de prise en charge de 90 %.

<sup>(2)</sup> Toute dépense ou supplément excédant ces tarifs forfaitaires conventionnels restent à la charge du curiste.

## ANNEXE 7 : FORMULE SPRAY D'EAU THERMALE D'AVENE

### Composition :

Eau Thermale d'Avène 100%



### Conditionnement :

Aérosol avec gaz propulseur : azote sous pression

Conditionné en bloc stérile sur le lieu d'émergence de la source



# Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



**LES EAUX THERMALES EN TRAITEMENT ADJUVANT DERMATOLOGIQUE ET DERMOCOSMETOLOGIQUE  
EXEMPLE DE L'EAU THERMALE D'AVÈNE**

**RESUME en français**

Les dermatoses préoccupent par leur récurrence, leur consommation médicamenteuse et influencent considérablement sur la qualité de vie. Des méthodes alternatives de traitement se sont donc développées avec notamment l'utilisation d'eaux thermales. Ce travail étudie leur intérêt en tant que traitement adjuvant dermatologique ou dermo-cosmétologique. L'eau thermale d'Avène, aux propriétés anti-inflammatoires et apaisantes, a été évaluée dans plusieurs situations dermatologiques par des études cliniques randomisées *versus* comparateur. Ses propriétés sont bénéfiques dans la dermatite atopique, le psoriasis, les radiodermatites, en post-laser mais aussi dans de nombreuses autres indications où la peau a besoin d'être apaisée. Les eaux thermales ont donc un réel intérêt et peuvent permettre une diminution de la iatrogénie en diminuant la consommation de médicaments. Enfin, la connaissance des eaux thermales et de leurs propriétés permet au pharmacien d'officine de valoriser son rôle de conseil.

---

**MOTS-CLES :**

dermatoses – eaux thermales – Avène – dermo-cosmétologie – études cliniques – traitement adjuvant

---

**TITRE et RESUME en anglais :**

**NATURAL SPRING WATERS IN DERMATOLOGICAL AND DERMOCOSMETOLOGIC AUXILIARY  
TREATMENT  
EXAMPLE OF THE USE OF AVÈNE NATURAL SPRING WATER**

Dermatosis causes concern because of their recurrence and their drug consumption, together with an important influence on the quality of life. Thus, alternative methods for treatment have been developed, in particular with the use of natural spring waters: this work studies their interest as a dermatological or cosmetic dermatological auxiliary treatment. The anti-inflammatory and soothing properties of Avène natural spring water have been evaluated in various dermatological situations performing randomised *versus* comparative treatment clinical studies. These properties are beneficial in atopic dermatitis, psoriasis, radio-dermatitis, post-laser and also in all other situations where the skin needs to be soothed. Natural spring waters are therefore of real interest and can decrease iatrogenic diseases and drug consumption. Finally, the knowledge of natural spring waters and of their properties gives the pharmacist increased value in his consultative role.

---

**KEY-WORDS:**

dermatosis – natural spring waters – Avène – cosmetic dermatology – clinical studies – auxiliary treatment

---

**DISCIPLINE administrative :** Thèse d'exercice de Pharmacie

---

**DIRECTEUR DE THESE :** GEZE Annabelle