



HAL
open science

De l'usage de l'eau thermale en nébuliseur

Anne Schwenke

► **To cite this version:**

Anne Schwenke. De l'usage de l'eau thermale en nébuliseur. Sciences pharmaceutiques. 2007. hal-01732756

HAL Id: hal-01732756

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732756>

Submitted on 14 Mar 2018

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 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 : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

T/PH/N/2007/58D

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2007



FACULTE DE PHARMACIE

**DE L'USAGE DE L'EAU THERMALE EN
NEBULISEUR**

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 13 juillet 2007
pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Anne SCHWENKE
Née le 24 août 1981 à METZ (57)

Membres du Jury

Président : M. Jean-Claude BLOCK, Professeur

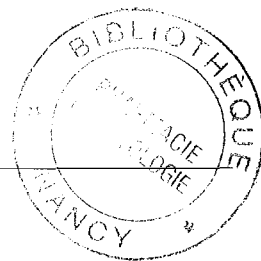
Juges : M. Jean-Louis SCHMUTZ, Chef du service de dermatologie à Nancy et
Professeur universitaire de la faculté de Médecine de Nancy
Mme BENOIT-MORUZZI, Pharmacien d'officine à Moulins-les-Metz



PPN 110 654 990
Rég 189547

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2007



FACULTE DE PHARMACIE

**DE L'USAGE DE L'EAU THERMALE EN
NEBULISEUR**

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 13 juillet 2007
pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Anne SCHWENKE
Née le 24 août 1981 à METZ (57)

Membres du Jury

Président : M. Jean-Claude BLOCK, Professeur

Juges : M. Jean-Louis SCHMUTZ, Chef du service de dermatologie à Nancy et
Professeur universitaire de la faculté de Médecine de Nancy
Mme BENOIT-MORUZZI, Pharmacien d'officine à Moulins-les-Metz

Membres du personnel enseignant 2006/2007

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsables de la Filière industrie

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Isabelle LARTAUD

Responsable de la Filière hôpital

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. LOPPINET Vincent

M. MIRJOLET Marcel

M. MORTIER François

M. PIERFITTE Maurice

M. SCHWARTZBROD Louis

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

M. SIEST Gérard

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Mme FUZELLIER Marie-Claude

Mlle IMBS Marie-Andrée

M. MONAL Jean-Louis

Mme POCHON Marie-France

Mme ROVEL Anne

Mme WELLMAN-ROUSSEAU Marie Monica

PROFESSEURS

M. ASTIER Alain

M. ATKINSON Jeffrey

M. AULAGNER Gilles

M. BAGREL Alain

M. BLOCK Jean-Claude

Mme CAPDEVILLE-ATKINSON Christine

Mme FINANCE Chantal

Mme FRIANT-MICHEL Pascale

Mlle GALTEAU Marie-Madeleine

M. HENRY Max

M. JOUZEAU Jean-Yves

M. LABRUDE Pierre

M. LALLOZ Lucien

Mme LARTAUD Isabelle

Mme LAURAIN-MATTAR Dominique

M. LEROY Pierre

M. MAINCENT Philippe

M. MARSURA Alain

M. MERLIN Jean-Louis

M. NICOLAS Alain

M. REGNOUF de VAINS Jean-Bernard

M. RIHN Bertrand

Mme SCHWARTZBROD Janine

M. SIMON Jean-Michel

M. VIGNERON Claude

Pharmacie clinique

Pharmacologie cardiovasculaire

Pharmacie clinique

Biochimie

Santé publique

Pharmacologie cardiovasculaire

Virologie, immunologie

Mathématiques, physique, audioprothèse

Biochimie clinique

Botanique, mycologie

Bioanalyse du médicament

Physiologie, orthopédie, maintien à domicile

Chimie organique

Pharmacologie

Pharmacognosie

Chimie physique générale

Pharmacie galénique

Chimie thérapeutique

Biologie cellulaire oncologique

Chimie analytique

Chimie thérapeutique

Biochimie

Bactériologie, parasitologie

Economie de la santé, législation pharmaceutique

Hématologie, physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
Mme	BENOIT Emmanuelle	Communication et santé
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	BOURRA Cédric	Physiologie
M.	CATAU Gérald	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, organisation animale
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique, mycologie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Mme	Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
M.	François DUPUIS	Pharmacologie
M.	DUVAL Raphaël	Microbiologie clinique
Mme	FAIVRE Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Informatique, biostatistiques
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mle	MARCHAND Stéphanie	Chimie physique
M.	MEHRI-SOUSSI Faten	Hématologie biologique
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MERLIN Christophe	Microbiologie environnementale et moléculaire
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PERRIN-SARRADO Caroline	Pharmacologie
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	SAPIN Anne	Pharmacie galénique
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	THILLY Nathalie	Santé publique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	ZAIYOU Mohamed	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

M. COCHAUD Christophe Anglais

ASSISTANTS

Mme BEAUD Mariette Biologie cellulaire
Mme BERTHE Marie-Catherine Biochimie
Mme PAVIS Annie Bactériologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



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'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

En tout premier lieu, je tiens à remercier les membres de mon jury :

Monsieur le professeur Jean-Claude Block, pour me faire l'honneur d'être mon Président du Jury et Directeur de Thèse, pour ses conseils dans la rédaction de cet exercice nouveau pour moi, pour sa sympathie, et bien sur pour ses cours sur les eaux thermales qui m'ont donné l'idée de mon sujet de thèse.

Monsieur le Professeur Schmutz, pour avoir pris le temps de me recevoir et de participer à ce jury, malgré ses nombreuses obligations professionnelles.

Madame Benoit-Moruzzi, pour ses enseignements de dermatologie à l'officine si utiles dans ma vie professionnelle, et pour sa participation à mon jury de thèse.

Ensuite, je voudrais remercier mes parents (et beaux-parents !), qui m'ont permis de réaliser les études dont je rêvais depuis mes huit ans : Dame Françoise et Papa m'ont fait découvrir le métier de pharmacien dans ma jeunesse, puis ma mère et Coco m'ont installé dans de douilllets « chez-moi » lors de mes études. Merci de votre présence et de votre soutien constant durant ces sept années.

J'aimerais aussi remercier les pharmaciens qui ont croisé ma route durant mes études :

M^{elle} Mauer, qui m'a accueillie à Boulay dans sa pharmacie dès ma première année ; j'y ai beaucoup appris, et j'ai beaucoup apprécié l'ambiance.

Monsieur et Madame Prunieres, mes chefs actuels : j'apprécie de travailler avec eux depuis trois ans, dans cet endroit où l'on aime le travail bien fait, et mes chaussures de cosmonaute...

Enfin vient le tour de mes amis : mes années fac sont faites surtout de vous, de ces moments innombrables passés sur les bancs de la fac, sur les marches (précieuses) de la fac, au Clou, notre repère enfumé mais confortable. La fac nous a fait nous rencontrer et c'est là son plus grand rôle dans ma vie...

Guillaume (Prunieres, fils !), notre binômialité nous unit pour la vie, car le titre de binôme est aussi pérenne que celui de président ! (Oui, c'est une phrase pompeuse à souhait, rien que pour toi)

Audrey, Michael et Guillaume (Monsieur G., non ménagé) : j'ai passé avec vous des heures et des jours sur les canap's d'Audrey, à chanter faux des trucs ringards, à porter une fausse faluche, et à débattre de choses inutiles... c'était le bon temps !

Marc et Laeti, mon tri-couple ! Vous avez toujours été présents pour moi (et pour beaucoup d'autres) ; vous êtes ma conscience, ma stabilité, mon quotidien. Marc, tu es la plus grande encyclopédie de l'inutile (avec Ben), Pimouss, tu es toute petite, mais sans doute la plus grande pour moi...

Carole, mi Amor, Paris c'est loin... Mais ce qu'on a partagé, ça ne s'oublie pas

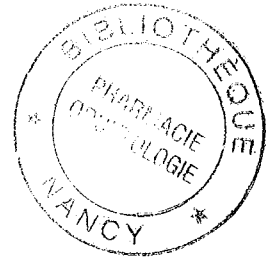
Flo, parce qu'un jour, même qu'on secouera nos bracelets ensemble, en mangeant sur la place Stan' « entre midi » à notre pause...

Ben, merci d'être mon sauveur du monde, en toutes circonstances, thèse, concert, free, niaiseries (barmitzva...), sans bouclette certes, mais bon !

Clément, mon voisin pour la vie, on s'est tout prêté durant quatre ans, mais faut que je te dise : la bicière, c'est compliqué en mode inter ville.

Bon, j'arrive à un stade où je ne pourrai pas dédicacer cette thèse à tous, sous peine de faire des remerciements plus long que ce petit bijou ciselé ; alors je citerai tout ceux (et ce) qui comptent en essayant de n'oublier rien ni personne :

Mon ours (et sa patte), Greg, et son Olivier, mes petits externes en médecine (devenus grands), les sushi, la théière, mes frérots petits et grands (Pierre, sa Mélia, François), mon blog (et tout ceux et ce qu'il a entraîné), em! mon artiste favorite, les mots en -ude (désuétude, Plectrude, mansuétude), mes copines de naguère (Claire, Marie-Laure et Oriane, lointaines mais proches à jamais), Pascalito-calimero, le Clou et ses quelques vices, Savy (ma Cathoche!), mon groupe de TP (quoi, le groupe 4 est bruyant mais néanmoins sympathique ?), Fabrice et ses délices, le trombi où l'on cherche la Ferrari, les punchs où l'on squatte la machine à café, les couloirs de la fac où l'on zone, les faux-i-pod-qui-crâment, l'assoc' où l'on boit des cafés (et des pots où l'on perd des gens), les pendules improvisés, les repas du pimouss', les objets électroménagers inutiles, le deltaplane, mon p'tit collègue inventeur fou, les LDP, le fromage (oui, vous remarquerez que le fromage est cité très loin dans cette liste de remerciements, mais cette liste n'est aucunement un classement !!) et tout un tas d'autres choses encore qui ont fait et feront encore ma vie... (Liste non exhaustive)

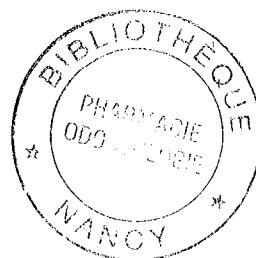


Sommaire

1. Introduction.....	4
2. Présentation des stations et des trois eaux thermales : Avène, La Roche-Posay, et Uriage.....	5
2.1. L'eau thermique d'Avène	5
2.1.1. La station thermique.....	5
2.1.2. Caractéristiques de l'eau thermique d'Avène.....	7
2.2. L'eau thermique de la Roche-Posay	9
2.2.1. La station thermique.....	9
2.2.2. Caractéristiques de l'eau de La Roche-Posay	9
2.3. L'eau thermique d'Uriage	10
2.3.1. La station thermique.....	10
2.3.2. Caractéristiques de l'eau thermique d'Uriage.....	10
3. Les propriétés des eaux thermales d'Avène, La Roche-Posay, et Uriage	11
3.1. Effets anti-oxydants des eaux thermales	11
3.1.1. les effets anti-oxydants de l'eau d'Avène	12
3.1.2. Les effets antioxydants de l'eau de la Roche-Posay	13
3.1.3. Les effets anti-oxydants de l'eau d'Uriage	15
3.1.4. Récapitulatif des effets anti-oxydants des eaux de Avène, La Roche-Posay et de Uriage.....	16
3.2. Effets anti-inflammatoires des eaux thermales	16
3.2.1. Effet anti-inflammatoire de l'eau d'Avène	16
3.2.2. Effets anti-inflammatoires de l'eau de La Roche-Posay	21
3.2.3. Effet anti-inflammatoire de l'eau d'Uriage.....	24
3.2.4. Récapitulatif des effets anti-inflammatoires des eaux thermales d'Avène de La Roche-Posay et de Uriage	25
3.3. Effets des eaux thermales sur la réaction allergique cutanée.....	26
3.3.1. Effets de l'eau d'Avène sur la réaction allergique	26
3.3.2. Effets de l'eau de La Roche-Posay sur les cellules de Langerhans.....	28
3.3.3. Effets de l'eau d'Uriage sur la réaction allergique.....	29
3.3.4. Récapitulatif des effets sur la réaction allergique des eaux d'Avène, de La Roche-Posay et de Uriage	32
3.4. Conclusion de ces différentes études.....	32

4.	<i>Les nébuliseurs d'eau thermale</i>	33
4.1.	L'aérosol	33
4.1.1.	Définition de l'aérosol donnée par le Codex.....	33
4.1.2.	Définition de l'aérosol donnée par l'AFNOR (Agence Française de Normalisation).....	34
4.1.3.	Définition de l'aérosol donnée par la pharmacopée	34
4.2.	Le nébuliseur	35
4.2.1.	Le gaz propulseur.....	36
4.2.2.	Les matériaux utilisés pour le boîtier	36
4.2.3.	Le boîtier.....	37
4.2.4.	Les valves	39
4.2.5.	La mise en conditionnement de l'eau thermale.....	40
4.2.6.	La réglementation régissant le nébuliseur d'eau thermale	41
4.3.	Utilisation pratique du nébuliseur	44
4.3.1.	Intérêt potentiel des eaux thermales en nébuliseur.....	45
4.3.2.	Comparaison des indications des nébuliseurs pour les eaux d'Avène, de La Roche-Posay et d'Uriage46	
4.3.3.	Sensations perçues à l'utilisation des eaux d'Avène, de La Roche-Posay et d'Uriage sous leur forme nébuliseur.....	49
4.4.	les concurrents des nébuliseurs d'eau thermale sur le marché	50
4.4.1.	Les nébuliseurs d'eau minérale.....	50
4.4.2.	Les nébuliseurs d'eau non minérale.....	51
4.4.3.	Les nébuliseurs d'eau enrichie	51
4.4.4.	Les nébuliseurs d'eau de mer.....	51
4.5.	Le nébuliseur d'eau thermale en pharmacie	52
5.	<i>Conclusion</i>	53
6.	<i>Annexes</i>	54
6.1.	Généralités sur les eaux thermales	54
6.1.1.	Le thermalisme d'hier et d'aujourd'hui	54
6.2.	Définition d'une eau thermale	58
6.2.1.	Etymologie.....	58
6.2.2.	Définitions des eaux thermales	58
6.3.	Législation régissant les eaux thermales	60
6.3.1.	Obligations.....	60
6.3.2.	Autorisations nécessaires à l'exploitation d'une eau thermale.....	60

6.4.	Composition des eaux thermales.....	62
6.4.1.	La formation des eaux thermales	62
6.4.2.	Caractérisation des eaux thermales	62
6.4.3.	Récapitulatif des différentes classifications des eaux minérales naturelles.....	65
6.5.	Utilisation des eaux thermales en dermatologie	66
6.5.1.	Utilisation de l'eau thermale en tant qu'excipient.....	67
6.5.2.	Utilisation de l'eau thermale en tant que principe actif.....	67
6.5.3.	Composition des produits dermo-cosmétiques à base d'eau thermale	68
6.5.4.	Problèmes posés par la teneur en électrolytes des eaux thermales.....	68
7.	<i>Glossaire</i>.....	69
8.	<i>Table des tableaux</i>.....	70
9.	<i>Table des figures</i>	71
10.	<i>Bibliographie</i>.....	73





1. Introduction

Aujourd'hui en pharmacie sont commercialisées des eaux minérales naturelles sous forme de nébuliseurs, ainsi que des produits cosmétiques à base de ces eaux. Forts des résultats intéressants obtenus par des traitements au cours de cures dermatologiques, et de la renommée ancienne du thermalisme (cf. annexe 6.1), quelques groupes pharmaceutiques ont décidé d'exploiter les bienfaits supposés des eaux minérales naturelles dans des produits cosmétiques : des crèmes de soins spécifiques pour peaux hypersensibles, ou des agents lavants doux sont proposés, avec dans leur composition, de l'eau thermale conférant des effets positifs supplémentaires aux produits. De plus, il est possible d'utiliser « à domicile », par l'intermédiaire des nébuliseurs, une eau minérale naturelle de composition ionique identique à l'eau de la source elle-même.

Différentes définitions des eaux minérales naturelles ont été proposées (cf. annexe 6.2), mais la définition légale est énoncée par le Code de la Santé Publique¹ : « les eaux minérales naturelles sont des eaux possédant un ensemble de caractéristiques de nature à leur apporter des propriétés favorables à la santé. Elles se distinguent des autres eaux destinées à la consommation humaine, d'une part, par leur teneur en minéraux, oligo-éléments, ou autres constituants conférant certains effets, et d'autre part, par leur pureté originelle. L'une et l'autre caractéristiques sont conservées intactes, en raison de l'origine souterraine de cette eau, qui a été tenue à l'abri de toute pollution. Les eaux minérales naturelles proviennent de nappes ou de gisements souterrains, exploités à partir d'une ou plusieurs émergences naturelles ou forées. Elles témoignent, dans le cas de fluctuations naturelles connues, d'une stabilité de leurs caractéristiques essentielles, notamment de composition et de température à l'émergence, qui n'est pas affectée par le débit de l'eau prélevée ».

En résumé, une eau minérale naturelle est caractérisée par :

- une origine profonde, garantissant sa pureté
- des caractéristiques physico-chimiques déterminées et stables
- des effets pharmacologiques la différenciant des autres eaux.

L'effet «santé» des eaux minérales naturelles a surtout été étudié dans le contexte des cures thermales, et même si les industriels qualifient les nébuliseurs d'eaux minérales naturelles de «thermalisme à domicile», l'effet dermatologique n'est pas clairement démontré. L'effet confort est sans doute ce qui est attendu en premier par l'utilisateur, procurant un rafraîchissement, avec un produit naturel, sans risque d'allergie. Cependant, l'utilisation du nébuliseur pourrait être optimisée en fonction des propriétés mises en avant dans les publications.

Aussi, dans ce mémoire, à partir de trois sources d'eaux minérales naturelles (Avène, La Roche-Posay, et Uriage), utilisées en cure thermale à visée dermatologique (puisqu'elle font parties des treize stations thermales françaises agréées par la sécurité sociale à prodiguer des soins dermatologiques – cf. annexe 6.1.3), nous avons d'une part analysé les propriétés des eaux minérales naturelles, et d'autre part présenté les nébuliseurs d'eaux minérales naturelles (nommés nébuliseurs d'eau thermale dans le langage courant), et leur usage.

2. Présentation des stations et des trois eaux thermales : Avène, La Roche-Posay, et Uriage

Il existe en France 1200 sources d'eau thermale, exploitées sur 105 stations thermales. Chaque eau a un profil minéral qui lui est propre, et les propriétés thérapeutiques annoncées sont nombreuses.

Parmi les différentes stations thermales, seules treize d'entre elles ont l'agrément pour dispenser des soins dermatologiques : Avène, La Roche-Posay et Uriage en font partie, et ont la possibilité à ce titre de proposer des produits cosmétiques à visée dermatologique, dont le nébuliseur. Reconnues toutes trois d'intérêt public, et approuvées en leur temps par l'académie de médecine, ces eaux ont été soumises à des études, afin de confirmer les effets thérapeutiques observés en cure thermale depuis plusieurs siècles, et de déterminer quels sont les composants dans l'eau qui entraînent des effets pharmacologiques. Enfin, elles possèdent des caractéristiques physico-chimiques différentes, leur conférant des propriétés particulières. Les eaux thermales d'Avène, de La Roche-Posay, et d'Uriage seront donc les trois eaux étudiées dans ce mémoire, de par leur aspect dermatologique, le nombre important d'études réalisées, et leurs différences au niveau de leur composition. La première partie détaillera les stations elles-mêmes, et les caractéristiques physico-chimiques de chaque eau.

2.1. L'eau thermale d'Avène

2.1.1. La station thermale

Avène se situe dans la Région Languedoc Roussillon, à proximité de la Montagne Noire, au nord de l'Hérault (Fig. 1), profitant d'un climat tempéré de par son altitude, et protégée des vents grâce aux montagnes qui la surplombent.

L'eau d'Avène, comme la grande majorité des eaux thermales, trouve son origine dans les eaux de pluie qui s'infiltrent dans des terrains perméables, lessivant sur leur passage des roches différentes : la nature des sols traversés donne à l'eau une composition chimique particulière. C'est en passant à travers les roches gréso-carbonatées de la Montagne Noire que l'eau d'Avène acquière sa composition.

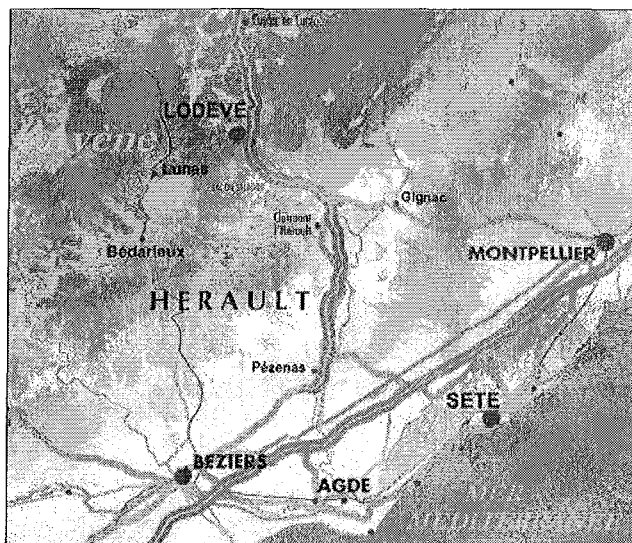


Figure 1 : Localisation de la station d'Avène²

Le trajet de l'eau d'Avène à travers les roches est décrit par les laboratoires Pierre Fabre, dans «Effets biologiques et cliniques de l'eau d'Avène»³ : dans le cas de l'eau d'Avène, les eaux de pluie s'infiltrent jusqu'à des massifs cristallins. La remontée vers la surface se fait par un circuit à deux branches (Fig. 2) : une branche descendante, formée d'un réseau de fissures est empruntée par les eaux superficielles, qui se réchauffent en profondeur ; une branche ascendante qui laisse remonter les eaux dans la faille des bains d'Avène. La remontée de l'eau est favorisée, non seulement par la pression hydrostatique créée par la différence d'altitude entre la zone d'alimentation et le griffon, mais aussi par la différence de température entre les eaux froides descendantes et les eaux chaudes remontantes.

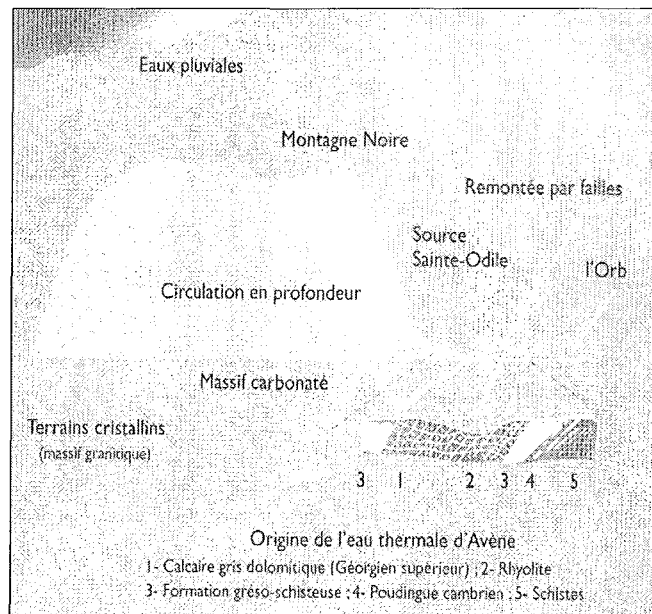


Figure 2 : Origine de l'eau thermale d'Avène³

L'eau jaillit notamment au niveau de la source de Sainte-Odile, source la plus exploitée par la station thermale d'Avène : en effet, elle est caractérisée par un débit important (1140 litres par minute), et une température de 25,6°C, attestant son origine profonde.

L'eau thermale d'Avène fut exploitée à partir du dix-huitième siècle. La légende raconte qu'un seigneur, Pons Rosset de Rocozels, isola son cheval favori, atteint d'une maladie de peau, dans un champ. Lorsqu'il revint voir ledit cheval, celui-ci était guéri! L'eau dans laquelle le cheval s'était roulé et désaltéré, était celle de la source Sainte-Odile. C'est ainsi qu'on aurait pris connaissance des vertus thérapeutiques de l'eau d'Avène.

En 1743 fut inauguré l'établissement thermal d'Avène, dont la vocation première était le traitement des affections cutanées. En 1874, l'académie de médecine valide les propriétés thérapeutiques de l'eau d'Avène (Neuzil *et al.*³), et la station est déclarée d'intérêt public. En 1975, Pierre Fabre rachète la station thermale, permettant alors la rénovation des infrastructures, de nouvelles recherches sur l'activité de l'eau, ainsi que la construction d'une usine de fabrication de produits cosmétologiques, utilisant l'eau thermale d'Avène à la sortie de la source.

La station thermale, située à Avène même, accueillait en 2004 environ 2500 patients (Dermaweb⁴), adultes et enfants, pour des affections dermatologiques (Fig. 3), telles que dermatite atopique, psoriasis, eczéma...

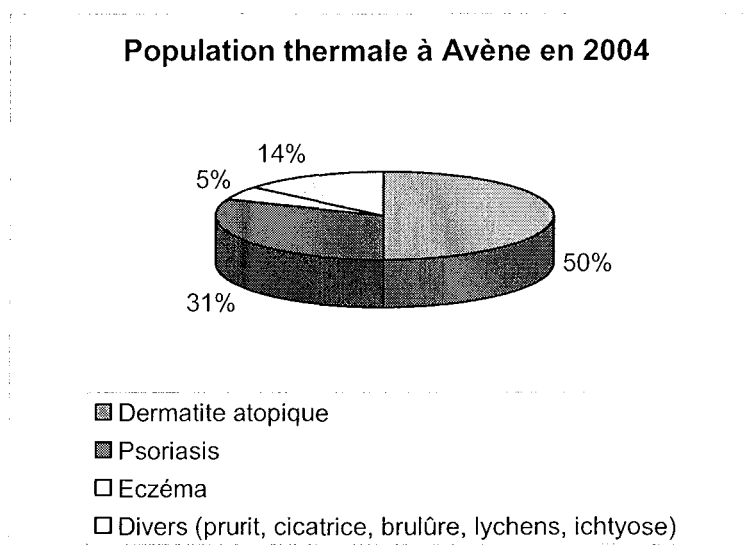


Figure 3 : Population thermale à Avène en 2004⁴

Bains, douches, pulvérisations et boisson sont les soins de base dispensés à la station. A ceux-ci s'ajoutent des soins complémentaires : douches filiformes (douches à pression variables selon la fragilité des zones traitées), compresses humides, massages sous l'eau, pulvérisations faciales... Enfin, les soins spécifiques comprennent enveloppement, hydrohéliothérapie, massages émollients et hydratants.

2.1.2. Caractéristiques de l'eau thermale d'Avène

Le Laboratoire National de la Santé mesure à la source les caractéristiques physico-chimiques des eaux thermales, pour vérifier leur stabilité. Le tableau 1 résume les différentes caractéristiques des eaux d'Avène, de La Roche-Posay, et d'Uriage.

L'eau de la source Sainte-Odile est une eau de type bicarbonatée calcique et magnésienne (les différentes classifications des eaux thermales sont détaillées en annexe 6.4.2). De par son résidu sec de 207 mg/L, cette eau fait partie des eaux faiblement minéralisées. Enfin, sa température de 25.6 °C en fait une eau tiède.

L'eau d'Avène se distingue de ses concurrentes par sa faible minéralité (une forte minéralité entraîne un inconfort⁵⁹ à l'application cutanée), et l'équilibre entre les différents cations, et les différents anions

Tableau 1 : Caractéristiques physico-chimiques des eaux d'Avène³, La Roche-Posay⁵ et Uriage⁶

	Avène	La Roche-Posay	Uriage
Température en °C à l'émergence	25,6	13	27
pH	7,5	7,0	6,77
Conductivité à 20°C (µS/cm)	343,1	700	11 000
Alcalinité (ml N/10)	37,2	63,4	
Silice (mg/l)	14	31,6	42
CO ₂ libre (mg/l)	46	51	
Carbone organique total (mg/l)	-	1,6	-
Résidu sec à 180°C (mg/l)	207	595	11 000
Résidu sulfaté (mg/l)	285	620	80
Anions (en mg/l)			
Bicarbonates	226,7	387	402
Sulfates	13,1	56,1	2862
Chlorures	5,4	26,2	3500
Nitrates	1,4	1,6	< 100
Nitrites	Non détecté	Non détecté	0,03
Fluorures	0,1	0,2	-
Bromures	0,3	0,3	-
Silicates	-	-	42
Sulfures	-	-	6
Phosphates	0,3	Non détecté	-
Cations (en mg/L)			
Calcium	42,7	149	600
Magnésium	21,2	4,4	125
Potassium	0,8	1,9	45,5
Sodium	4,8	8,3	2360
Lithium	Non détecté	Non détecté	2,1
Fer	Non détecté	Non détecté	0,015
Manganèse	Non détecté	0,003	0,154
Strontium	0,1	0,3	-
Ammonium	-	Non détecté	-
Oligo-éléments (en µg/l)			
Sélénium	Non détecté	53	-
Cuivre	Non détecté	Non détecté	75
Zinc	20	Non détecté	160
Bore	220	-	-
Cadmium	2	-	-
Chrome	Non détecté	-	-
Plomb	Non détecté	-	-
Soufre colloïdal	-	-	80 000

2.2. L'eau thermale de la Roche-Posay

2.2.1. La station thermale

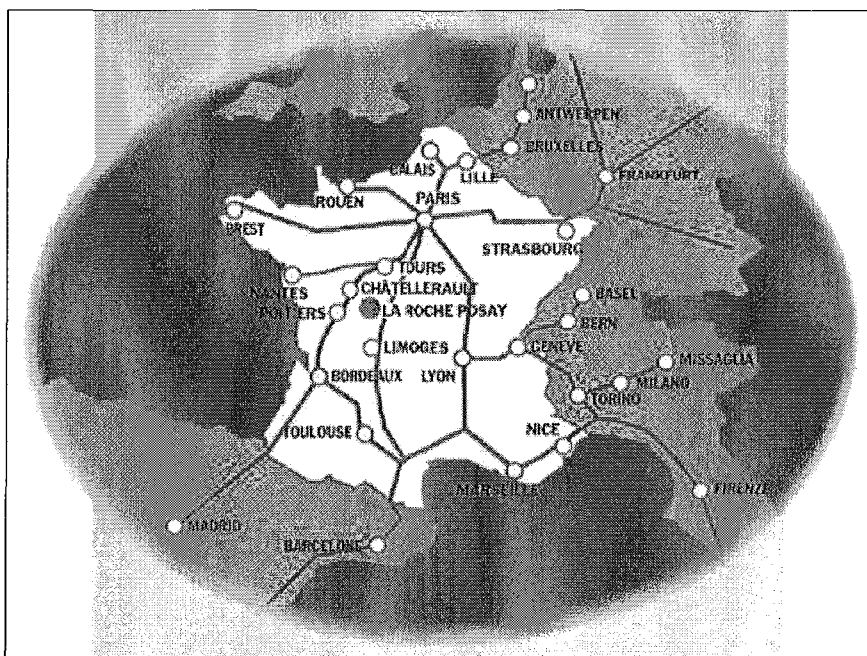


Figure 4 : Localisation de la station thermale de La Roche-Posay⁵

La Roche-Posay se situe dans la Vienne, aux confins du Berry, de la Touraine et du Poitou. L'eau acquiert sa composition particulière en passant à travers les sables et les argiles sélénées de Brenne, ainsi qu'à travers les assises crayeuses du Turonien, et jaillit au niveau de sept sources, dont la source Mélusine (la plus importante) est puisée à 80 mètres de profondeur.

L'eau thermale est exploitée dès 1617 (Laboratoires La Roche-Posay⁵), et obtient une réputation telle que le médecin d'Henry IV fut dépêché sur place pour l'étudier. Elle est dite d'utilité publique depuis 1869, et reconnue par l'Académie de Médecine en 1913.

La station thermale accueille en exclusivité des gens souffrant de pathologies dermatologiques (eczéma, psoriasis, rosacées, brûlures importantes, couperose, dermite séborrhéiques...). La Roche-Posay a de plus, instauré des cures pour les enfants, seuls ou accompagnés de leurs parents.

2.2.2. Caractéristiques de l'eau de La Roche-Posay

L'eau de La Roche-Posay est définie comme une eau bicarbonatée calcique (Tableau 1). Elle est considérée comme étant faiblement minéralisée. Elle contient notamment trois oligo-éléments jouant un rôle au niveau cutané (Laboratoires La Roche-Posay⁵) : le cuivre, le sélénium, et le zinc.

Par rapport aux autres eaux, l'eau de La Roche-Posay est la seule eau sélénée, lui conférant notamment des propriétés anti-oxydantes. Sa température d'émergence est plus basse que les autres (13°C), et elle contient une grande quantité de résidus sulfatés.

2.3. L'eau thermale d'Uriage

2.3.1. La station thermale

Uriage les Bains se situe dans l'Isère, dans la vallée de Vaulnaveys, au pied de la chaîne de Belledonne, soit à 12 kilomètres de Grenoble. Le climat y est tempéré, grâce au massif forestier qui l'entoure. L'eau d'Uriage effectue un trajet de plus de 75 ans, à 500 mètres de profondeur, en lessivant les terrains lagunaires du Trias. Elle est captée à 80 mètres de profondeur, à l'abri de l'air (Morana⁶).

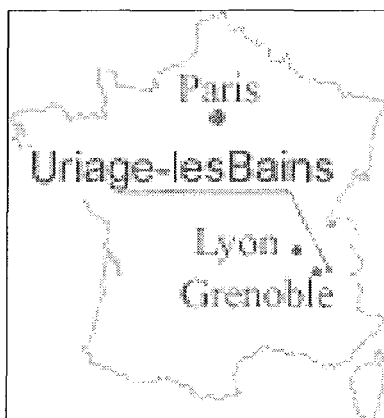


Figure 5 : Localisation de la station d'Uriage²

Des vestiges de bains Romains attestent l'utilisation de l'eau thermale d'Uriage depuis l'antiquité. C'est en 1820 qu'est créé un véritable établissement thermal : la station thermale dépend de Saint-martin-d'Uriage, la ville la plus proche. En 1838, une thèse «Maladies de peau soignées par l'eau thermale d'Uriage» est réalisée par Jules Vulfranc Gerdy, interne des hôpitaux de Paris, montrant des vertus thérapeutiques à l'eau d'Uriage. En 1877, l'autorisation d'exploitation de la source est accordée. Cent ans plus tard, la station se dote d'un hôpital thermal (un hôpital thermal, selon Delomenie *et al.*⁷) qui peut être à la fois un hôpital au sein duquel on dispense des soins thermaux, ou simplement un centre d'hébergement à proximité d'un centre thermal), puis en 1990 d'un centre d'hydrothérapie (centre où l'on utilise l'eau, que ce soit par voie interne ou externe, à des fins thérapeutiques⁷).

Les indications des cures sont diverses : rhumatologie, oto-rhino-laryngologie, affections des voies respiratoires, stomatologie, dermatologie. La station accueillait en 2002 près de 8000 curistes⁸.

2.3.2. Caractéristiques de l'eau thermale d'Uriage

L'eau d'Uriage est une eau très fortement minéralisée (11g/l), ce qui la différencie nettement de la plupart des eaux thermales (Tableau 1). Elle est d'autre part chlorurée, sodique, sulfatée. La présence de soufre colloïdal en grande quantité (80 mg/L), lui confère une odeur désagréable. Sa température à l'émergence de 27°C, en fait une eau tiède.

3. Les propriétés des eaux thermales d'Avène, La Roche-Posay, et Uriage

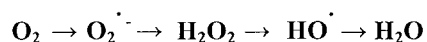
Les trois eaux thermales que nous étudions ont différentes propriétés observées au cours des cures thermales pratiquées depuis plusieurs siècles. Ces propriétés ont été confirmées par de nombreuses études réalisées en cure, *in vitro* sur des fragments de peau, ou encore *in vivo*.

Les effets anti-oxydants des eaux thermales ont été démontrés par des essais prouvant une inhibition de la dégradation cellulaire, un retard d'apparition de tumeurs, ainsi qu'une augmentation du travail des enzymes anti-radicalaires. Au niveau de l'inflammation cutanée, les eaux thermales ont engendré une diminution des signes inflammatoires généraux, ainsi que des cytokines inflammatoires, que ce soit dans le cadre de pathologies cutanées (héliodermie, psoriasis...), ou en provoquant une inflammation par des moyens chimiques. Enfin, les effets sur la réaction allergique ont été mis en évidence par une inhibition de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles, une inhibition de la dégranulation des mastocytes, ou encore une baisse de la libération d'histamine.

Les aspects anti-oxydants, anti-inflammatoires et les propriétés inhibitrices sur l'allergie de chaque eau thermale seront développés dans les chapitres suivants.

3.1. Effets anti-oxydants des eaux thermales

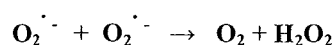
Comme le rappellent Neuzil *et al.*³, les radicaux libres sont générés au cours du métabolisme oxydatif normal au sein de la chaîne respiratoire mitochondriale : ce sont des molécules ou des atomes possédant un électron libre sur leur orbite externe qui, de ce fait, sont moins stables et très réactifs. Les principaux radicaux libres sont dérivés de l'oxygène moléculaire ; il s'agit notamment de l'anion superoxyde $O_2^{\cdot -}$, et du radical hydroxyle HO^{\cdot} (formé à partir du superoxyde et du peroxyde d'hydrogène) :



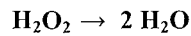
Les radicaux libres interviennent au cours de certains processus physiologiques, tels que la cascade arachidonique (réactions en chaîne provoquées lors de la réaction inflammatoire de l'organisme), et sont générés en faible quantité au cours du métabolisme oxydatif normal : ils sont alors neutralisés par les systèmes de défense de l'organisme.

Cependant, ils peuvent être produits en plus grande quantité lors d'agressions externes, physiques ou chimiques. La production de radicaux libres dépasse alors les possibilités de neutralisation par les systèmes anti-radicalaires et induit des réactions en chaîne, susceptibles de désorganiser, voire détruire des constituants cellulaires essentiels.

Les systèmes de protection contre les radicaux libres de la cellule sont nombreux : il existe notamment des enzymes, faisant appel aux oligo-éléments. Ainsi, Moysan *et al.*¹¹ décrivent que la superoxyde dismutase (SOD), associée au cuivre et au zinc, ou bien au manganèse, transforme le superoxyde en peroxyde d'hydrogène :



Ensuite, c'est une autre enzyme, la glutathion peroxydase (GPX), associée au sélénium, qui transforme le peroxyde d'hydrogène en eau :



Les eaux thermales semblent posséder des propriétés anti-oxydantes, et des oligo-éléments, tels que le sélénium ou le zinc qui pourraient jouer un rôle dans cet effet. Ces aspects sont analysés dans les trois chapitres suivants.

3.1.1. les effets anti-oxydants de l'eau d'Avène

Plusieurs essais, réalisés *in vitro* par Charveron *et al.*⁹ montrent l'effet anti-oxydant de l'eau d'Avène.

Dans une première expérience, des radicaux libres ont été générés chimiquement (que ce soit le radical hydroxyle généré par la réaction de Fenton, l'anion superoxyde, ou encore la phéomélanine, pigment naturel qui contient un radical libre dans sa structure de base), dans des milieux enrichis ou non en eau thermale d'Avène. Les radicaux produits ont été détectés par résonance paramagnétique électronique.

Le signal para-électro-magnétique mesuré est significativement plus faible en présence de l'eau thermale d'Avène, montrant soit une diminution la production de radical libre en présence d'eau d'Avène, soit une neutralisation immédiate des radicaux libres produits.

Dans cette étude⁹, un autre essai a été réalisé pour montrer un effet anti-oxydant de l'eau thermale d'Avène, en utilisant des cultures de kératinocytes humains, soumis à l'action de la trypsine, ou des UV-A (reproduisant l'action du soleil sur la peau). L'ADN libéré des noyaux lésé est mis en évidence par une séparation électrophorétique, suivie d'une coloration fluorescente : les taches bien rondes représentent un noyau intact, et les «comètes» montrent un noyau lésé, avec des débris d'ADN hors du noyau (Fig.6).

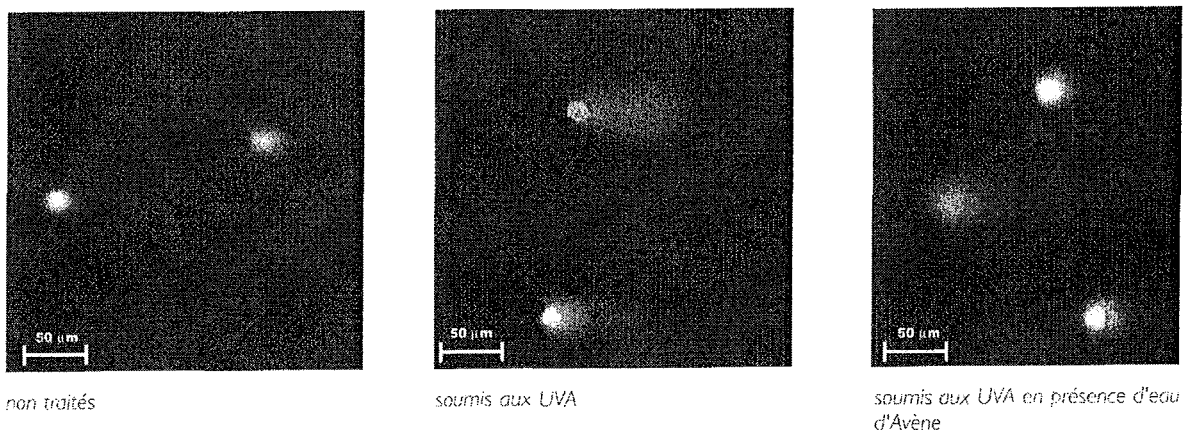


Figure 6 : Test de la comète sur des noyaux d'ADN dans différents milieux⁹

Un milieu ne contenant pas d'eau d'Avène montre plus de 35% de dégradation d'ADN lors d'une exposition aux UV-A, alors qu'un milieu composé d'eau d'Avène montre environ 10% de dégradation d'ADN.

Charveron *et al.*⁹ mettent en évidence un effet anti-oxydant de l'eau d'Avène. Cependant, aucune étude n'a pour l'instant identifié le composant lui conférant cet effet anti-radicalaire.

3.1.2. Les effets antioxydants de l'eau de la Roche-Posay

3.1.2.1. Etude in vitro de l'effet du stress oxydant sur des fibroblastes humains

Le sélénium est reconnu comme un oligo-élément, dont l'activité est liée à des enzymes qui sont dites séléno-dépendantes (Moysan *et al.*¹¹). Parmi elles, la glutathion-peroxydase (GPX), est une enzyme tétramérique contenant cinq molécules de sélénium : elle joue un rôle protecteur vis-à-vis du mécanisme de stress oxydatif, en neutralisant les radicaux libres et les peroxydes organiques toxiques de la cellule.

De nombreuses expériences ont montré que l'addition de sélénium dans le régime alimentaire ou dans l'eau de boisson peut inhiber la carcinogenèse induite par les radicaux libres dans la peau et le foie (Baldwins *et al.*¹² et Shamberger et al. cités par Cadi *et al.*¹³).

Deux études (Richard *et al.*¹⁰ et Moysan *et al.*¹¹) ont abordé l'effet anti-oxydant de l'eau de La Roche-Posay. Les travaux ont été réalisés avec des fibroblastes humains issus de biopsies cutanées, placés dans un milieu enrichi en sélénium, ou bien dans de l'eau de la Roche-Posay.

Un stress oxydatif a été créé, par des UVA, des UVB, ou bien par un ajout de peroxyde d'hydrogène (Tab. 2). Les résultats ont montré une meilleure survie des fibroblastes en présence d'eau de La Roche-Posay, quel que soit le stress provoqué.

Tableau 2 : Pourcentage de fibroblastes survivants après un stress oxydatif¹⁰⁻¹¹

	Pourcentage de fibroblastes survivants après exposition aux UV-A ¹¹	Pourcentage de fibroblastes survivants après exposition aux UV-B ¹⁰	Pourcentage de fibroblastes survivants après exposition au peroxyde d'hydrogène ¹⁰
Milieu témoin	24 ± 6	53 ± 1	82 ± 1
Milieu témoin + eau de la Roche-Posay	81 ± 8 p < 0,05	59 ± 1	78 ± 1
Milieu témoin + sélénium	69 ± 8 p < 0,05	75 ± 4	86 ± 2

En comparant un milieu enrichi en sélénium, avec un milieu non enrichi, Moysan *et al.*¹¹ ont constaté que la présence de sélénium augmente l'activité de la GPX : cependant, en présence d'eau de La Roche-Posay, l'activité de la GPX semble moins importante qu'en présence d'un milieu enrichi en sélénium. D'autre part, d'autres enzymes, telles que la SOD ont une activité augmentée dans le milieu contenant de l'eau de La Roche-Posay, sans doute par la présence importante de zinc.

En conclusion, ces chercheurs (Richard *et al.*¹⁰ et Moysan *et al.*¹¹) considèrent que l'eau de La Roche-Posay a une activité anti-oxydante du fait de sa richesse en sélénium, mais sans doute aussi par la présence d'autres oligo-éléments tels que le zinc, lui aussi co-facteur du mécanisme de détoxification radicalaire.

3.1.2.2. Etude *in vivo* de l'effet anti-oxydant de l'eau de La Roche-Posay sur la peau

Baldwins *et al.*¹² ont montré que le sélénium ingéré (par l'alimentation ou en apport direct) avait des effets inhibiteurs sur la carcinogenèse ; Cadi *et al.*¹³, par des essais *in vivo* sur des souris « hairless », ont quand à eux recherché l'effet anti-oxydant de l'eau de La Roche-Posay en application percutanée.

Un groupe est constitué de souris non irradiées, qui sont, soit non traitées (Ia), soit traitées par une eau déminéralisée (IIa), soit traitées par l'eau de La Roche-Posay (IIIa); le deuxième groupe est formé de souris irradiées non traitées (Ib), traitées par une eau déminéralisée (IIb), ou par l'eau de La Roche-Posay (IIIb).

Dans le groupe des souris non irradiées (groupe a), aucune tumeur n'apparaît. Dans le groupe des souris irradiées (groupe b), l'incidence et la nature histologique des tumeurs sont identiques, mais le temps d'apparition des tumeurs diffère (Tab.3) :

Tableau 3 : Temps de latence en semaine de l'apparition des tumeurs en fonction du traitement cutané utilisé¹²

	Temps au bout duquel apparaît la première tumeur	Temps au bout duquel 50% des animaux sont touchés	Temps au bout duquel 100% des animaux sont touchés
Ib (n=15)	12	16	22
IIb (n=15)	12	16	22
IIIb (n=16)	15	22	26

Les souris traitées par l'eau de La Roche-Posay sont touchées plus tardivement par la tumeur : l'ensemble des souris est touché au bout de 26 semaines, contre 22 semaines pour les autres groupes (qu'ils soient non traités, ou traités avec l'eau déminéralisée). L'eau de La Roche-Posay n'empêche pas la formation de tumeur, mais retarderait l'apparition de celle-ci.

Au cours de cette étude, la peroxydation lipidique est évaluée en mesurant le malondialdéhyde (MDA, produit final de la peroxydation des acides gras insaturés par les radicaux libres oxygénés- Cadi *et al.*¹⁴) : le groupe irradié et traité par l'eau de La Roche-Posay a une peroxydation faible (Fig. 7), que ce soit avant ou après les irradiations. En revanche, les souris non traitées et non irradiées, ne serait-ce que par leur vieillissement, voient leur peroxydation lipidique augmenter.

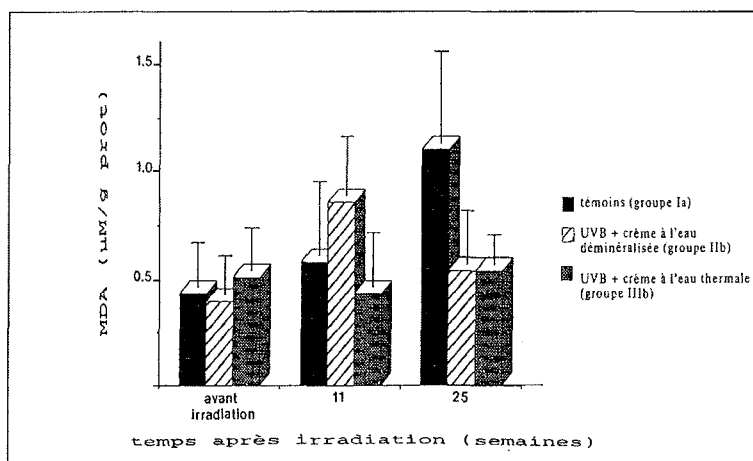


Figure 7 : Effet de l'eau de La Roche-Posay sur la peroxydation lipidique¹³

L'eau de la Roche-Posay a un grand rôle à jouer en limitant la désorganisation cellulaire. De plus, ces études soulèvent le fait que, outre ses capacités anti-oxydantes reconnues en association avec la GPX, le sélénium aurait aussi un rôle dans la protection vis-à-vis de la carcinogénèse.

3.1.3. Les effets anti-oxydants de l'eau d'Uriage

Des essais *in vitro* ont été réalisés sur l'eau d'Uriage, par Favier¹⁵, afin de montrer un effet anti-oxydant, et une protection de l'eau vis-à-vis d'un stress.

Cette étude a été réalisée sur des fibroblastes cutanés humains, placés dans un milieu contenant soit de l'eau distillée, soit de l'eau d'Uriage. Les mesures sont effectuées après une incubation de 48 heures.

Après 48 heures, l'activité de la superoxyde dismutase est beaucoup plus importante dans le milieu contenant l'eau distillée : les radicaux libres à piéger seraient donc plus nombreux dans ce milieu que dans le milieu contenant l'eau d'Uriage, et l'oxydation est moindre dans le milieu contenant l'eau d'Uriage

La mesure de la peroxydation lipidique des fibroblastes, par la mesure du MDA¹⁴ après 48h, montre qu'il y a moins de peroxydation des fibroblastes mis en contact avec l'eau d'Uriage.

Par ces essais, Favier¹⁵ conclut que, *in vitro*, des cellules placées dans l'eau d'Uriage subissent moins les effets de l'oxydation que des cellules placées dans de l'eau distillée. Il attribue cette propriété au manganèse présent dans l'eau d'Uriage, élément cofacteur de la superoxyde dismutase.

3.1.4. Récapitulatif des effets anti-oxydants des eaux de Avène, La Roche-Posay et de Uriage

Tableau 4 : Récapitulatif des effets anti-oxydants des eaux d'Avène, de La Roche-Posay et de Uriage

	Avène	La Roche-Posay	Uriage	Référence
Diminution de la peroxydation lipidique	Non défini	+	+	13/15
Augmentation de l'activité de la SOD	Non défini	+	+	10/15
Retard d'apparition d'une tumeur induite	Non défini	+	Non défini	13
Diminution de l'activité de la GPX	Non défini	+	Non défini	10
Diminution de la dégradation de l'ADN	+	Non défini	Non défini	9
Diminution de la détection de radicaux libres par RPE	+	Non défini	Non défini	9

Toutes ces études confirment que les trois eaux thermales ont une activité anti-radicalaire. Il aurait néanmoins été intéressant de faire une étude comparant les différents effets anti-oxydants, afin de voir si l'une des eaux avait un pouvoir anti-oxydant plus important que les autres.

On constate de plus que le mécanisme d'action des eaux d'Avène et d'Uriage sur les réactions oxydatives n'a pas été démontré et que seule l'eau de La Roche-Posay présente une activité anti-oxydante dont l'origine est connue : la présence de sélénium semble être le point clé de l'activité de l'eau de La Roche-Posay.

En conclusion, les effets anti-oxydants des eaux thermales peuvent être appliqués dans toutes les pathologies cutanées, afin de protéger du vieillissement et de la dégradation cellulaire. Il restera à déterminer quelles sont les conditions optimales d'application afin d'engendrer le meilleur effet...

3.2. Effets anti-inflammatoires des eaux thermales

3.2.1. Effet anti-inflammatoire de l'eau d'Avène

L'inflammation est un ensemble complexe de réactions cellulaires et humorales qui participent à la défense de l'organisme contre une agression interne comme un cancer, ou externe comme une infection (Hoerni¹⁶). Une réaction inflammatoire met en œuvre plusieurs médiateurs chimiques comme la sérotonine ou les prostaglandines : elle comporte une dilatation des vaisseaux à l'origine d'une infiltration séreuse des tissus (œdème),

puis une migration de cellules, globules blancs et macrophages, enfin un processus de résorption ou de cicatrisation.

Ses signes cliniques cardinaux étaient déjà décrits par Celse¹⁷ (un médecin du 1er siècle après J.C.) : rubor, tumor, calor, dolor, soit rougeur, tuméfaction, chaleur et douleur. L'inflammation locale se traduit par une tuméfaction sensible ou douloureuse, chaude par augmentation de la vascularisation et rouge si elle est superficielle. L'inflammation générale entraîne une élévation modérée de la température ou une fièvre franche.

Les effets anti-inflammatoires cutanés de l'eau d'Avène, que ce soit *in vivo* ou *in vitro*, sont analysés dans les paragraphes ci-après.

3.2.1.1. Effet de l'eau thermale d'Avène sur l'inflammation cutanée

Nombreuses sont les situations où la peau est inflammée, que ce soit après un traitement cutané agressif (tel l'acide rétinoïque, ou le laser), ou simplement lors d'une pathologie cutanée inflammatoire chronique (comme l'eczéma ou la dermatite atopique) : ces populations peuvent donc être incluses dans des études *in vivo* portant sur l'effet anti-inflammatoire de l'eau d'Avène.

Les traitements à l'acide rétinoïque utilisés dans la pathologie acnéique sont des traitements irritants. Ils provoquent la plupart du temps une dermite d'irritation, nullement allergique, ce qui pose des soucis d'observance. Alirezai *et al.*¹⁸ ont observé 70 personnes acnéiques et traitées par l'acide rétinoïque : la moitié d'entre elles ont pratiqué, durant 28 jours, des pulvérisations d'eau d'Avène 4 fois par jours à l'aide du nébuliseur. Toutes avaient à leur disposition le même produit lavant, et une crème émolliente en cas de sécheresse cutanée.

Une nette diminution de la desquamation de la peau, ainsi qu'une moindre utilisation de crème émolliente sont observées lors de l'utilisation de l'eau d'Avène. Mais la brûlure, l'érythème, et l'irritation ne sont pas diminués de manière significative : l'observance du traitement à l'acide rétinoïque, mesurée elle aussi, n'augmente pas en présence de l'eau d'Avène.

Des effets positifs sont observés grâce à l'utilisation de l'eau d'Avène, mais d'une manière non significative sur les signes inflammatoires. De plus, cette étude¹⁸ n'a pas été menée avec un témoin utilisant de l'eau distillée ou du sérum physiologique, montrant la meilleure activité de l'eau d'Avène face à une autre eau.

L'exfoliation chimique (nommée communément peeling chimique), et le traitement au laser provoquent des inflammations cutanées : deux équipes, celle de Glogau *et al.*¹⁹, et celle de Sulimovic *et al.*²⁰, ont étudié les effets de la pulvérisation quotidienne de l'eau d'Avène dans ces deux situations, en observant l'évolution des signes inflammatoires.

Pour les patients ayant subi un peeling (Fig.8), une diminution des tiraillements, de la douleur, du prurit, de l'œdème, de l'érythème, des croûtes et de la desquamation est observée après 6 jours.

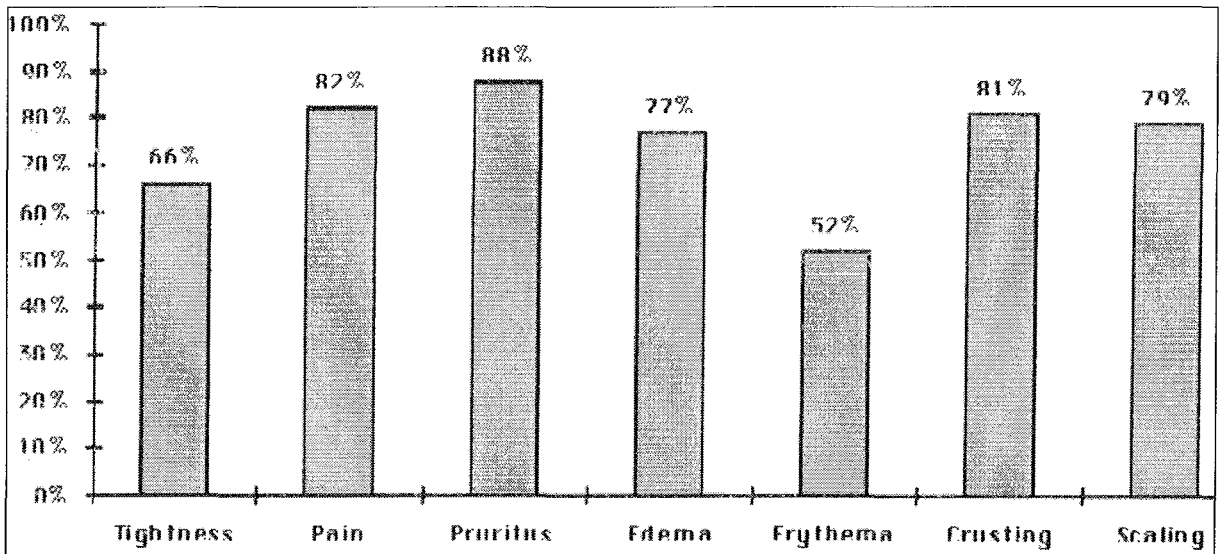


Figure 8 : évaluation après un peeling, de l'efficacité du traitement par l'eau d'Avène au bout de 6 jours¹⁹

Cependant, cette étude n'a été menée contre aucun groupe témoin : les signes cliniques peuvent avoir été améliorés par le temps, ou bien par l'application d'eau d'Avène ; les médecins effectuant ces peelings ont constaté une cicatrisation meilleure pour ces patients par rapport à leurs patients habituels, mais cela ne constitue pas une preuve tangible.

Dans le cas des patients traités au laser pour une héliodermie²⁰, un groupe témoin a été formé : une amélioration significative de l'érythème a été observée (Fig. 9) durant la majorité de l'étude (84 jours).

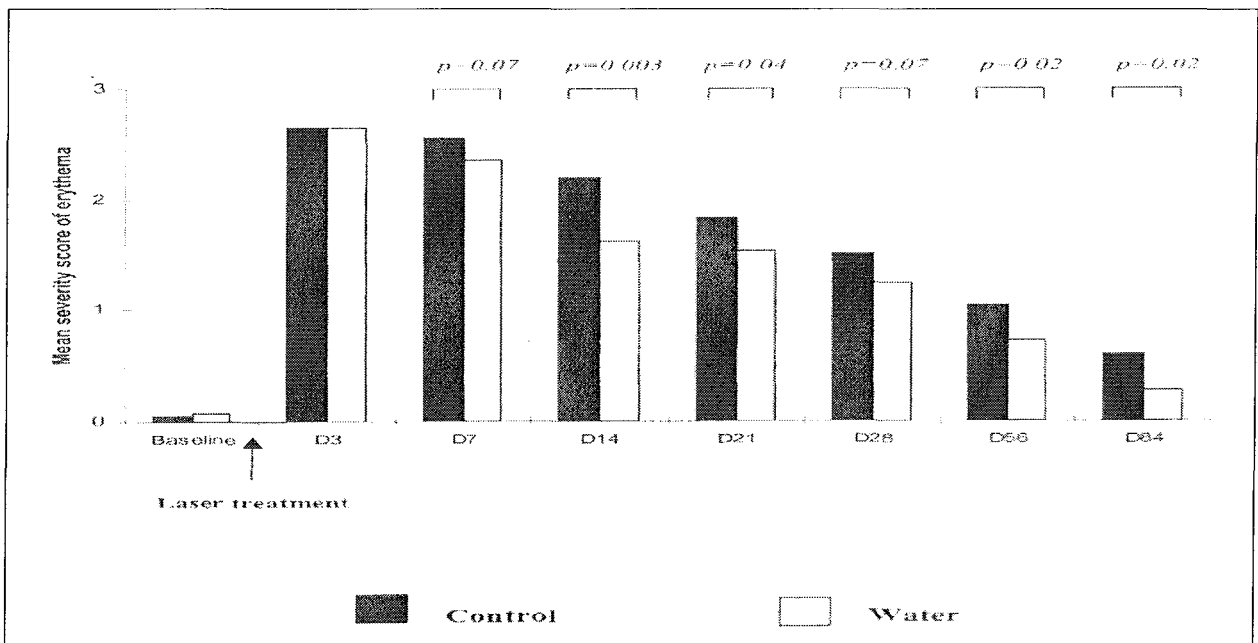


Figure 9 : Sévérité de l'érythème après le traitement au laser²⁰

Les autres paramètres testés (picotements, tiraillements, douleur, prurit) ne présentent pas une différence significative constante.

Ghersetich *et al.*²¹ ont quand à eux réuni 100 patients ayant une peau sensible, sujette aux rougeurs, et aux irritations. Les sujets ont utilisé l'eau thermale d'Avène en spray, deux fois par jour, sur leur peau fragile (Tableau 5).

Tableau 5: Nombre de sujets présentant une amélioration des symptômes avec des applications quotidiennes d'eau d'Avène²¹

Symptômes	Nombre de sujets au départ	Nombre de cas améliorés	
		Entre semaine 1 et 2	Entre semaine 2 et 3
Erythème	82	53 (soit 65%)	62 (soit 76%)
Desquamation	47	26 (soit 55%)	34 (soit 72%)
Prurit	30	14 (soit 47%)	18 (soit 60%)
Sensation de brûlure	64	45 (soit 70%)	49 (soit 70%)
Sensation de tension	58	41 (soit 71%)	44 (soit 76%)

Une diminution des signes d'irritation (érythème, desquamation, prurit, brûlure, tension) est constatée chez plus de 50% des patients (Tableau 5). En revanche, aucune expérience n'est menée en parallèle sur un groupe utilisant une autre eau, ou même sur un groupe n'utilisant pas d'eau.

3.2.1.2. Effet anti-inflammatoire de l'eau d'Avène sur une inflammation provoquée au Lauryl Sulfate de Sodium (LSS)

Les peaux « pathologiques » pourraient présenter un système de défense altéré vis-à-vis de l'inflammation ; une étude menée par Poelman *et al.*²² a été réalisée sur des volontaires à la peau saine, afin de tester les effets anti-inflammatoires de l'eau d'Avène.

Le lauryl sulfate de sodium (LSS), tensio-actif, a été utilisé pour induire des lésions dans la couche cornée ; il a été mis en contact avec la peau pendant 24 heures, sous patch occlusif, dilué à 0,75% dans l'eau d'Avène, ou dans l'eau distillée (témoin). L'inflammation cutanée est mesurée par l'étude du flux sanguin cutané à l'aide d'un vélocimètre laser-doppler (Freeman *et al.*²³).

Les résultats mesurés au bout de 24 heures (Fig.10) montrent une réduction significative du flux sanguin de plus de 40% lors de la présence de l'eau d'Avène dans le patch, alors que la réduction n'est pas significative entre la zone témoin, et la zone traitée par eau distillée.

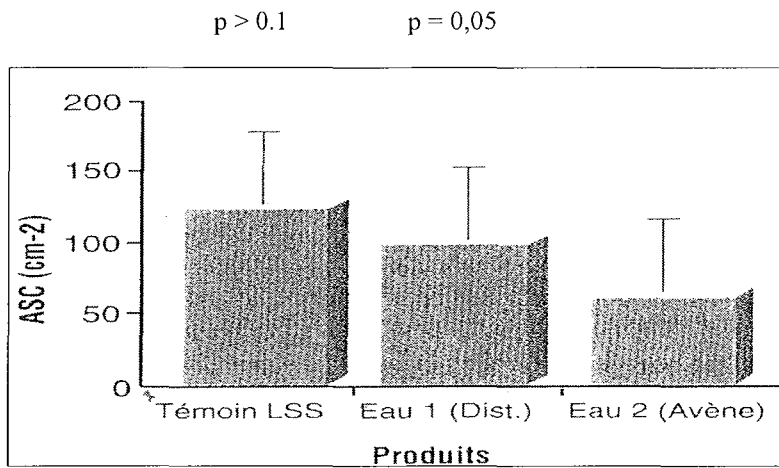


Figure 10 : Inhibition de l'irritation induite sur la peau par le lauryl sulfate de sodium, en présence d'eau d'Avène ou d'eau distillée vis-à-vis d'une zone témoin (%)²²

3.2.1.3. Effet anti-inflammatoire de l'eau d'Avène sur une inflammation provoquée par le VIP sur une peau saine

Boisnic *et al.*²⁴ ont choisi de mener une étude *ex vivo*, afin de comprendre le mécanisme de l'eau d'Avène sur l'inflammation.

L'expérience a consisté à prélever des fragments de peau issus de liftings, de 1 cm², et à induire une inflammation par le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide)³, neuropeptide naturel sécrété par des extrémités nerveuses du tube digestif provoquant une importante vasodilatation. Les fragments tissulaires présentent une dilatation vasculaire, et un œdème ; un disque de coton imbibé soit d'eau d'Avène, soit d'eau distillée, est alors appliqué pendant 2h à la surface de la peau. Trois critères sont observés après 6 heures d'incubation : l'œdème est évalué par un score allant de 1 à 4, la vasodilatation est mesurée par la surface des vaisseaux dilatés, et un dosage du TNF alpha est réalisé.

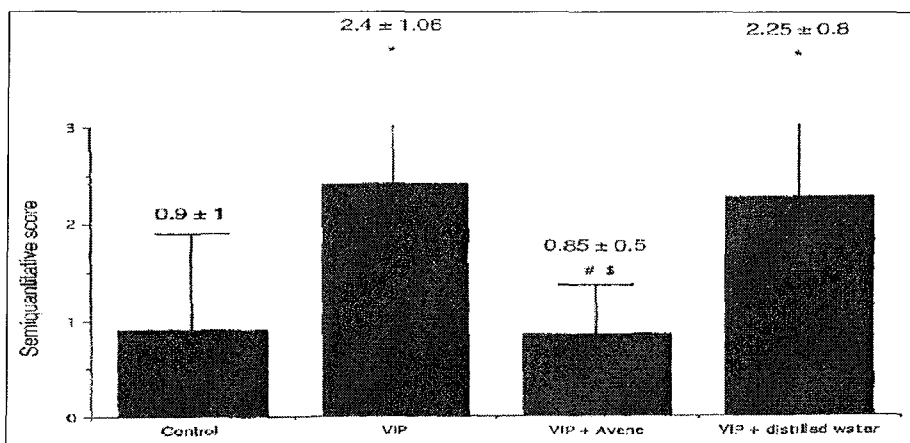


Figure 11 : Evaluation histologique semi quantitative de l'œdème dermique²⁴(* = différence statistiquement significative par rapport à la peau non traitée, # = différence statistiquement significative par rapport à la peau stimulée par le VIP, \$ = différence statistiquement significative par rapport à la peau stimulée par le VIP et traitée par l'eau distillée)

L'œdème provoqué par le VIP est significativement diminué en présence d'eau d'Avène (Fig. 11). En revanche, l'eau distillée ne diminue pas l'œdème d'une manière significative, ce qui suggère que l'inflammation n'est pas diminuée par un effet d'hydratation, mais bien par des caractéristiques propres à l'eau d'Avène.

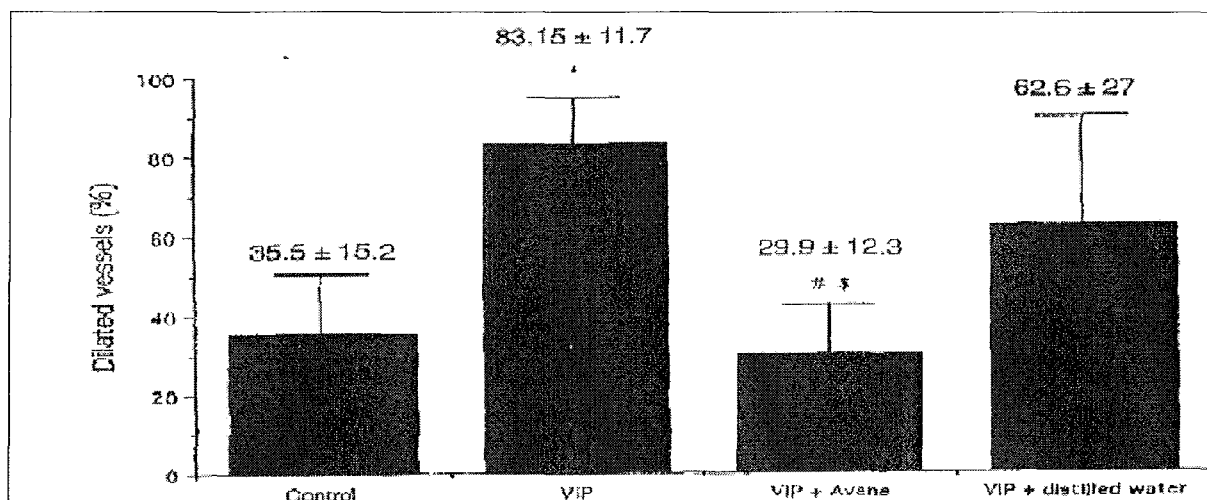


Figure 12 : Mesure de la surface des vaisseaux dilatés en pourcentage²⁴ (* = différence statistiquement significative par rapport à la peau non traitée, # = différence statistiquement significative par rapport à la peau stimulée par le VIP, \$ = différence statistiquement significative par rapport à la peau stimulée par le VIP et traitée par l'eau distillée)

La mesure de la surface des vaisseaux dilatés (Fig. 12) donne le même type de résultats, avec une nette diminution de cette surface en présence d'eau d'Avène, au point de revenir aux valeurs avant inflammation.

Le dosage du TNF alpha (cytokine sécrétée par les kératinocytes en cas de stress, attirant alors les lymphocytes T) montre que l'échantillon traité par l'eau d'Avène possède une concentration significativement amoindrie en TNF alpha par rapport aux autres échantillons.

Par cette étude, Boisnic *et al.*²⁴ prouvent une action de l'eau d'Avène sur différents paramètres inflammatoires. Selon eux, elle bloquerait les récepteurs sur lesquels se fixe le VIP, ou bien, elle contrebalancerait les effets produits par le neuropeptide, inhibant ainsi la vasodilatation et l'œdème.

3.2.2. Effets anti-inflammatoires de l'eau de La Roche-Posay

Lors des cures thermales, l'eau de la Roche-Posay permet l'amélioration d'états cutanés inflammatoires provoqués par le psoriasis²⁵. Différentes études, qui seront développées ci-après, mettent en évidence l'action anti-inflammatoire de l'eau de La Roche-Posay, et notamment le rôle prépondérant du sélénium.

3.2.2.1. Effets de l'eau thermale de La Roche-Posay sur l'inflammation cutanée

Les techniques utilisées pour montrer un effet anti-inflammatoire sont les mêmes que précédemment utilisées dans le cadre des études sur l'eau d'Avène. Ainsi, Pomet, dont l'étude est rapportée dans la monographie de référence de l'eau de La Roche-Posay⁵, a généré une réaction inflammatoire sur les volontaires sains par un patch de lauryl sulfate sodium placé pendant 24 heures. Sur la peau des dix volontaires avait été appliqué préalablement deux fois par jours pendant quatre jours un gel d'eau de la Roche-Posay, ou un gel d'eau distillée. Le flux sanguin mesuré, marquant l'inflammation, est nettement diminué (de 46% avec l'eau thermale, contre 16% avec l'eau distillée). Cette étude montre que l'eau de La Roche-Posay aurait un effet préventif sur l'inflammation.

Pinton *et al.*²⁶ ont suivi une population souffrant de psoriasis, à la station thermale de La Roche-Posay : les patients ont une peau en état inflammatoire, et n'ont pas pris de traitements actifs contre le psoriasis depuis 4 semaines. Ils ont été traités pendant trois semaines, d'une manière locale, par des soins de type « douche filiforme », et d'une manière générale en buvant un litre d'eau de la Roche-Posay par jour.

Les résultats ont été exprimés en fonction d'un score, le score PASI (Psoriasis Area and Severity Index), mesurant la sévérité d'un psoriasis, et allant de 0 à 72 (Fig.13).

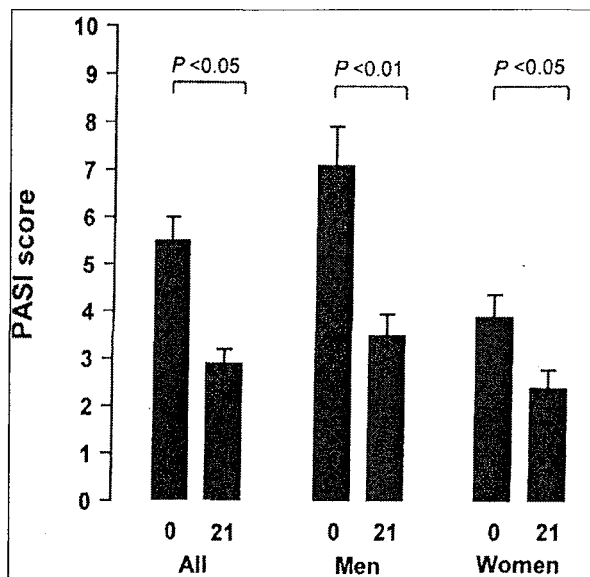


Figure 13 : Evolution du score PASI après 3 semaines de balnéothérapie²⁶

Le score PASI est significativement amélioré à la fin de la cure.

Une élévation significative du taux plasmatique en sélénium est constatée (Fig. 14.), ainsi qu'une corrélation entre l'amélioration des symptômes et l'augmentation du taux plasmatique de sélénium.

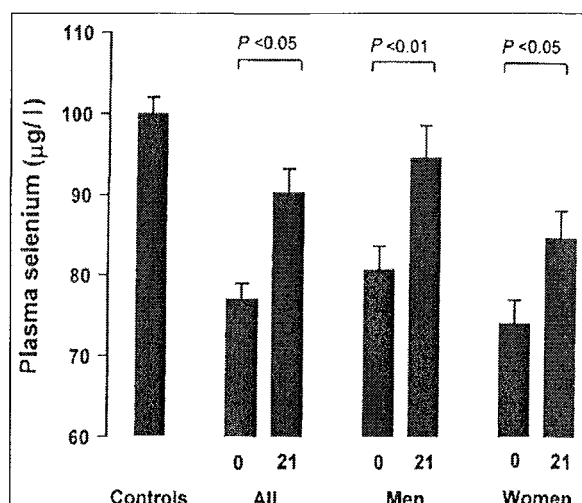


Figure 14 : Evolution du taux plasmatique de sélénium après trois semaines de balnéothérapie²⁶

Si l'étude semble montrer que le sélénium joue un rôle sur l'effet anti-inflammatoire de l'eau de La Roche-Posay, il n'est pas possible de déterminer si l'effet vient de la cure, de l'eau de boisson, ou des traitements locaux.

Enfin, dans les soins des cicatrices de chirurgie plastique pédiatrique, l'eau de La Roche-Posay est utilisée (Soupre³). Des observations ont été faites, montrant une amélioration de l'état inflammatoire de la cicatrice, une atténuation du prurit, et une prévention de la formation des croûtes.

3.2.2.2. Essai *in vitro* montrant l'activité anti-inflammatoire de l'eau de La Roche-Posay

Forts des résultats de l'eau de La Roche-Posay observés *in vivo* sur l'inflammation (décrits dans les paragraphes précédents), Celerier *et al.*²⁷ ont étudié l'effet anti-inflammatoire de plusieurs des composants de l'eau de la Roche-Posay : le sélénium, et le strontium.

Les cellules cutanées, provenant de biopsies de peau saine et de peau de sujets souffrant de dermatite atopique, seront placées soit dans un milieu témoin, soit dans un milieu supplémenté en strontium ou en sélénium (en quantité équivalente à celle de La Roche-Posay), soit dans un milieu contenant de l'eau de La Roche-Posay. A quatorze jours d'incubation, un test ELISA est réalisé, afin de doser des cytokines pro-inflammatoires, telles que Il-1, TNF α , et Il-6, cytokines produites par le macrophage lors de l'inflammation (Fig.15).

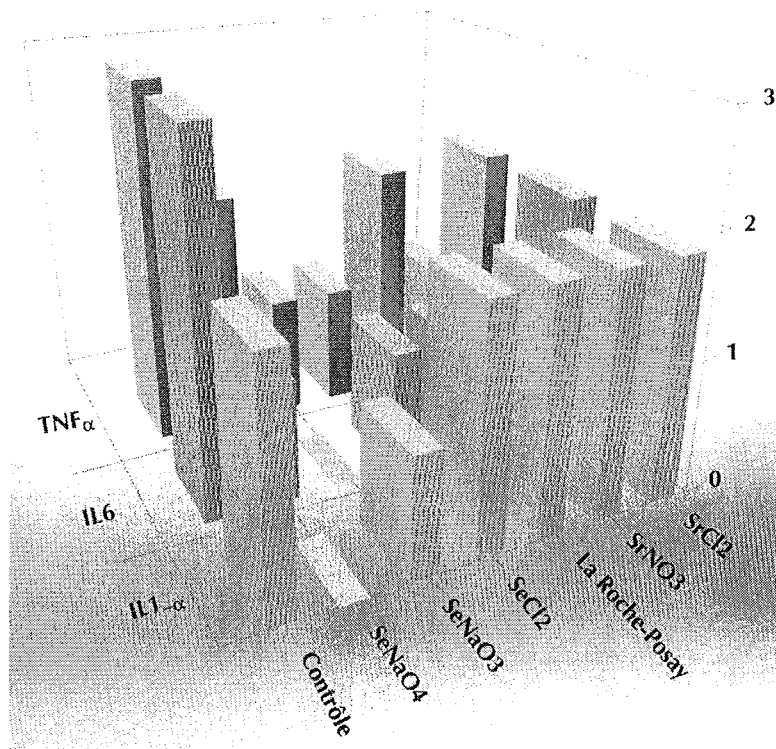


Figure 15 : Evolution des marquages sur peau inflammatoire des différentes cytokines en fonction des milieux d'incubation *in vitro*. (0 = pas de marquage, 1 = faible, 2 = modéré, 3 = fort)²⁷

Dans le cas de la peau saine, incubée dans le milieu témoin, la production intracellulaire de IL-1α est faible, et celle IL-6 et TNFα est nulle, puisqu'il n'y a pas d'inflammation. Par contre, en ajoutant trois sels de sélénium (sélénite, sélérate et chlorure de sélénium), la production d'IL-1α est inhibée.

Dans le cas de la peau issue de sujets souffrant de dermatite atopique, IL-6 et TNFα sont présentes en quantité importante, IL-1α étant produite modérément. IL-1α est nettement diminuée par la présence de sélénite, et de sélérate, mais pas par l'eau de La Roche-Posay, ou d'autres sels. La production d'IL-6 est inhibée par la présence de sels de strontium et de sélénium, ainsi que par l'eau de La Roche-Posay. Enfin, la production de TNFα est diminuée par le chlorure de strontium, le sélérate, et l'eau de la Roche-Posay.

Le sélénium et le strontium ont bien une action inhibitrice sur les cytokines inflammatoires, qui pourrait, selon Celerier *et al.*²⁷, être causée par l'augmentation de l'activité bactéricide et phagocytaire des granulocytes en présence de sels de sélénium.

3.2.3. Effet anti-inflammatoire de l'eau d'Uriage

Un effet anti-inflammatoire de l'eau d'Uriage a été montré lors des cures thermales à Uriage les bains, sur des patients atteints de psoriasis : Bourgeois *et al.*²⁸ ont en effet mesuré l'étendue de la maladie à l'aide du score PASI (Psoriasis Area and Severity Index), avant, et après la cure de 21 jours (Fig. 16)

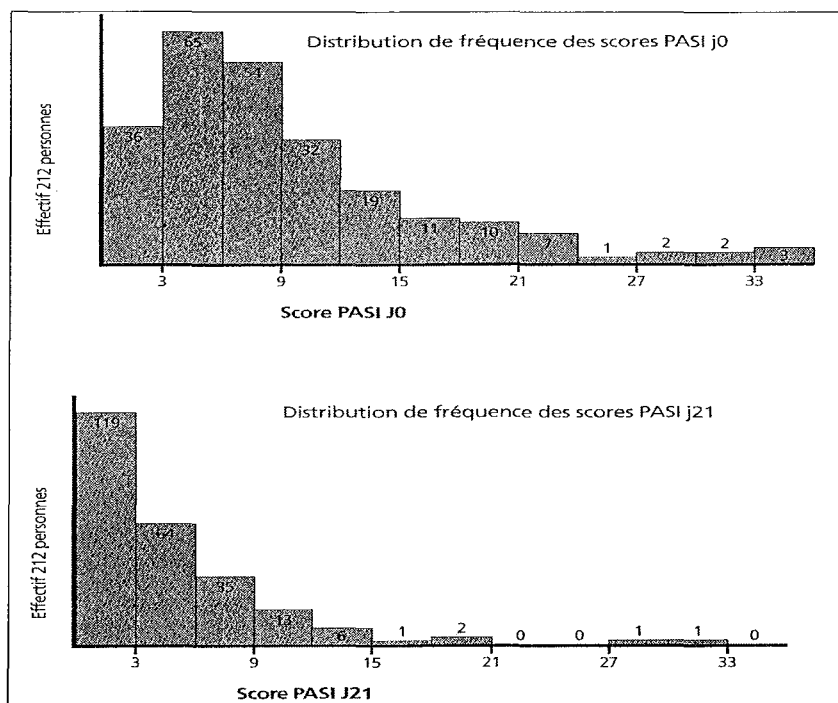


Figure 16 : Effet d'une cure thermale de 21jours à Uriage sur le PASI (Psoriasis Area and Severity Index)²⁸

Le score de la population étudiée est statistiquement diminué ($p < 0,0001$) : les lésions sont nettement atténuées. Cependant, comme toutes les études réalisées en cure, rien ne montre quelle est la composante qui permet cette amélioration : la cure, le soleil, l'eau de boisson, l'eau des soins...

3.2.4. Récapitulatif des effets anti-inflammatoires des eaux thermales d'Avène de La Roche-Posay et de Uriage

Tableau 6 : Récapitulatif des effets anti-inflammatoires des eaux thermales d'Avène de La Roche-Posay et de Uriage

	Avène	La Roche-Posay	Uriage	Référence
Diminution du score PASI dans le psoriasis	Non défini	+	+	26/28
Diminution de IL6 et de TNF α	+	+	Non défini	24/27
Amélioration dans la cicatrisation de cicatrices	Non défini	+	Non défini	3
Diminution du flux sanguin après une inflammation provoquée	+	Non défini	Non défini	22/24
Amélioration des signes cliniques inflammatoires	+	+	+	18-20-21/26/28

Que ce soit sur des pathologies telles que le psoriasis, ou bien par des inflammations produites par des produits irritants, les eaux thermales ont clairement démontré des effets anti-inflammatoires (diminution de l'œdème, du flux sanguin, des cytokines pro inflammatoires). Ces effets sont revendiqués et utilisés dans les cures thermales depuis plusieurs siècles, et peuvent s'appliquer dans les soins quotidiens de la peau (irritation due au rasage, coup de soleil, soin d'une cicatrice et autres...).

3.3. Effets des eaux thermales sur la réaction allergique cutanée

La peau contient tous les éléments nécessaires pour l'induction et l'expression d'une réaction immunitaire³ : Les cellules de Langerhans situées dans l'épiderme, sont des cellules dendritiques qui captent les antigènes, puis migrent vers les ganglions lymphatiques afin de présenter ces antigènes aux lymphocytes T. Les lymphocytes T, responsables de l'hypersensibilité retardée, présentent à leur surface des récepteurs spécifiques pour l'antigène, et une fois stimulés par la présentation dudit antigène, produisent des cytokines inflammatoires. Les mastocytes, quand à eux, sont responsables de la réaction immunitaire immédiate : ils possèdent à leur surface des IgE, qui une fois activés par des antigènes, enclenchent la dégranulation des mastocytes, libérant ainsi des médiateurs chimiques, tels que l'histamine et des prostaglandines.

Les eaux thermales agiraient à différents stades de la réaction allergique, par une action sur les mastocytes, les polynucléaires neutrophiles, ou bien les cellules de Langerhans, ce qui va être développé dans les paragraphes suivants.

3.3.1. Effets de l'eau d'Avène sur la réaction allergique

Au vu des résultats de l'eau d'Avène obtenus lors de cures thermales, sur des pathologies telles que la dermatite atopique ou le psoriasis³, pathologies au cours desquelles de nombreuses réactions immunitaires sont en cause, l'eau d'Avène joue probablement un rôle dans la réaction immunitaire, à différents niveaux.

3.3.1.1. Action de l'eau d'Avène sur les polynucléaires neutrophiles

Au cours de la réaction allergique, les polynucléaires neutrophiles s'infiltrent dans la peau, sur le lieu de la réaction allergique cutanée³ ; ils sont alors prêts à interagir avec les kératinocytes, en libérant la substance P : celle-ci va provoquer l'adhésion des polynucléaires neutrophiles avec les kératinocytes en vue de propager la réaction allergique.

Pour étudier l'effet de l'eau d'Avène sur la substance P, Beauvais *et al.*²⁹, cités dans « effets biologiques et cliniques de l'eau thermale d'Avène³ » ont procédé ainsi :

Des kératinocytes sont placés dans des milieux plus ou moins concentrés en eau d'Avène, milieux auxquels la substance P est ajoutée à J1, et les polynucléaires à J2. Après lavage, le degré d'adhésion des neutrophiles aux kératinocytes est évalué par fluorométrie (Tableau 7).

Tableau 7 : Effet de l'eau d'Avène sur l'inhibition de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles²⁹

	Pourcentage d'inhibition de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles	
Contrôle	0	
Eau d'Avène 10%	79 %	
Eau d'Avène 50%	78 %	p < 0.05

Une inhibition de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles aux kératinocytes de 78% par rapport à un milieu témoin est observée en présence d'eau thermale d'Avène : la réaction allergique ne peut alors pas se propager.

3.3.1.2. Action de l'eau d'Avène sur les mastocytes et les basophiles

Les mastocytes sont des cellules présentes en grande quantité dans le derme : elles renferment des granules, dans lesquels sont stockés des médiateurs chimiques, dont l'histamine. Une fois le mastocyte mis en contact avec un antigène, celui-ci se dégranule, déclenchant alors une hypersensibilité immédiate au niveau cutané³. Sainte-Laudy *et al.*³⁰ ont cherché à montrer l'inhibition de la dégranulation des mastocytes par l'eau d'Avène.

Des mastocytes humains, ainsi que des mastocytes de rats, ont été stimulés par différentes substances allergisantes (Fig.17).

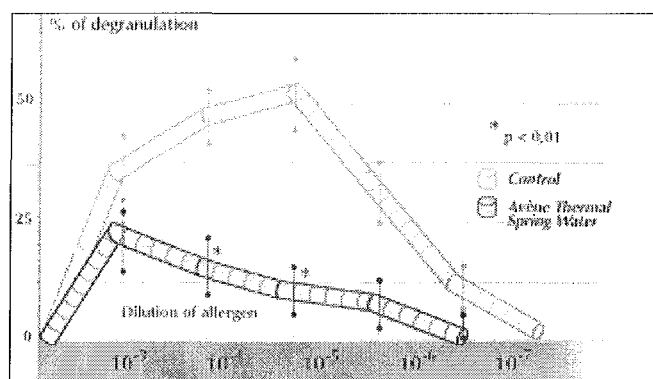


Figure 17 : Inhibition de la dégranulation des basophiles humains en présence d'eau thermale d'Avène pour différentes dilutions d'extraits allergéniques³⁰

En présence d'eau d'Avène dans le milieu, et avec une stimulation par des extraits allergisants, la dégranulation est significativement inhibée, par rapport à un milieu contenant simplement de l'eau distillée. En revanche, lors de stimulations non immunologiques, avec des produits tels que l'ionophore calcique A23187, ou des mitogènes, l'effet du milieu de culture contenant de l'eau thermale d'Avène est n'est pas significatif.

Les mastocytes peuvent être stimulés par une substance, la substance P, formée par les fibres cutanées C avoisinant les mastocytes, mais aussi par un antigène³².

Dans l'étude menée par Joly *et al.*³¹, les mastocytes de rat sont stimulés par la substance P ou par un antigène, puis placés dans de l'eau thermale d'Avène à différentes concentrations, ou dans une solution témoin. Les résultats sont exprimés dans le tableau 5, par la libération d'histamine, et de prostaglandine D2 (PGD2), libérées lors de la dégranulation des mastocytes, et par l'activité de la β -hexosaminidase, enzyme protéolytique.

Tableau 8 : Effet de l'eau d'Avène sur les produits de la dégranulation des mastocytes, lorsque la stimulation est provoquée par la substance P³¹

	Histamine libérée (%)		β -hexosaminidase libérée (%)		PGD2 libérée (en PG pour un million de cellules)
Eau distillée	52		47		145
Eau d'Avène 50%	32	p< 0,001	25	p< 0,05	112 p< 0,05
Eau d'Avène 100%	18	p< 0,001	12	p< 0,001	65 p< 0,05

Une diminution significative de la production de l'histamine, de PGD2, et de l'enzyme β -hexosaminidase est observée, surtout lorsque la stimulation des mastocytes est faite par la substance P.

Les conclusions de Joly *et al.*³¹ sont intéressantes, du fait du nombre de maladies cutanées inflammatoires, comme l'urticaire, provoquées par la production de substance P, et accélérées par la production de PGD2.

3.3.1.3. Action de l'eau d'Avène sur les cytokines

Connaissant l'action régulatrice des cytokines sur le système immunitaire, Charveron *et al.*³² ont réalisé une étude montrant l'action de l'eau d'Avène sur ces cytokines.

In vitro, en présence d'eau d'Avène, et par différentes stimulations (que ce soit un anticorps monoclonal ou une entérotoxine) les lymphocytes TH₂ sécrètent moins d'IL4 qu'en présence d'eau distillée, et plus de IFN γ . Cet effet entraînera alors une diminution de la production des Immunoglobuline E, elles-mêmes activatrices des mastocytes, d'où une diminution de l'inflammation.

In vivo, des profils de sécrétion des cytokines lymphocytaires ont été étudiés sur dix sujets atopiques traités par une cure thermale³² : après la cure, une normalisation de la prolifération lymphocytaire se fait, ainsi qu'une diminution de la libération d'IL-2. Cependant, aucun changement notable n'a été observé sur les sécrétions d'IFN γ , IL-4, et IL-10.

3.3.2. Effets de l'eau de La Roche-Posay sur les cellules de Langerhans

Partant du constat que les cellules de Langerhans jouent un rôle dans la physiopathologie de la dermatite atopique³³, Wollenberg *et al.*³⁴ ont étudié *in vitro* la prolifération spontanée de cellules sanguines mononuclées, ainsi que la capacité de stimulation des cellules

de Langerhans. Trois milieux ont été comparés : un milieu témoin, un milieu témoin enrichi en eau distillée, et un milieu enrichi avec de l'eau de La Roche-Posay.

La prolifération cellulaire est induite par le phorbol 12-myristate 13-acétate, en présence ou non de cellules allogéniques épidermiques.

Le phorbol seul n'a pas provoqué de prolifération des cellules, quel que soit le milieu étudié. En revanche, en présence de cellules allogéniques épidermiques, une forte prolifération est constatée dans les milieux témoins et enrichis en eau distillée, alors qu'elle est faible dans le milieu contenant l'eau de La Roche-Posay. Les mécanismes d'action envisagés par Wollenberg *et al.*³⁴, afin d'expliquer cet effet sur les cellules, seraient soit un effet direct de l'eau thermale sur la maturation des cellules de Langerhans, soit un effet indirect de l'eau, par l'induction de la sécrétion de TNF α par les kératinocytes, bloquant l'activité des cellules de Langerhans, ou bien encore l'inhibition de cytokines induisant la maturation fonctionnelle des cellules de Langerhans.

Sans avoir pu démontrer pourquoi, cette étude montre néanmoins que l'eau de La Roche-Posay inhibe la prolifération de cellules immunitaires responsables d'inflammations chroniques³³ telles que la dermatite atopique.

3.3.3. Effets de l'eau d'Uriage sur la réaction allergique

3.3.3.1. Effet inhibiteur de l'eau d'Uriage sur la libération d'histamine des mastocytes cutanés

Les mastocytes, une fois stimulés, libèrent de l'histamine, responsable de l'inflammation. La stimulation des mastocytes peut se faire par des neuropeptides, tels que la substance P, ou bien par des peptides endogènes, tels que la bradykinine, des anaphylatoxines, ou bien des peptides de venin, tel le mastoparan³⁵. La réponse sécrétoire induite par ces peptides est fortement liée à la concentration extracellulaire de calcium³⁶. De par sa richesse en calcium, l'eau d'Uriage pourrait jouer un rôle sur la libération d'histamine par les mastocytes, effet recherché par Mousli *et al.*³⁷, dans cette étude :

Des mastocytes de cellules cutanées humaines, des mastocytes cutanés de rat, et des mastocytes péritonéaux de rats, placés dans un milieu témoin, ou dans de l'eau d'Uriage à différentes concentrations, sont stimulés par la substance P : la quantité d'histamine libérée par les mastocytes est mesurée, et exprimée en pourcentage par rapport à la quantité d'histamine cellulaire total (Fig. 15).

Un effet dose-dépendant de l'eau d'Uriage sur la libération d'histamine est à noter : plus la quantité d'eau d'Uriage est importante, plus la libération d'histamine est inhibée.

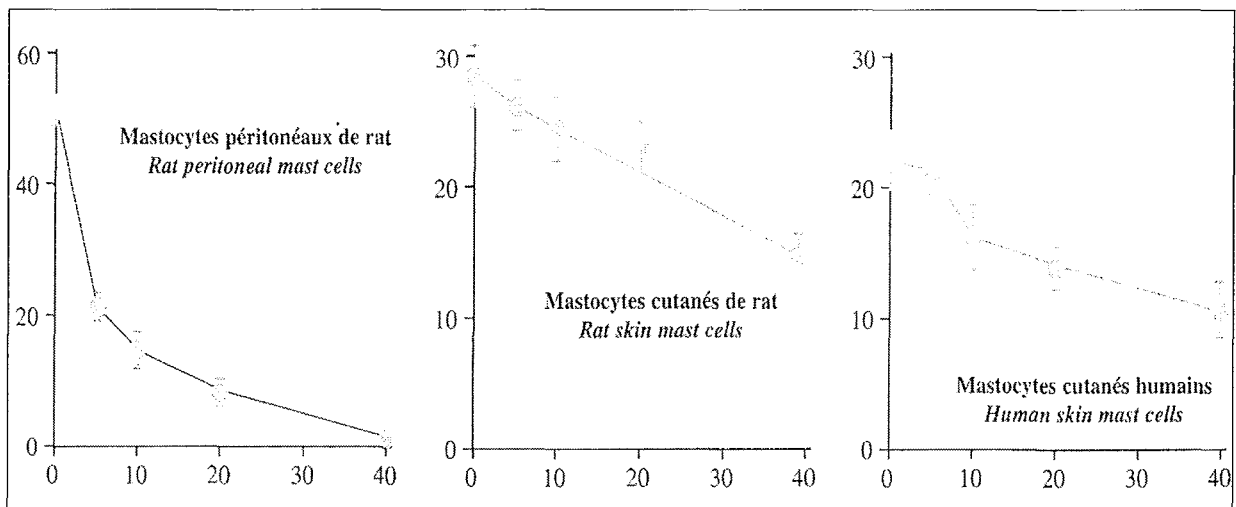


Figure 18 : Effets de différents pourcentages d'eau thermale d'Uriage sur la libération d'histamine induite par la substance P. L'abscisse exprime le pourcentage d'eau d'Uriage dans le tampon, l'ordonnée exprime la sécrétion d'histamine en pourcentage d'histamine³⁷

Dans le même essai³⁷, en ajoutant de l'EDTA (produit complexant le calcium) dans les différentes solutions, la libération d'histamine est maximale : l'EDTA inhibe les effets de l'eau d'Uriage, laissant ainsi supposer que c'est le calcium contenu dans l'eau d'Uriage qui lui conférerait son activité anti-inflammatoire. Comprenant l'importance du calcium, Mousli *et al.*³⁷ ont alors utilisé un tampon enrichi en CaCl_2 et MgCl_2 , ainsi qu'un tampon enrichi simplement en CaCl_2 . Les deux tampons ont eu pour conséquence d'inhiber la libération d'histamine par les mastocytes.

L'étude conclut donc que l'eau d'Uriage joue un rôle dans la réaction allergique, en inhibant la production d'histamine, et ce grâce à une forte concentration de calcium.

3.3.3.2. Effet *in vitro* de l'eau thermale d'Uriage sur l'apoptose des polynucléaires éosinophiles humains

Dans la réaction allergique, le rôle des polynucléaires éosinophiles est de migrer des vaisseaux sanguins, jusqu'aux tissus inflammés par chimiotactisme, afin d'amplifier la réaction inflammatoire³⁸. Ces éosinophiles, s'ils ne meurent pas par apoptose, s'accumulent et provoquent une hyper-éosinophilie.

L'eau d'Uriage pourrait avoir une action inductrice de l'apoptose des éosinophiles, à la manière des glucocorticoïdes. Pour démontrer ce fait, Beauvais *et al.*³⁸ ont utilisé des éosinophiles humains purifiés, auxquels seront ajoutés des facteurs de survie que sont les cytokines IL-5 ³⁹ à différentes concentrations.

Les tubes seront additionnés, soit d'une solution de contrôle, soit d'eau d'Uriage à différentes concentrations (allant de 25 à 100%), soit d'une solution riche en calcium, soit de dexaméthasone, soit d'une solution physiologique. La mesure des éosinophiles apoptosés se

fera par le dosage de la quantité d'ADN dans le milieu, et les éosinophiles vivants seront comptés au microscope (Fig. 19).

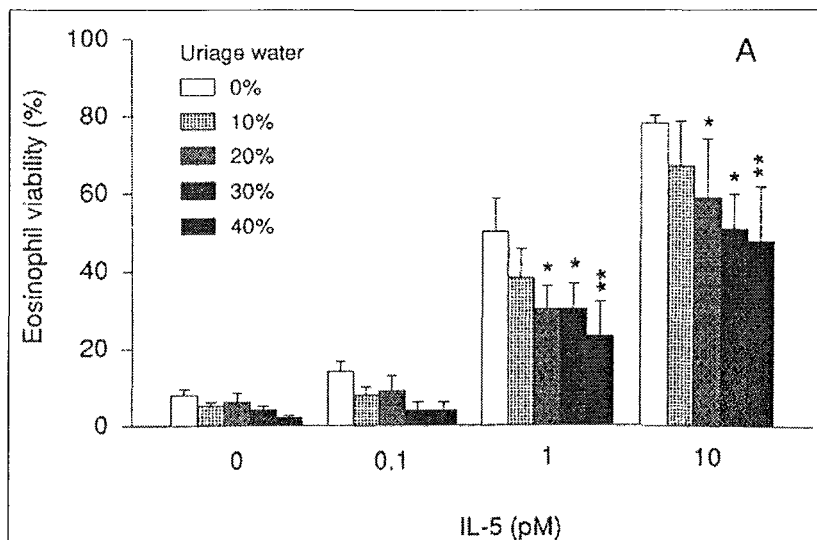


Figure 19 : Pourcentage d'éosinophiles vivants en fonction de la quantité d'eau d'Uriage présente dans le milieu³⁸

A mesure que l'on augmente les concentrations en eau d'Uriage, les éosinophiles s'apoptosent de plus en plus (à concentration en Il-5 importante). A concentration en Il-5 identique, le même type de résultat est obtenu, que ce soit en additionnant de l'eau d'Uriage à 100%, ou de la dexaméthasone : une augmentation de l'apoptose d'environ 30% est observée. Pour vérifier que cette apoptose accrue en présence d'eau d'Uriage n'était pas due à un déficit en éléments vitaux du milieu, le test a été comparé avec une mise en solution d'éosinophiles dans une solution saline avec de l'Il-5 : il n'y a pas d'apoptose.

La forte concentration en Calcium dans l'eau d'Uriage étant potentiellement la raison de l'effet anti-allergique, elle va être étudiée dans la suite de l'essai de Beauvais :

Toujours en présence d'Il-5, des éosinophiles sont placés dans l'eau d'Uriage, ou dans une solution à concentration de Calcium équivalente à celle de l'eau d'Uriage : l'apoptose des éosinophiles se fait de manière similaire dans les deux séries de test. A l'inverse, dans le milieu constitué d'eau d'Uriage contenant un chélateur de calcium, une diminution de l'apoptose des éosinophiles est observée.

Selon Beauvais *et al.*³⁸, de par sa richesse en calcium, l'eau d'Uriage a la propriété de stimuler l'apoptose des éosinophiles, qui lui permettrait de désinfiltrer des tissus allergisés.

3.3.4. Récapitulatif des effets sur la réaction allergique des eaux d'Avène, de La Roche-Posay et de Uriage

Tableau 9 : Récapitulatif des différents effets anti-allergiques des eaux thermales étudiées

	Avène	La Roche-Posay	Uriage
Adhésion des polynucléaires neutrophiles aux kératinocytes	+		
Dégranulation des mastocytes et des basophiles	+		+ (37)
Induction de l'apoptose des éosinophiles			+, par sa forte concentration en calcium (38)
Inhibition de la prolifération des cellules de Langerhans		+	
Diminution il4, et augmentation de IFN γ	+		

La réaction allergique fait partie intégrante de nombreuses dermatoses. Les effets inhibiteurs sur ces réactions peuvent donc intéresser les pathologies cutanées telles que le psoriasis ou l'eczéma.

L'eau d'Avène est l'eau qui a montré le plus grand nombre d'études sur le sujet, sans avoir d'explications sur les origines de ces effets. En revanche, l'eau d'Uriage met en avant sa forte concentration en calcium pour expliquer les effets sur l'apoptose des éosinophiles, et la baisse de production d'histamine.

3.4. Conclusion de ces différentes études

Les eaux thermales d'Avène, La Roche-Posay, et Uriage ont des propriétés pharmacologiques qui ont été clairement démontrées dans les études citées précédemment. Chaque effet démontré permettra une utilisation pratique au cours de cures thermales, ou bien à domicile par l'intermédiaire des produits de soins proposés par les grands groupes cosmétiques associées aux stations.

Ainsi, l'eau de La Roche-Posay, par ses aspects anti-inflammatoires, et anti-radicalaires sera indiquée en cure pour le soin de peaux lésées (psoriasis, séquelles de brûlures, cicatrices), mais aussi au quotidien pour apaiser le feu du rasoir, ou bien après un coup de soleil pour éviter les dégradations cellulaires.

L'eau d'Avène, dont l'action sur la réaction allergique est largement étudiée, est employée en cure chez les patients atteints de dermatite atopique, et en soins quotidiens pour toutes les personnes à la peau sensible, de par sa faible minéralité et son action anti-inflammatoire.

L'eau d'Uriage (en partie grâce à sa forte concentration en calcium) montre des effets sur la réaction allergique dans le traitement l'eczéma par exemple, indication majeure de la cure thermale, et peut à domicile être un complément dans l'arsenal thérapeutique du patient traité par des médicaments agressifs pour la peau.

Si les eaux thermales à visée dermatologique sont depuis longtemps employées en cures au départ d'une manière empirique, elles le sont aujourd'hui avec une justification scientifique. Il est aussi possible d'utiliser ces eaux à domicile grâce au nébuliseur d'eau thermale, dont le conditionnement, l'utilisation, et les indications seront détaillées dans le chapitre ci-après.

4. Les nébuliseurs d'eau thermale

Les eaux thermales ont été conditionnées par les laboratoires afin d'être utilisées à domicile, avec les propriétés physico-chimiques les plus proches de celles observées à la source. On retrouve ces nébuliseurs en pharmacies et parapharmacies, conseillés la plupart du temps en complément du démaquillage, ou en geste fraîcheur, ces usages n'étant que la partie cosmétique du produit.

Différentes définitions s'appliquent au nébuliseur, selon que l'on considère le contenant, le produit issu de l'appareil lui-même, ou l'action faite par l'appareil.

Ainsi, le contenant pourra être désigné sous le nom d'aérosol⁴⁰, d'atomiseur⁴¹, de nébuliseur⁴¹, de bombe ou de vaporisateur⁴¹. L'action provoquée sera une nébulisation⁴² qui engendrera un nébulisât, un aérosol⁴⁰, ou encore un spray⁴¹.

Ces définitions vont toutes dans le même sens : par choix, le nébuliseur sera le terme utilisé dans ce mémoire pour désigner l'appareil contenant l'eau thermale, puisque définissant seulement le contenant. L'aérosol représentera alors l'eau thermale sous pression contenue dans le nébuliseur.

Dans les chapitres suivants, l'aérosol sera défini par différents organismes pharmaceutiques. Puis le nébuliseur sera détaillé, de sa composition aux réglementations auxquelles il est soumis. Les indications pour lesquelles les nébuliseurs des eaux d'Avène, de La Roche-Posay et d'Uriage sont proposés seront ensuite exposées, et comparées à celles des autres nébuliseurs sur le marché.

4.1. L'aérosol

4.1.1. Définition de l'aérosol donnée par le Codex

L'aérosol est défini comme étant un brouillard de particules fines et solides ou liquides, en dispersion stable dans l'air atmosphérique, ou dans un gaz de diamètre moyen inférieur à 5 microns⁴³. Cette définition concerne surtout des suspensions médicamenteuses à la base ; mais par extension, le terme d'aérosol a été étendu à différents produits conditionnés sous pression (laque, mousse à raser, eaux thermales...)

Le codex est le premier organisme à avoir défini les aérosols⁶ ; mais l'utilisation accrue au cours des dernières années de cosmétiques sous pression, et les problèmes de pollution qu'ils entraînent, ont conduit l'AFNOR à créer une définition et une réglementation de ces suspensions.

4.1.2. Définition de l'aérosol donnée par l'AFNOR (Agence Française de Normalisation)

L'AFNOR⁴⁴ propose de définir l'aérosol, d'une manière générale, comme étant « une suspension, dans un milieu gazeux, de particules solides ou liquides de diamètre inférieur à 50 microns ».

De plus, l'AFNOR spécifie que la distribution granulométrique des particules au moment où elles arrivent au niveau du lieu d'utilisation (la bouche le plus souvent, la peau dans le cas des nébuliseurs d'eau thermale) : cela est important car, selon la taille des particules, le produit pénètre plus ou moins profond dans les bronches.

D'un point de vue constitutif enfin, le contenu des aérosols est considéré comme la dispersion de deux phases : une phase dispersante, qui est le plus souvent l'air, mais qui peut être un autre gaz, et une phase dispersée qui est un liquide dans notre cas (l'eau thermale), mais qui peut aussi être un solide.

L'AFNOR enrichit la définition du Codex : l'aérosol a donc des caractéristiques propres avant sa formation, et à la sortie de l'appareil.

4.1.3. Définition de l'aérosol donnée par la pharmacopée

Dans la dixième édition de la pharmacopée⁴⁵, les aérosols sont inclus dans les préparations pharmaceutiques pressurisées :

Les préparations pharmaceutiques pressurisées sont des préparations délivrées dans des récipients spéciaux sous la pression d'un gaz. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs, et sont libérées du récipient à l'aide d'une valve appropriée sous forme d'un aérosol (dispersion de particules solides ou liquides dans un gaz, la taille des particules étant adaptée à l'usage prévu).

La pharmacopée précise d'autres points :

Le gaz propulseur peut être un gaz liquéfié sous pression (c'est en passant de la phase liquide à la phase vapeur qu'il disperse le principe actif en solution dans le gaz), un gaz comprimé (la dispersion se fait d'une manière mécanique, car elle est assurée par le passage dans l'orifice sous pression), ou un liquide à point d'ébullition bas.

Le récipient doit être étanche, résister à la pression interne, être compatible avec son contenu, et peut être en métal, en verre (recouvert d'une gaine protectrice en matière plastique), en matière plastique, ou une combinaison de ces matériaux.

La valve doit être l'élément assurant l'étanchéité du système au repos, et la distribution du contenu pendant l'utilisation. Certaines valves sont dites « doseuses », lorsqu'elles distribuent une quantité définie de produit.

Cette définition est la plus complète, allant de la préparation délivrée au récipient contenant cette dernière.

4.2. Le nébuliseur

L'ancêtre du nébuliseur d'eau thermale est le pulvérisateur de Lucas Championnière⁴⁶ (Fig. 20) : c'est un appareil relié à une petite bouilloire produisant une vapeur d'eau qui, en passant par la buse, aspire le liquide à pulvériser, le propulse alors en fines gouttelettes. Cet appareil était utilisé pour désinfecter des plaies, et pouvait contenir des eaux thermales, des décoctions... Il est encore utilisé aujourd'hui dans le cadre de soins esthétiques.

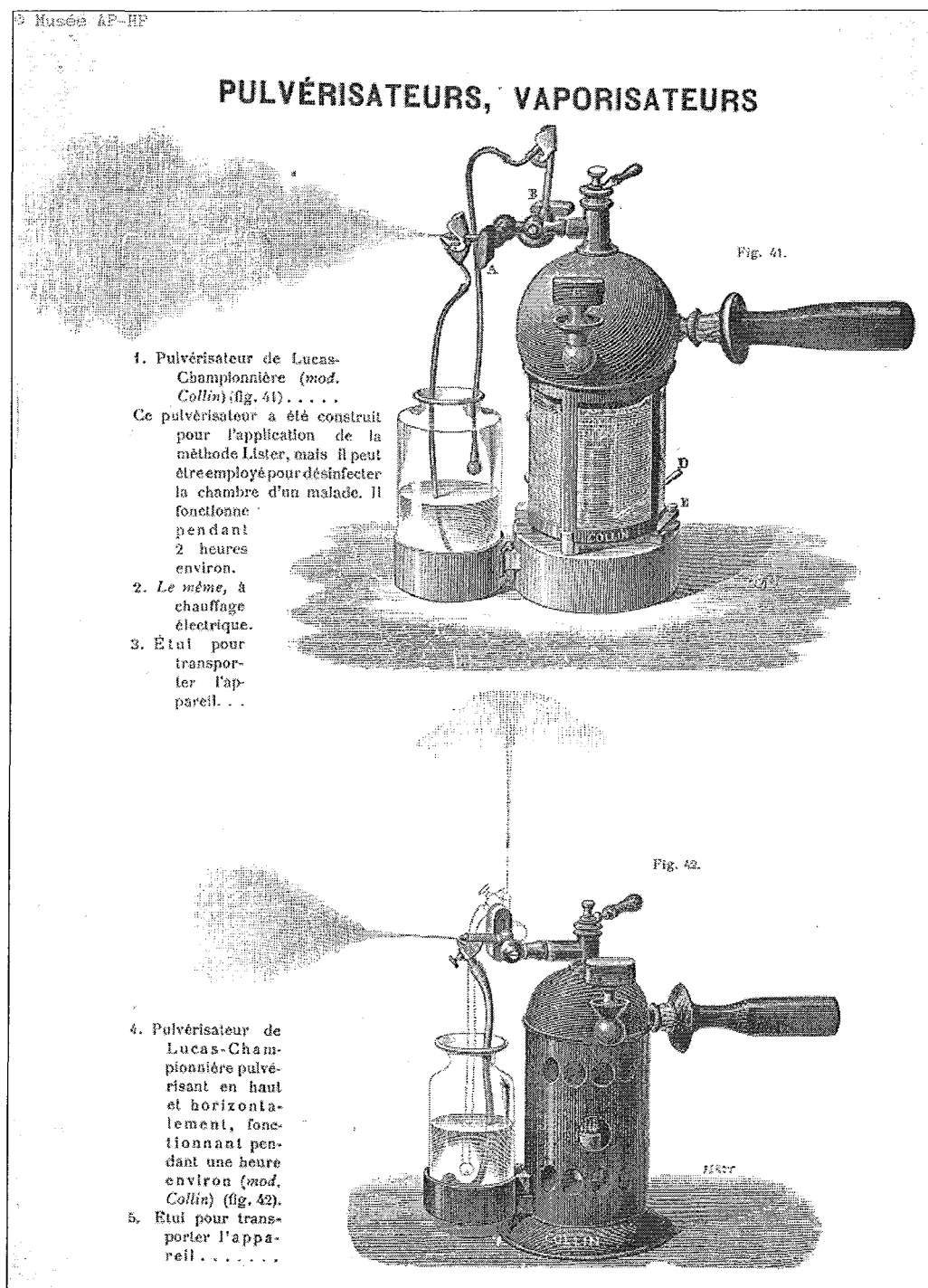


Figure 20 : Pulvérisateur de Lucas Championnière⁴⁶

Le nébuliseur d'eau thermale a remplacé depuis longtemps le pulvérisateur Lucas Champonnière, utilisant pour la pulvérisation un gaz sous pression. Il est formé d'un récipient rigide, contenant l'eau thermale et un gaz propulseur. Ce récipient se clôt par une valve permettant la dispersion de l'aérosol. Chaque partie constituant ce nébuliseur sera détaillée dans les chapitres suivants.

4.2.1. Le gaz propulseur

Le nébuliseur contient un gaz qui sert à créer l'aérosol. Comme le précise la pharmacopée dans sa définition des aérosols⁴⁵, le gaz peut être liquéfié, ou comprimé.

Au vu de la réglementation drastique sur les gaz liquéfiés, nocifs pour la couche d'ozone, les nébuliseurs employés pour les eaux thermales sont à gaz comprimé⁶ : la dispersion de l'eau en fines gouttelettes est donc uniquement assurée par le passage de l'air comprimé sous pression à travers l'orifice du gicleur. Le gaz comprimé exerce une pression à la surface du liquide, et se transmet au liquide jusqu'à l'orifice du gicleur. De plus, l'utilisateur ne ressent pas de sensation de froid à la pulvérisation (contrairement aux gaz liquéfiés).

Dans le cas des nébuliseurs d'eau thermale, le gaz utilisé est l'azote : en effet, celui-ci est très stable, ininflammable, et possède une grande inertie chimique. De plus, son coût est faible, et il compose l'air atmosphérique à 78%.

L'inconvénient majeur des nébuliseurs à gaz comprimés est que la dispersion mécanique seule n'est pas le moyen de dispersion le plus efficace. De plus, une quantité importante de gaz est nécessaire pour obtenir une pression suffisante au cours de l'utilisation (lorsque le nébuliseur se vide de l'eau et du gaz, la place prise par le gaz augmente, donc sa pression diminue...). Enfin, si l'utilisateur appuie par erreur sur le bouton poussoir lorsque le nébuliseur a la tête en bas, tout le gaz s'échappe...

Les dispositifs à gaz comprimé, et donc à dispersion mécanique, paraissent, par leur côté écologique, et économique le meilleur choix dans les nébuliseurs d'eaux thermales.

4.2.2. Les matériaux utilisés pour le boîtier

Les récipients employés pour les boîtiers des nébuliseurs sont différents types : métal, verre (plastifié ou non), et matière plastique.

D'une manière générale, les boîtiers en verre ou matière plastique sont employés pour être en contact avec des principes actifs peu stables, nécessitant un conditionnement particulier. Les produits peu coûteux, et difficilement altérables sont placés dans des conditionnements plus simples, à savoir le boîtier métallique.

Parmi les différents métaux employés pour les nébuliseurs d'eau thermale, l'aluminium et le fer blanc⁶ sont les plus courants, avec les caractéristiques suivantes (Tableau 14).

Tableau 11 : Comparatif des matériaux utilisés pour les boîtiers des aérosols⁶

	Aluminium	Fer blanc
esthétique	meilleure	
vernissage intérieur	systématique	systématique
Ecologie	recyclable	
étanchéité	monobloc	deux pièces
corrosivité	non	traitement nécessaire
Poids	léger	
valorisant	imprimable	
Prix		moins cher
feuillet décoratif	posé une fois monté	posé à plat

Malgré son prix un peu plus élevé, l'aluminium semble le plus adapté pour le conditionnement des eaux thermales. En effet, par sa constitution monobloc, l'étanchéité est assurée. De plus, son utilisation cosmétique nécessite un aspect extérieur agréable : joli, léger, et recyclable.

4.2.3. Le boîtier

Deux types de boîtiers sont représentés : les boîtiers bi-compartmentaux et les boîtiers mono-compartmentaux, qui seront détaillés dans les paragraphes suivants.

4.2.3.1. Les boîtiers mono-compartmentaux

Les nébuliseurs mono-compartmentaux sont les plus classiques : il s'agit notamment du modèle utilisé par les laboratoires de La Roche-Posay, et par les laboratoires Pierre Fabre (Avène).

Dans ce procédé, l'eau minérale et l'azote sont en contact dans le récipient (Fig. 21) : l'eau occupe 2/3 de l'espace, et l'azote le reste. Le boîtier est en aluminium, le fond est concave et sans bouchon : extérieurement, c'est le signe distinctif qui permet de le différencier d'un boîtier bi-compartmental.

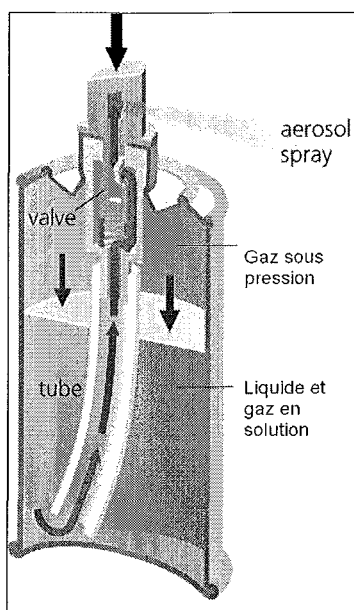


Figure 21 : schéma d'un aérosol mono-compartmental

A l'intérieur, l'azote a été introduit sous pression, et s'est dissout facilement dans l'eau, du fait de sa haute pression. Un tube plongeur relié à la valve arrive presque au fond du récipient : cela nécessite donc, lors de l'utilisation, de maintenir le nébuliseur bien droit. Lorsque la valve est actionnée, le mélange eau-azote arrive au contact de l'atmosphère et subit un dégazage. L'eau est donc projetée seule sur la peau.

Du point de vue de la pression, plus le nébuliseur est utilisé, plus l'azote prend de la place et se décompresse. Pour que la pression reste suffisante en fin d'utilisation, il faut que l'eau occupe seulement $\frac{2}{3}$ du volume total utile, et que la pression de départ soit d'environ 6 à 7 bars. En fin d'utilisation, quand toute l'eau a été expulsée, il reste de l'azote dans le récipient, comprimé à 2.25 bars au moins. Au remplissage, l'air surmontant l'eau se dissout avec l'azote : la proportion d'air mélangé à l'azote est estimée à un sixième.

Le récipient mono-compartmental est donc le type de nébuliseur le plus utilisé : néanmoins, toutes les eaux ne peuvent en bénéficier, certaines étant moins stables, ou ayant un contenu gazeux faisant partie intégrante de leur activité.

4.2.3.2. Les boîtiers bi-compartmentaux

Ce type de conditionnement, nommé « SANAIR » a été mis au point en 1984, par le professeur Clanet, exerçant à la faculté de pharmacie de Tours. Le principe est le suivant : L'eau est placée dans un réservoir intérieur, imperméable, mais déformable (qui peut être en aluminium souple, ou en matériaux plastique souple). Cette « poche » est sertie entre la valve, et le fond du réservoir, celui-ci formant une coupelle concave, munie d'un orifice permettant l'introduction de l'azote. L'azote entoure cette poche, à une pression de 8 bars : il n'y a donc aucun mélange entre l'azote et l'eau. C'est la pression sur la poche qui fait sortir l'eau, sans perdre de gaz lors de l'utilisation. Toutefois, la perte du volume d'eau fait redescendre la pression de l'azote à environ 2 bars.

Le conditionnement « SANAIR » présente de nombreux avantages : seule l'eau pouvant atteindre la valve de sortie, le fait de mettre le récipient la tête en bas ne permettra pas la fuite de gaz, comme avec les récipients mono-compartmentaux. Le fait de séparer eau et gaz, permet à des eaux peu stables de garder leur intégrité physico-chimique.

L'inconvénient de ce système est que la poche, sertie de chaque côté, ne pourra donc jamais se réduire à rien, laissant en fin d'utilisation un peu de l'eau contenue dans le récipient interne.

L'eau d'Uriage utilise ce type de nébuliseur, plus adapté à sa teneur en bicarbonates.

4.2.4. Les valves

Les valves sont un élément clé à la formation de l'aérosol : en effet, ce sont elles qui déterminent le degré de finesse des particules de dispersion, la quantité à libérer si elles sont munies d'un doseur, le diamètre de vaporisation...

Leur composition de base sera toujours la même (Fig. 22), à savoir :

- une coupelle à sertir, ou « férule », supportant l'ensemble de la valve
- un corps de valve, ou « coquille », qui est sertie à la coupelle et qui renferme le système d'ouverture et de fermeture
- un tube plongeur, qui amène l'eau du bas du récipient jusqu'à la valve
- un gicleur, ou « diffuseur », ou « soupape », pièce mobile qui relie la valve au bouton poussoir, et qui conditionne la quantité de produit libéré
- un ressort, qui enfonce le gicleur pour l'ouverture de la valve automatique
- des joints de sertissage, et des joints de gicleur, assurant l'étanchéité.

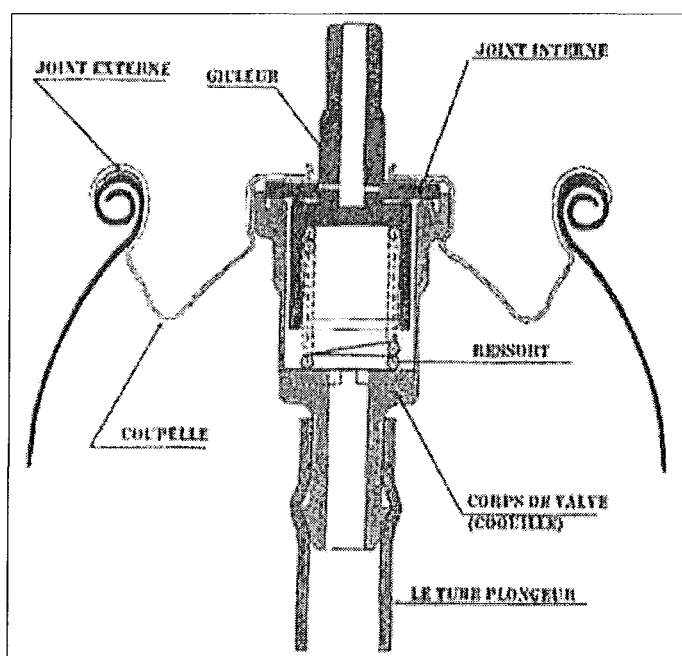


Figure 22 : Schéma d'une valve type⁴⁹

Le type de valve utilisé sera déterminant dans le mode d'utilisation des nébuliseurs.

En effet, l'utilisation d'une valve à bille, comme celle employée par les laboratoires La Roche-Posay⁴⁷ et Avène⁴⁸ permet d'utiliser le nébuliseur tête en haut, comme tête en bas. De plus, selon la valve employée, l'aérosol obtenu sera plus ou moins fin : ainsi, La Roche-Posay a choisi de diffuser des gouttes relativement importantes afin d'obtenir une couche d'eau plus homogène.

4.2.5. La mise en conditionnement de l'eau thermale

La mise en conditionnement des eaux thermales dépend de chaque laboratoire.

Les laboratoires Pierre Fabre, désireux de pouvoir commercialiser l'eau thermale d'Avène dans les mêmes conditions physico-chimiques qu'à la source, ont mis en place un système particulier : l'unité de fabrication a été construite à proximité de la source ; ainsi, une canalisation relie directement le griffon à l'usine, apportant l'eau d'Avène sur le lieu de production dans ses conditions naturelles.

Aucune modification n'est faite sur l'eau sortant du griffon⁴⁸ : la canalisation en acier inoxydable est simplement filtrée toutes les trois semaines, le flux permanent de l'eau garantissant le reste du temps sa pureté. Les boîtiers sont fournis non stériles : ils sont stérilisés à 160 °C, puis introduits dans le bloc stérile où ils vont refroidir. L'azote est fourni stérile, et les valves sont livrées dans des sachets prêts à être stérilisés.

Le mode de conditionnement s'effectue ainsi : les différents éléments du nébuliseur sont introduits dans le bloc stérile : l'eau minérale est introduite dans le boîtier en aluminium, la valve est sertie par un moyen mécanique, et l'azote est introduit à une pression de 7,5 bars.

L'eau d'Avène, bactériologiquement pure, ne subit aucun traitement : elle n'est pas contaminée au moment de son embouteillage, puisqu'il est effectué en milieu stérile, dans un conditionnement préalablement stérilisé.

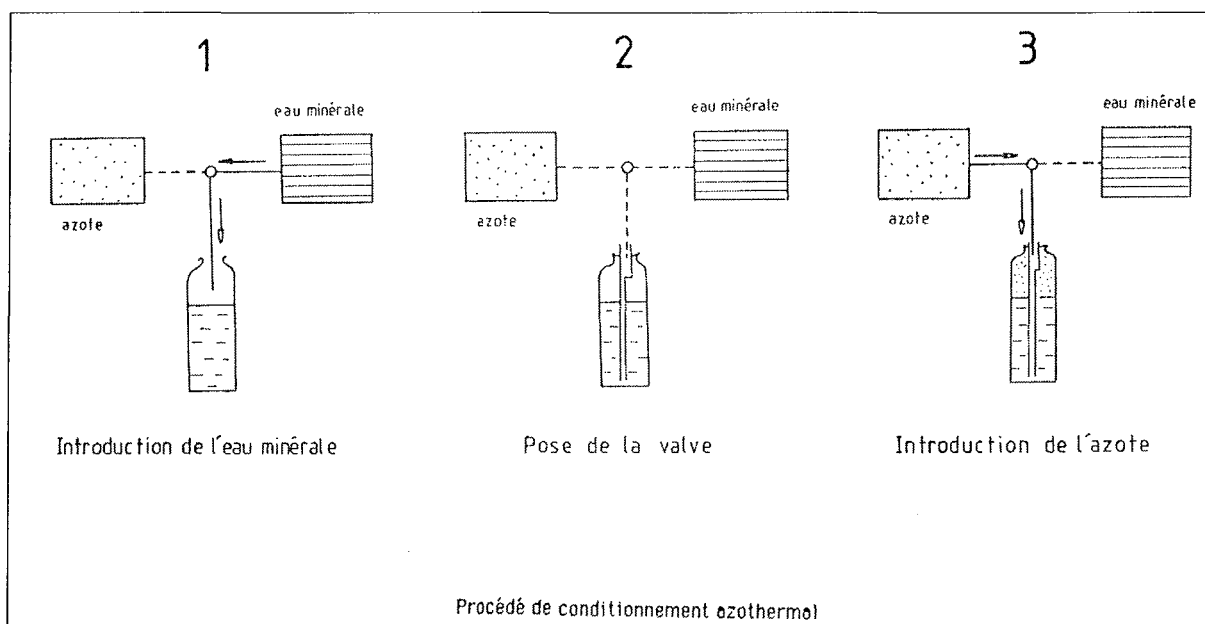


Figure 23 : Remplissage du nébuliseur⁶

Les laboratoires de la Roche-Posay fonctionnent sur le même modèle : l'eau est puisée au griffon, passant à travers un système de filtration, puis est amenée dans un laboratoire au moyen de canalisation. Chaque jour, le flux d'eau utilisé circulant dans un circuit, « tourne à vide » à certains horaires afin de garantir l'hygiène de l'eau. L'eau est alors conditionnée sous flux laminaire, en atmosphère stérile.

Le laboratoire Uriage, quand a lui, n'a pas donné d'informations. Il était question de transférer l'unité de fabrication sur le lieu de la source en 2000, afin que son lieu de production soit directement relié à la source.

4.2.6. La réglementation régissant le nébuliseur d'eau thermale

Le nébuliseur d'eau thermale est soumis, d'une part à la réglementation des produits cosmétiques par son appartenance à cette classe, et d'autre part à la réglementation des aérosols.

4.2.6.1. La législation du nébuliseur par son état de « produit cosmétique »

Le nébuliseur d'eau thermale étant un produit cosmétique, il est soumis à un ensemble de lois définies par le Code de la Santé Publique⁴⁹ dans le « Décret cosmétique » (Gérardin⁵⁰). Ce décret aligne les dispositions françaises concernant les produits cosmétiques, sur celles de la direction européenne, et fixe différentes obligations (Tableau 12) :

Tableau 12 : Obligations fixées par le Code de la Santé Publique relatives aux produits cosmétiques⁴⁸

L'établissement de fabrication, de conditionnement, ou d'importation de produits cosmétiques	Déclaration à l'AFSSAPS par l'intermédiaire de la préfecture ⁵¹
Le produit : création d'un « dossier cosmétique » contenant :	Une formule qualitative et quantitative du produit avec une spécification physico-chimique et microbiologique du produit, ainsi que des matières premières
	Un protocole de fabrication et de contrôle
	Une évaluation de la sécurité humaine du produit fini, établie notamment en prenant en considération le profil toxicologique (test de tolérance cutanée et oculaire) général des ingrédients, leur structure chimique et leur niveau d'exposition
	Toutes les données existantes en matière d'effets indésirables résultant de l'utilisation du produit
Obligations pour l'établissement :	Noms et adresses des personnes qualifiées responsables de l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine
	Pouvoir apporter des preuves de l'effet revendiqué (par des tests d'efficacité)
	Posséder la justification qu'il a bien transmis ces données aux trois centres anti-poison (de Paris, Lyon, et Marseille)

L'étiquetage est un point important fixé par le décret cosmétique⁵⁰. Il est aujourd'hui normalisé au niveau européen (Tableau 13).

Tableau 13 : Législation fixée par le décret cosmétique⁵⁰ fixant l'étiquetage des nébuliseurs d'eau thermale

Ingrédients		Liste écrite en nomenclature INCI (International Nomenclature Cosmetics Ingrédient), par ordre décroissant de concentration (sauf lorsque la concentration est inférieure à 1%) Parfums spécifiés (en nom générique, avec précision des arômes allergisants)
Produit en lui-même		Fonction du produit mentionnée, ainsi que son mode d'emploi, les précautions particulières d'emploi, et la quantité de produit à l'emballage
Éléments de traçabilité du produit	de	Nom ou raison sociale du fabricant, le code emballeur, le pays d'origine, le numéro de lot
Volume de l'emballage	de	Spécifié par un code
Durée de conservation	de	La date de durabilité maximale du produit est mentionnée, sauf si la durée de conservation est supérieure à 30 mois

Le nébuliseur d'eau thermale est soumis aux lois régissant les produits inflammables, du fait de la présence de gaz.

L'arrêté enregistré au journal officiel⁵² classe les composants inflammables en facilement ou extrêmement inflammables : en fonction de cela, l'étiquetage, doit comporter :

- nom et adresse du fabricant
- terme « récipient sous pression, à protéger des rayons du soleil, et à ne pas exposer à une température supérieure à 50°C, ne pas percer ou brûler même après usage »
- précautions additionnelles informant l'utilisateur sur les dangers spécifiques.

Les différentes législations citées précédemment soumettent les laboratoires à un étiquetage précis. Ainsi, le nébuliseur d'eau thermale d'une eau des Vosges présente cette étiquette (Fig. 23), respectant ces lois :

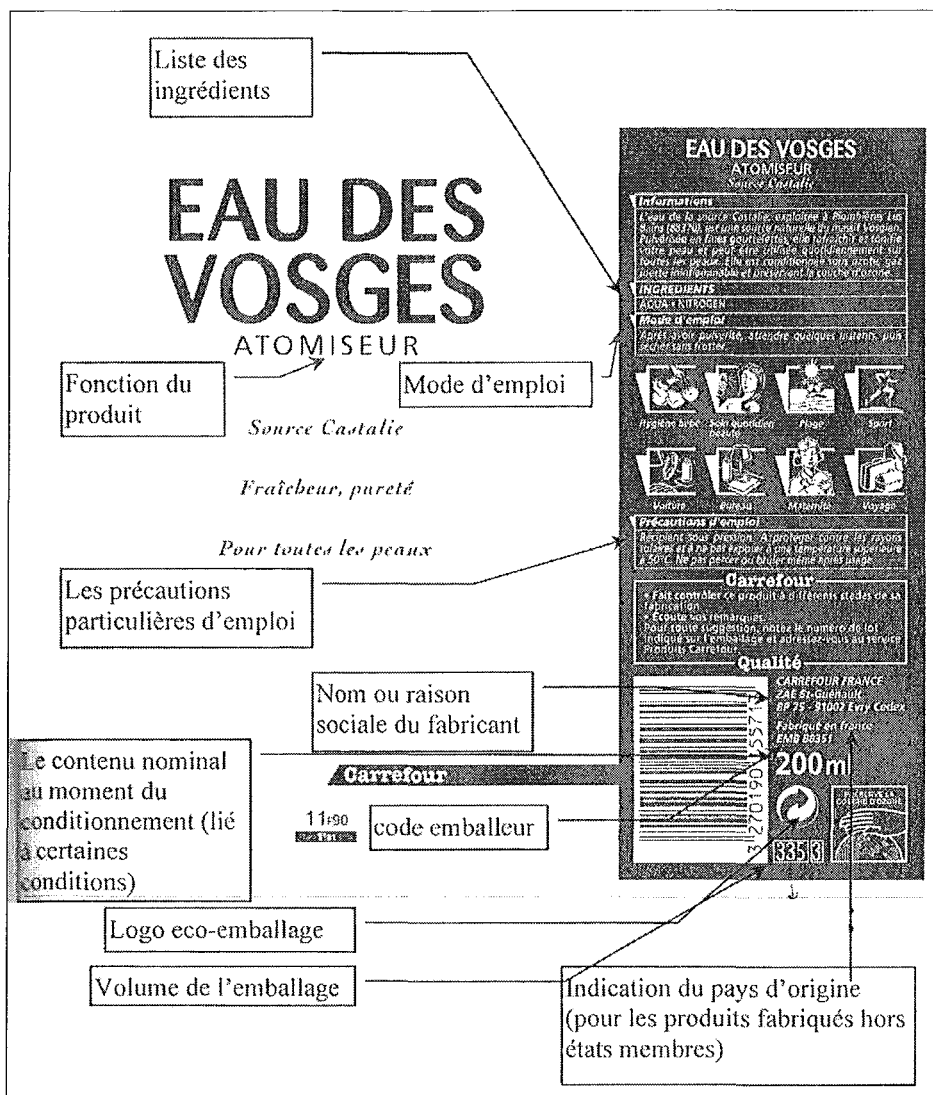


Figure 24 : Etiquette commentée d'une eau thermique⁴⁹

4.2.6.2. La législation concernant les aérosols

Outre la législation régissant les produits cosmétiques, le nébuliseur d'eau thermique est aussi soumis à une réglementation spécifique concernant les aérosols⁵³. Une définition générale européenne a été mise en place, concordant avec les différentes définitions fixées au niveau français :

« L'aérosol est un ensemble constitué par un récipient non réutilisable en métal, en verre ou en matière plastique, contenant un gaz comprimé, liquéfié ou dissous, avec ou sans liquide, pâte ou poudre, et pourvu d'un dispositif de prélèvement permettant la sortie du contenu sous forme de particules solides ou liquides, en suspension dans un gaz, ou sous forme de mousse, de pâte ou de poudre ou à l'état liquide. »

Les directives énoncées par la communauté européenne fixent différents points (Tableau 14).

Tableau 14 : Obligations relatives aux aérosols fixés par la législation européenne⁵²

Contenance	Inférieure à 1000ml (sauf pour les récipients en verre protégé par du plastique, dont la contenance est limitée à 220ml)
Conditions des tests d'épreuve pour l'emballage	Si la pression d'utilisation est inférieure à 6.7bar, la pression d'épreuve est de 10 bars Si la pression est supérieure à 6.7 Bars, la pression d'épreuve est supérieure de 50% à la pression interne à 50°C
Essais d'étanchéité	Chaque nébuliseur doit passer dans un bain d'eau à 50°C ; la pression ne doit pas dépasser 12 bars, et le volume de la phase liquide ne doit pas dépasser 87% de la capacité nette
Forme du récipient	Les récipients métalliques présentant des déformations asymétriques ou importantes sont rejetés
Essais de rupture sous pression	Les récipients métalliques doivent pouvoir résister sans fuite, ni rupture, à une pression supérieure de 20% à la pression d'épreuve prévue
La valve	Doit, dans les conditions normales de stockage et de transport, permettre une fermeture pratiquement étanche du générateur d'aérosol, et être protégée contre toute ouverture involontaire ainsi que contre toute détérioration, par exemple à l'aide d'un couvercle de protection
Résistance mécanique du générateur	Ne doit pas pouvoir être modifiée par l'action des substances contenues dans le récipient

Par son statut de produit cosmétique d'une part, et d'aérosol d'autre part, le nébuliseur d'eau thermale est donc soumis à une réglementation lourde, tant par l'étiquetage, que par les tests auxquels il est soumis.

4.3. Utilisation pratique du nébuliseur

Aujourd'hui, le nébuliseur d'eau thermale est peu utilisé à des fins dermatologiques : en effet, sa principale indication, véhiculée par les différents étés caniculaires, est l'effet rafraîchissant sur le visage.

Concernant son utilisation durant les canicules, des mesures ont même été mises en place⁵⁴, et des subventions accordées, afin que les hôpitaux et maisons de retraite puissent bénéficier de ces nébuliseurs aux moments d'intenses chaleurs : une application d'eau sur le visage permettrait d'évacuer un peu de chaleur corporelle, l'évaporation de sueur, ou d'eau, permettant un échange thermique et un rafraîchissement du corps.

Mais le but premier des nébuliseurs d'eau thermale n'est pas l'effet fraîcheur : l'objectif des laboratoires étant de prolonger les effets d'une cure thermale, et d'apporter les bienfaits thérapeutiques des eaux thermales à domicile, chaque nébuliseur a donc ses propres indications en fonction des effets thérapeutiques revendiqués.

4.3.1. Intérêt potentiel des eaux thermales en nébuliseur

Au delà de ce qui a été rapporté dans la partie 3 de cette thèse, certaines propriétés ont été évaluées et retenues comme étant des arguments favorables à l'utilisation des nébuliseurs d'eau thermale.

Ainsi, Cezanne *et al*⁵⁵ ont montré le rôle de l'eau thermale sur la fluidité des membranes cellulaires. Le dynamisme des lipides membranaires permettant le contrôle des activités enzymatiques, une membrane « rigide » diminuerait la sortie des enzymes.

L'étude, menée en double aveugle à l'aide de fibroblastes humains placés ou non dans de l'eau d'Avène, mesure la fluidité membranaire par différentes techniques. L'anisotropie de fluorescence par spectrophotométrie mesure la viscosité de la phase lipidique ; en présence d'eau thermale d'Avène, l'anisotropie baisse, ce qui équivaut à une augmentation de la fluidité membranaire.

La mesure de la diffusion latérale des lipides à l'aide d'une sonde fluorescente incorporée dans la membrane montre, quand à elle, que lors de l'ajout d'eau thermale, une augmentation du coefficient de diffusion est observée, et ce d'une manière proportionnelle à la quantité d'eau ajoutée.

Les paramètres de fluidité membranaire sont augmentés en présence d'eau thermale d'Avène, laissant supposer que la réactivité des défenses cutanées pourrait être augmentée.

D'autre part, les laboratoires DERMSCAN ont montré un effet hydratant⁵⁶ de l'eau d'Uriage : Dix femmes présentant une peau sèche reçoivent sur les faces antérieures des avant-bras d'un côté, une compresse d'eau d'Uriage appliquée 30 minutes, de l'autre rien. La RMN à transformée de Fourier étudie la capacité de résonance de l'hydrogène : les protons de l'eau et des lipides produisent deux pics intenses séparés de 3,5 ppm. Un effet hydratant de l'eau d'Uriage est observé à partir de 1 heure, il est maximal à 3 heures. Soixante-dix pour cent des volontaires présentent un taux d'hydratation supérieur à la zone non testée.

La même étude est réalisée en comparant une application de compresse d'eau distillée avec une compresse d'eau d'Uriage : après une heure d'application, l'effet hydratant de l'eau d'Uriage représente 125 % de l'effet hydratant de l'eau distillée, et 180 % à 3 heures.

Par différentes études, l'eau d'Uriage a montré :

Une osmolarité de 275 mOsm/l⁵⁷, très proche de celle du plasma (280 mOsm/l)

Une isotonie au plasma sanguin montrée sur des hématies⁵⁸ : le plasma de prélèvements sanguins est remplacé par de l'eau d'Uriage et laissé au repos 24 heures ; l'hémolyse des échantillons de sang, et des échantillons contenant l'eau d'Uriage sont alors mesurés ; l'hémolyse est identique dans les deux séries. L'eau d'Uriage est donc isotonique au plasma.

Une isotonie au plasma sanguin montrée sur une culture de kératinocytes⁵⁹ : des kératinocytes en culture sont placés dans du sérum physiologique, de l'eau d'Uriage, ou des eaux hypertoniques ; au bout de dix minutes, les kératinocytes sont mesurés (sur photographie). L'eau d'Uriage ne modifie pas la taille des kératinocytes ; en revanche, les eaux hypotoniques, par mouvement d'eau, provoquent une augmentation de la taille des kératinocytes.

4.3.2. Comparaison des indications des nébuliseurs pour les eaux d'Avène, de La Roche-Posay et d'Uriage

Les nébuliseurs des eaux d'Avène, de La Roche-Posay et d'Uriage présentent de nombreuses indications, largement diffusées par les laboratoires cosmétiques qui les produisent, indications confortées par les études réalisées sur les propriétés de chaque eau thermale. Le tableau 15 résume les utilisations possibles de ces nébuliseurs.

Tableau 15 : Comparatif des indications des eaux thermales d'Avène, La Roche-Posay et Uriage fournies par les différents laboratoires.

	Avène	La Roche-Posay	Uriage
Mode d'application	Pulvériser, laisser agir quelques instants (2-3 minutes), puis tamponner afin d'éviter les mouvement ioniques avec les cellules épidermiques	Pulvériser, laisser agir quelques instants, puis tamponner afin d'éviter les mouvement ioniques avec les cellules épidermiques	Pulvériser et laisser agir : pas besoin de tamponner
Inflammation chronique (dermatite atopique, eczéma, couperose...)	+	+	+
Inflammation aigue (brûlure, érythème solaire, acné...)	+ Compresse en application 15 minutes, en les ré-humectant si nécessaire, et à faire durant cinq jours	+	+
Rasage, épilation	+ (Application d'eau en spray : pose 3 minutes, puis tamponner d'excédent)	+	+
Phase d'épidermisation des brûlures graves	+ (Pulvérisation sur la brûlure et compresses d'eau trois fois par jour)	N.R.	N.R.
Lavage de plaies, soin de cicatrices	+ (Eau utilisée en lavage des plaies)	+ En milieu hospitalier, pour nettoyer et cicatrifier	N.R.

Après un peeling	+ (Eau utilisée pour neutralisée l'acide glycolique)	N.R.	N.R.
Après une dermabrasion ou une chirurgie laser	+ Eau utilisée en nettoyant pour la peau, et en apaisant	N.R.	+ Eau utilisée en nettoyant pour la peau, et en apaisant
Démaquillage	Eau utilisée pour parfaire le démaquillage et enlever l'excédant de démaquillant	Eau utilisée pour parfaire le démaquillage et enlever l'excédant de démaquillant	N.R.
Base de maquillage	Avant le maquillage, car la silice (14mg/l) contenue dans l'eau d'Avène matifie	N.R.	N.R.
Nettoyage	Hygiène quotidienne	Hygiène quotidienne	Hygiène quotidienne
Rafraîchir	+	+	+
Erythème fessier du nourrisson	Pour apaiser la peau	Pour enlever une pâte à l'eau sans irriter la peau	Pour enlever une pâte à l'eau sans irriter la peau
Action anti-radicalaire	+	+	N.R.
Utilisation chez adulte, enfant, nourrisson	+	+	+
Utilisation sur cuir chevelu	N.R.	N.R.	+
Hydratation de la peau	N.R.	N.R.	+
Pathologies O.R.L.	N.R.	N.R.	+ Isophy : aérosol à visée nasale sécheresse nasale encombrement nasal nettoyage

A partir des différentes études menées sur les eaux thermales, chaque laboratoire met en avant les qualités de son nébuliseur. Ainsi, les propriétés anti-inflammatoires et apaisantes seront le plus souvent citées, et appliquées dans nombre de pathologies dermatologiques. La visite médicale est pratiquée notamment dans les services de dermatologie, ou des outils sont mis à la disposition des médecins, tel les « kits lasers » fournis par les laboratoires Biorga ou Pierre Fabre, à l'usage des patients ayant subi une chirurgie laser.

Exemple du contenu du kit laser des laboratoires Pierre Fabre :

- Apaiser : par le Spray d'eau thermale Avène
- Nettoyer: avec la lotion nettoyante pour peaux intolérantes

- Hydrater, avec une crème anti-irritante et apaisante
- Protéger par une crème solaire protection extrême
- Corriger avec le stick correcteur vert Couvrance

De plus, des documents publicitaires sont fournis en pharmacie : ils permettent d'élargir l'utilisation « fraîcheur » du nébuliseur, largement utilisé dans ce cadre, à des gestes d'hygiène quotidienne d'une part, et à des gestes de soins traitants pour des pathologies cutanées (cf. Fig. 24).

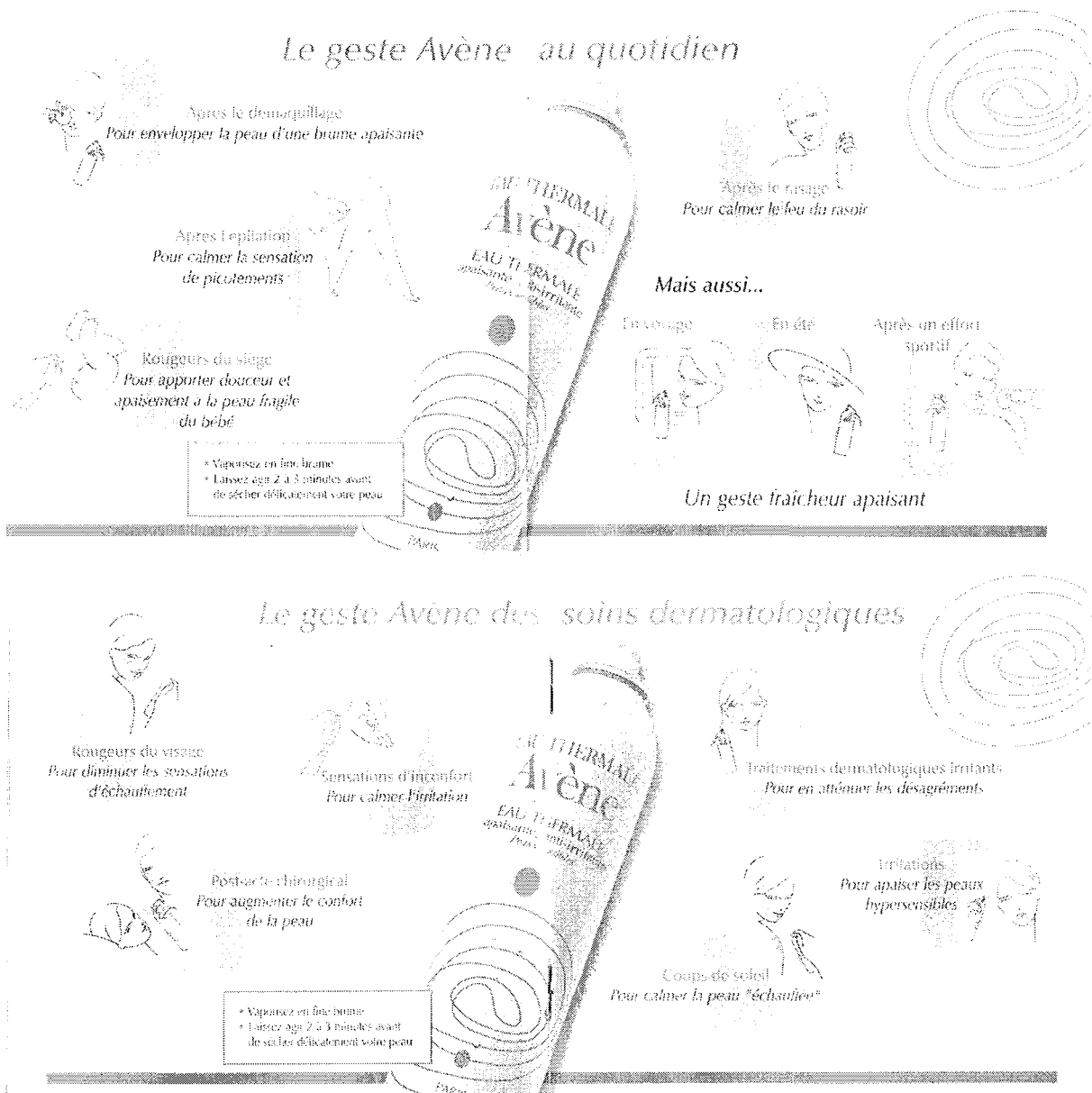


Figure 25 : Livret publicitaire du nébuliseur d'eau thermale Avène.

Concernant les différences d'emploi, seule l'eau d'Uriage se distingue par son hyperminéralité : en effet, étant isotonique au plasma³⁸, elle ne provoquerait pas d'assèchement de la peau au cours d'un contact prolongé ;

Il est donc conseillé de l'appliquer en nébulisât et de laisser poser à l'inverse des eaux hypominérales, telles celles d'Avène ou de La Roche-Posay, qui doivent être tamponnées après deux ou trois minutes de pose.

Enfin, l'eau d'Uriage est exploitée en application nasale : il s'agit de « Isophy », nébuliseur indiqué dans les pathologies O.R.L. En effet, dans des pathologies telles que la sécheresse nasale (ou le film de mucus protecteur s'est aminci) et l'encombrement nasal (ou la stagnation de mucus favorise l'infection) des lavages sont recommandés, surtout chez l'enfant et le nourrisson. Pour effectuer un bon lavage nasal, le produit utilisé doit être stérile et ne pas altérer la muqueuse pituitaire, ce qui est possible grâce à l'isotonicité de l'eau d'Uriage.

Isophy permettrait donc de nettoyer la cavité nasale en éliminant les allergènes et poussières, d'humidifier les fosses en atmosphère sèche grâce à ses propriétés hydratantes, et de faciliter l'évacuation des mucosités. De plus, son flacon est un boîtier de type bi-compartmental muni d'une valve anti-reflux pour éviter la contamination du produit.

4.3.3. Sensations perçues à l'utilisation des eaux d'Avène, de La Roche-Posay et d'Uriage sous leur forme nébuliseur

Outre les différences au niveau des indications, une étude menée par Bacle *et al*⁶⁰ a mesuré les effets ressentis sur la peau après application de différentes eaux thermales. Les quatre eaux testées (Avène, La Roche-Posay, Uriage, et Vichy) sont dotées de minéralités différentes (cf. Tableau 16).

Tableau 16 : Caractéristiques des quatre eaux testées (Avène, La Roche-Posay, Uriage, et Vichy)⁵⁹

Caractéristiques des eaux thermales	Avène	La Roche-Posay	Uriage	Vichy
Sodium (mg/l)	4,8	10	2360	1860
Potassium (mg/l)	0,7	2,2	45,5	99,6
Calcium (mg/l)	42,7	140	600	150,6
Magnésium (mg/l)	21,2	4,9	125	12,3
Chlorure (mg/l)	5,4	25	3500	357
Bicarbonate (mg/l)	226,7	396	402	4776,3
Sulfates	14	30	2862	Trace
Nitrates	1,4	Trace	<100	Trace
Résidu sec	207	44	11 000	5120
pH	7,4	6,9	6,77	7,00
Conductivité (en mS à 20°C)	0,6	0,9	31,5	13,3

Après application de cinq à dix minutes, les paramètres étudiés sont la fraîcheur, le picotement, la douceur de la peau et la souplesse, ainsi que le confort de la peau.

Tout d'abord, les eaux les plus fortement minéralisées disparaissent plus vite de la surface de la peau que les eaux faiblement minéralisées, cela s'expliquant par leur plus grande concentration saline impliquant une tension de surface plus faible.

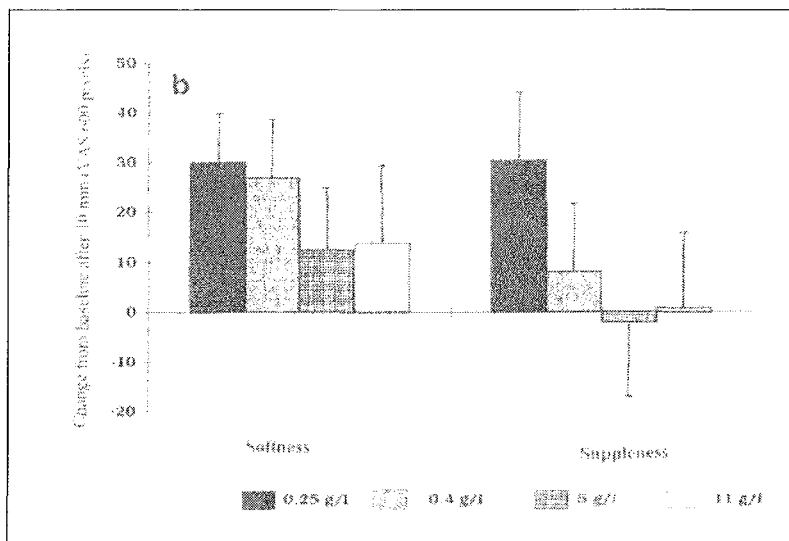


Figure 26 : Evolution de la souplesse et de la douceur, après pose de 10 minutes de différentes eaux thermales sur la peau⁵⁹

S'agissant de la fraîcheur, et du picotement, les différences montrées ne sont pas statistiquement significatives.

En revanche, les eaux les plus faiblement minéralisées entraînent après leur application une douceur et une souplesse de la peau plus importante (Fig. 26).

D'un point de vue du confort cutané, il apparaît que les eaux les plus faiblement minéralisées sont plus agréables à utiliser.

4.4. les concurrents des nébuliseurs d'eau thermale sur le marché

Les nébuliseurs d'eau thermale, commercialisés dans l'optique de prolonger des soins thermaux, ont vite acquis une dimension cosmétique : leur utilisation principale est un effet fraîcheur, ou pour parfaire un démaquillage.

Profitant de ce marché, d'autres laboratoires dermo-cosmétique se sont alors engouffrés dans la brèche de ce marché lucratif : en effet, un nébuliseur d'eau thermale de 300 ml vaut en moyenne 6 euros (en juillet 2007⁶¹), ce qui équivaut à une eau à 20 euros le litre...

4.4.1. Les nébuliseurs d'eau minérale

Les concurrents les plus directs des nébuliseurs d'eau thermale, sont les nébuliseurs d'eau minérale. En effet, les eaux minérales naturelles possèdent elles aussi des propriétés favorables pour la santé (Cf. définition des eaux minérales naturelles, annexe 6.2.2). Chef de file de ce groupe, le nébuliseur d'eau d'Evian : jouant sur la notoriété de son eau minérale en boisson, le groupe Nestlé commercialise l'eau minérale d'Evian en spray.

Les nébuliseurs d'eau minérale ont la même force de vente que les eaux thermales, à ceci près qu'elles ne disposent souvent pas d'essais cliniques, ou de recul sur d'éventuels effets de l'eau sur la peau puisque n'ayant pas été utilisés en cure thermale.

4.4.2. Les nébuliseurs d'eau non minérale

Les laboratoires purement cosmétiques se sont lancés eux aussi sur le marché des nébuliseurs d'eau, comme par exemple Corine de Farme, marque de cosmétiques peu onéreuse vendue en supermarché. Ce laboratoire commercialise un nébuliseur, à base d'eau dont la provenance n'est pas spécifiée : il ne s'agit donc probablement pas d'une eau minérale. Concernant l'argument de vente, leur site Internet⁶² est très clair :

« Pour vous rafraîchir en toute occasion, après une activité sportive, en voyage ou au soleil, Corine de Farme a formulé cette eau 100 % pure obtenue par un procédé naturel de filtration qui garantit sa pureté. »

L'intérêt pour l'utilisateur est donc un meilleur rapport qualité/prix, s'il l'utilise à but rafraîchissant uniquement. En revanche, aucun aspect thérapeutique n'est mis en avant : ce produit est à usage cosmétique.

4.4.3. Les nébuliseurs d'eau enrichie

D'autres laboratoires de cosmétologie ont eu une approche différente : ils ont créé un nébuliseur, à base d'eau enrichie.

Caudalie⁶³, par exemple, commercialise l'eau de raisin : ce produit se compose d'eau mais aussi d'extraits de raisin (riche en polyphénols, la base de la gamme cosmétique Caudalie), de myrthe, d'eau de fleur d'oranger, et d'huile essentielle de romarin.

Les indications proposées par le laboratoire sont multiples: astringent, anti-teint terne, en après rasage pour les hommes, tonique rafraîchissant, hydratant, et ce pour tout type de peaux. Leur conseil d'utilisation est de pulvériser l'eau, puis de laisser agir sans tamponner. Pour un effet fraîcheur plus important, le nébuliseur peut être conservé au réfrigérateur.

Aucune étude n'a été publiée sur le sujet, mais le laboratoire vante des propriétés thérapeutiques, telle que l'hydratation, l'effet apaisant, ou encore l'effet antioxydant grâce aux polyphénols de raisin.

De la même manière, Nuxe⁶⁴ propose son « Eau fraîche spa tonic », enrichie aux plantes amazoniennes, aux huiles essentielles et à la vitamine E : Ce produit aurait des propriétés tonifiantes, énergisantes et rafraîchissantes, sans risque de photosensibilisation.

D'une manière générale, ces nébuliseurs à base d'eau enrichie, ne concurrencent qu'une utilisation cosmétique du nébuliseur d'eau thermale.

4.4.4. Les nébuliseurs d'eau de mer

Il n'existe pas à l'heure actuelle, de nébuliseur d'eau de mer à usage cutané⁶⁵, du fait de la forte concentration en sels qui provoque un tiraillement de la peau. Mais « Isophy », le nébuliseur nasal d'eau d'Uriage utilisé dans les pathologies O.R.L. est en concurrence directe avec les nébuliseurs d'eau de mer.

En effet, des études ont été menées sur Physiomer® et ses analogues, montrant ainsi son pH alcalin, son isotonicité aux cellules, une amélioration de la croissance de la muqueuse nasale après chirurgie⁶⁶, une action au niveau immunitaire, réduisant ainsi l'inflammation⁶⁷.

« Isophy », quand à lui, possède les propriétés de l'eau d'Uriage, montrées par les études que nous avons citées.

Ces produits sont donc des concurrents directs des nébuliseurs d'eau de mer, puisque ayant les mêmes indications.

Il sera toutefois souligné qu'Isophy a un intérêt supplémentaire dans la mesure où il possède des propriétés hydratantes. Il pourra alors être utilisé dans les cas de sécheresses nasales induites par certains médicaments, tels que l'isotrétinoïde

Les nébuliseurs d'eau thermale sont loin d'être les seuls dans leur catégorie.

Dans le domaine de l'utilisation cutané, ils sont les seuls à apporter des preuves scientifiques sur leurs bienfaits, et leur supériorité n'est pas à démontrer ; mais le détournement de leur utilisation, dans un but cosmétique, les met en concurrence avec des produits améliorant sans cesse le côté « plaisir » des produits, argument de vente incontesté.

4.5. Le nébuliseur d'eau thermale en pharmacie

Etant persuadée des effets bénéfiques des eaux thermales, il m'a fallu étudier les moyens pour conseiller au mieux les utilisateurs de nébuliseurs. Les clients se tournant vers les pharmacies pour acheter leurs produits cosmétiques, sont en attente de conseils, d'un petit plus... En outre, ces personnes ont souvent une peau dite « à problème » : sensible, très sèche, acnéique, atopique, etc.... Les orienter vers des gammes thermales semble donc un choix judicieux, car celles-ci sont le plus souvent sans parfum, très bien tolérées et à base de ces eaux thermales dont les effets sont fortement étudiés.

L'eau thermale est le plus souvent vendue intégrée dans un produit cosmétique traitant. Il serait donc intéressant d'expliquer aux personnes utilisant des produits à base d'eau thermale, que le nébuliseur fait partie intégrante d'un soin de peau : en effet, la bombe contient l'eau telle qu'on la trouve dans les stations thermales, avec toutes les propriétés thérapeutiques qu'elle peut avoir. Soin complémentaire, il faut l'intégrer au mieux dans les soins quotidiens de la peau : elle peut être utilisée pour le nettoyage à la place d'une eau trop calcaire irritante, à la fin d'un démaquillage pour enlever l'excédent de produit démaquillant, ou bien en soin préparateur de la peau avant l'application d'une crème. Elle peut donc se positionner en remplacement de certains produits de type « tonique » ou produit lavant.

Le message suivant doit être intégré au mieux dans le conseil pharmaceutique : l'eau thermale en nébuliseur n'est pas uniquement un « geste fraîcheur », mais possède des actions thérapeutiques. A cet effet, les consignes d'application propres à chaque eau doivent être rappelées : pulvériser une quantité importante d'eau, laisser poser, tamponner, afin que les éléments minéraux diffusent, et puissent agir.

5. Conclusion

Les nébuliseurs d'eau thermale sont nés du succès des stations thermales. Conscients des effets thérapeutiques nombreux observés au cours des cures, les grands groupes cosmétiques ont décidé de proposer à la vente des nébuliseurs d'eau thermale contenant cette même eau, dont les caractéristiques physico-chimiques ont été conservées.

En reprenant point par point les propriétés mises en évidence par les études nombreuses menées sur les eaux thermales, les laboratoires ont pu donner des indications nombreuses au nébuliseur : Ainsi, des caractéristiques anti-oxydantes de son eau, La Roche-Posay propose d'utiliser son nébuliseur dans les cas de coups de soleil, cicatrices, ou tout simplement en complément de l'utilisation d'une crème anti-ride, pour prévenir le vieillissement cutané. De la même manière, l'eau d'Avène ayant montré des propriétés anti-inflammatoires, les laboratoires Pierre Fabre ont indiqué son utilisation dans toutes les pathologies inflammatoires (acné, eczéma, dermatite atopique, peaux sujettes aux rougeurs...). Uriage, eau limitant le développement des réactions allergiques est utilisée en cure, mais aussi par l'intermédiaire de son nébuliseur dans toutes les pathologies à composante allergique.

Le nébuliseur, outre son aspect « fraîcheur », peut donc être utilisé à des fins thérapeutiques. Son conditionnement sous pression, à proximité des stations, dans des conditions stériles, lui permet de conserver l'eau thermale sous sa forme la plus proche de sa sortie à la source, et ainsi de conserver ses propriétés thérapeutiques. C'est un outil à conseiller dans de nombreux cas de dermatoses, en complément d'un traitement médicamenteux, et pas seulement en tant que produit cosmétique pur. Il appartient donc au pharmacien d'officine de développer l'usage des eaux thermales.

6. Annexes

6.1. Généralités sur les eaux thermales

6.1.1. Le thermalisme d'hier et d'aujourd'hui

6.1.1.1. Histoire

D'après Queneau *et al.* ⁶⁸, les premiers témoignages de l'Histoire Thermale, c'est-à-dire l'utilisation des eaux chaudes à usage médical, dateraient de 3 000 ans avant J.C., et ce sur plusieurs continents : des traces du thermalisme ont été retrouvées en France, en Italie, en Grèce, en Égypte... Les principes de la crénothérapie, à savoir le traitement par des eaux médicinales sur le lieu d'émergence de ces eaux, furent posés dès 400 ans avant J.C. par Hérodote.

Celtes, Gaulois, et Romains se sont succédés pour goûter aux bienfaits des eaux². Cependant, c'est avec l'occupation romaine que les constructions des "Therms" se multiplient dans toute la Gaule. Après une longue période d'oubli pendant le Moyen âge, le thermalisme renaît au dix-huitième siècle. C'est en 1604, sous l'impulsion d'Henri IV, que fut inaugurée la première Charte des eaux minérales.

Au fil des siècles et des guerres, les stations thermales se modernisent pour accueillir les soldats qui viennent y soigner leurs blessures. Sous le Second Empire, avec l'avènement du chemin de fer, les villes d'eaux se multiplient, les stations thermales connaissent un véritable essor tant sur le plan médical que sur le plan architectural. Elles accueillent dans leurs palaces une société brillante, notamment de nombreux étrangers ; ceux-ci sont attirés par l'animation culturelle des villes d'eaux autant que par leur réputation médicale.

Au vingtième siècle, la première guerre mondiale génère un grand nombre de blessés : leurs blessures sont soignées dans les établissements thermaux, et une charte des cures hydrominérales de guerre est alors mise en place.

Peu à peu, les propriétés thérapeutiques des sources ont été reconnues, reconnaissance qui a abouti, en 1950, à la prise en charge des soins thermaux par la Sécurité sociale.

6.1.1.2. Le thermalisme en quelques chiffres

La richesse thermale de la France est considérable : selon la société française d'hydrologie et de climatologie⁶⁹, le pays compte 1 200 sources, dont quatre-vingt-dix-huit pour cent se trouvent au sud d'une ligne Bordeaux Metz, avec une concentration plus marquée dans les terrains volcaniques (Fig. 27).



Figure 27 : Répartition des stations thermales en France⁶⁶

Ces 1 200 sources sont exploitées par 104 stations thermales : une station peut en effet abriter plusieurs sources, et toutes les sources ne sont pas nécessairement exploitées par une station.

La crénothérapie fait l'objet de nombreuses études scientifiques, tant en France qu'à l'étranger. La base de données de l'INSERM témoigne de l'abondance de publications consacrées à ce type de traitements. Auparavant, la médecine thermique était enseignée dans le programme de thérapeutique, et ce jusqu'en 1968, date à laquelle la matière a été suspendue. De ce fait, nombre de médecins n'ont pas été formés à cette discipline, ignorant ainsi les nombreuses publications éditées sur le sujet. Ce n'est qu'en 1997 que la crénothérapie réapparaît dans les enseignements obligatoires du 2ème cycle des études médicales.

Alors même que cette discipline a longtemps été mise à l'écart, il a pourtant été montré par Queneau *et al.*⁶⁶ que la cure thermique détermine trois effets positifs appréciables tant pour les malades que pour la collectivité :

- une réduction sensible des symptômes
- une amélioration de l'état de santé
- une réduction de la consommation de médicaments.

L'efficacité du thermalisme n'est donc pas contestée, en particulier pour les pathologies chroniques et rebelles : la cure thermique intervient essentiellement en complément de traitements successifs qui ne se sont pas révélés suffisamment efficaces. Elle est alors d'autant plus appréciée par les médecins et les malades qu'il s'agit d'une médecine naturelle, et qu'elle ne vient pas augmenter, mais au contraire diminuer la prise de médicaments allopathiques.

Les cures thermales, dont les tarifs ont été harmonisés depuis 1999, durent 21 jours, temps nécessaire pour que l'action soit optimale⁶⁷. Les établissements thermaux ont accueilli en 1998 une population de 565 000 curistes⁶⁸. Cette population a subi une légère diminution depuis 1990 (environ 100 000 curistes), la tendance s'inversant lentement.

Enfin, il est à noter que le thermalisme, représente plus de 100 000 emplois permanents⁶⁸ ou saisonniers, qu'il ne contribue que pour 0,3 % aux dépenses d'assurance maladie, et que cette dépense n'a augmenté que de 8.6% en 12ans (contre 52,9% pour l'ensemble des dépenses de santé).

6.1.1.3. Les indications principales du thermalisme

La sécurité sociale a établi une liste des onze orientations pour lesquelles elle prend en charge les cures thermales ; les traitements et les soins sont administrés par des stations agréées et conventionnées pour des orientations précises, en fonction notamment de la spécificité de leurs eaux.

Les indications agréées du thermalisme sont indiquées dans le tableau 17, avec leur représentativité.

Tableau 17 : Analyse de la fréquentation par orientation thérapeutique, pour des assurés sociaux ayant suivi une cure de 18 jours sur prescription médicale⁷⁰

Orientations Thérapeutiques	2005	Représentativité en % pour 2005
Rhumatologie	367 464	72,20%
Voies respiratoires	58 683	11,53%
Appareil urinaire ou digestif	28 013	5,50%
Maladies cardiovasculaires et artérielles	7 365	1,45%
Phlébologie	19 568	3,84%
Affections psychosomatiques	7 936	1,56%
Dermatologie	14 640	2,88%
Neurologie	4 047	0,80%
Gynécologie	396	0,08%
Troubles du développement de l'enfant	567	0,11%
Affections de la muqueuse bucco-linguales	195	0,04%

La rhumatologie est l'indication principale de la crénothérapie en France⁶⁶ : en effet, l'action conjointe des minéraux passant la barrière cutanée, de l'alimentation, de l'eau de boisson, la présence de kinésithérapeutes effectuant massages et rééducation, et surtout l'effet thermique des eaux font que les soins thermaux sont très adaptés à la pathologie rhumatologique.

En second lieu viennent les affections respiratoires chroniques, telles que l'asthme ou les otites séreuses chroniques. Les eaux thermales préconisées dans ces affections sont de type sulfuré et bicarbonaté-sodique⁶⁶ : en effet, les différents soins pratiqués permettent une diminution de l'inflammation, ceci associé à un milieu pauvre en pollution.

L'effet thermique étant l'aspect le plus exploité au niveau des cures thermales, l'indication dermatologique n'est pas la plus représentée malgré les bénéfices directs de l'eau thermale sur la peau. Treize stations en France sont agréées pour dispenser des soins dermatologiques (Tab. 18⁶⁶ : les eaux minérales utilisées possèdent la plupart du temps un élément oxydo-réducteur dans leur composition, ou bien sont riches en hydrogène sulfuré (H₂S).

Tableau 18 : Liste des établissements thermaux agréés à des soins dermatologiques⁶⁶

Avène les bains
La Bourboule
Camoins Les Bains
Les Fumades
Molitg Les Bains
Neyrac Les bains
Rochefort Sur Mer
La Roche-Posay
Sail-Les-Bains
Saint-Christau
Sainte-Claude-Matouba-Papaye
Saint-Gervais
Tercis-Les-bains
Uriage-Les-Bains
Ziguara-Bains d'Urbalacone

Représentant 2.8% de la fréquentation des stations thermales en 2005⁶⁸, les patients suivis pour des pathologies dermatologiques sont le plus souvent atteints de dermatoses chroniques rebelles aux médicaments (la dermatite atopique représente en 2005 60% de la fréquentation des cures dermatologiques, le psoriasis 30%) ou de séquelles traumatiques (cicatrices de brûlures...).

Les eaux thermales en nébuliseur, en alternative à la cure thermale, permettent des soins à domicile dans le cadre de pathologies dermatologiques inflammatoires, afin de bénéficier de l'effet de contact de l'eau thermale sur la peau.

Si le thermalisme a des effets bénéfiques sur un malade, il existe des contre-indications aux cures thermales⁶⁶, quelle que soit l'orientation thérapeutique désirée : toute altération sévère de l'état général (que ce soit néoplasie, cardiopathie, état infectieux évolutif, insuffisance rénale ou hépatique, ou insuffisance respiratoire ...) sera contre-indiquée : en effet, les soins peuvent s'avérer fatiguant, de par la chaleur, la force de l'eau, les mobilisations.... Les personnes ayant de grandes pertes de mobilité ne seront pas candidats à une cure thermale.

6.2. Définition d'une eau thermale

6.2.1. Etymologie

L'adjectif « thermal » est dérivé du nom « thermes » ;

Les origines de « thermes » sont issues du latin « thermae », et du grec « thermos », signifiant chaud. Ce mot apparaît en 1625 dans la langue française⁷¹, et la notion des « eaux thermales » est quand à elle attestée en 1735 par Woodward⁷².

6.2.2. Définitions des eaux thermales

A travers les âges, différentes définitions ont été attribuées aux eaux thermales ; celles-ci se basent sur le critère thermique principalement :

"Les sources d'eau chaude ou thermales, présentent tous les degrés de chaleur depuis l'eau bouillante, qui est de 100 degrés, jusqu'à tempérée" (Dictionnaire de Paramelle, 1856).

"Une source est dite thermale quand sa température dépasse celle de la zone de température constante" (Dictionnaire De Launay, 1899).

"Une eau thermale est une eau souterraine dont la température est de 5° supérieure à la température moyenne des sources ordinaires, c'est à dire à la température moyenne du lieu, ou à la température de la zone à température constante du sol à altitude égale" (Gosselin Schoeller, 1939).

"Eau de source ayant une température élevée" (Dictionnaire des Sciences de l'Environnement, 1990).

"Eau d'une source chaude ou tiède" (Dictionnaire de l'Environnement AFNOR, 1994).

Etaient considérées comme des eaux thermales, des eaux dont la température à l'émergence était élevée, du moins plus élevée que la température constante du sol au point d'émergence. La définition des eaux thermales s'est enrichie par la suite d'un aspect thérapeutique :

"Une eau thermale a une température élevée à la source et des propriétés thérapeutiques" (Le Petit Robert, 1994).

"Eau souterraine naturellement chaude à son émergence (source, puits jaillissant) et utilisable de ce fait à des fins particulières: thermalisme, chauffage" (Dictionnaire français d'Hydrogéologie, 1977).

Les laboratoires Pierre Fabre (Neuzil *et al.*³) donnent cette définition aux eaux thermales et notamment à celle d'Avène : « Eau de source naturellement minéralisée dont la composition permet une utilisation thérapeutique (reconnu par l'académie de médecine) ».

Ces définitions ne sont pas concordantes : les unes se réfèrent au seul critère de température, en accord avec l'étymologie, « eau thermale », alors synonyme de « eau chaude », avec une comparaison à un seuil de température ; les autres associent la température et un usage en conséquence, que ce soit balnéaire (cf. *thermes*) ou thérapeutique ; l'eau thermale est alors incluse dans les eaux minérales (de même que le dérivé « thermalisme » désigne toutes activités d'usage d'eau minérale, chaude ou froide).

D'une manière légale, il n'existe pas à proprement parler de définition des eaux minérales naturelles à usage thermal dans le Code de la Santé Publique⁷³, celles-ci n'étant pas considérées comme des médicaments. Cependant, pour les eaux qui font l'objet d'un conditionnement, il existe une définition réglementaire donnée par le journal officiel⁷⁴ de 1989. Les eaux thermales étant des eaux minérales, elles seront donc régies par ce texte :

« Une eau minérale naturelle est une eau possédant un ensemble de caractéristiques, qui sont de nature à lui apporter des propriétés favorables à la santé.

Elle se distingue donc des autres eaux destinées à la consommation humaine d'une part, par sa teneur en minéraux, oligo-éléments, ou autres constituants lui conférant certains effets, et d'autre part, par sa pureté originelle.

L'une et l'autre caractéristiques ont été conservées intactes, en raison de l'origine souterraine de cette eau qui a été tenue à l'abri de toute pollution.

L'eau minérale naturelle provient d'une nappe ou d'un gisement souterrain, exploitée à partir d'une ou plusieurs émergences naturelles ou forées.

Elle témoigne, dans le cas de 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. »

Les eaux minérales peuvent donc s'opposer aux eaux de sources qui, elles, n'ont pas de propriétés favorables à la santé et sont définies comme « ne devant pas nuire à la santé ».

Au vu de toutes les définitions envisagées, une eau thermale pourra se caractériser par :

- une origine profonde (qui garantit sa pureté)
- des caractéristiques physiques et chimiques déterminées et stables, malgré les fluctuations naturelles
- des effets pharmacologiques (ce qui la différenciera d'une eau de source)

6.3. Législation régissant les eaux thermales

6.3.1. Obligations

Les eaux thermales sont des eaux régies par les lois s'appliquant aux eaux minérales.

Le journal officiel⁷⁵ a publié le 6 juin 1989, un décret relatif aux eaux minérales naturelles et aux eaux potables préemballées. Les eaux thermales doivent donc remplir certaines obligations :

Les eaux thermales doivent être administrées au public, telles qu'elles se présentent à l'émergence, c'est-à-dire que leur composition en éléments minéraux ne doit pas être modifiée. Toutefois, dans certaines conditions fixées par le décret, sont autorisés certains traitements, dont la séparation des éléments instables par décantation ou filtration, sans modifier l'eau dans sa composition en éléments essentiels. L'élimination de gaz carbonique par des moyens mécaniques uniquement, est autorisée, de même que l'adjonction ou la réincorporation de gaz carbonique.

Concernant le transport des eaux thermales, toute livraison ou administration d'eau thermale (exploitation, buvette, établissement thermal, embouteillage, ...) doit être autorisée par le Ministère chargé de la Santé, en application du décret n° 57-404 du 28 mars 1957⁷⁶ : « Le transport de l'eau minérale en tout récipient autre que ceux autorisés par la distribution au consommateur final est interdit »

Les conditions d'exploitation sont sous la surveillance de la DDASS (Direction des Affaires Sanitaires et Sociales), de la DRIR (Direction Régionales de Industrie et de la Recherche) et du BRGM (Bureau de Recherches Géologiques et Minières).

Le dispositif de surveillance (prélèvements au point d'émergence, aux points d'usage...) a été renforcé par plusieurs arrêtés ministériels : il intègre la nouvelle directive de la Direction Générale de la Santé (application juin 1999) sur la prévention des risques de légionellose. L'ensemble des établissements s'est engagé dans une démarche de normalisation sous l'égide de l'AFNOR.

6.3.2. Autorisations nécessaires à l'exploitation d'une eau thermale

Pour pouvoir exploiter une source, il est nécessaire de réunir différentes autorisations, procédure qui demande environ une dizaine d'années.

6.3.2.1. Autorisation d'exploitation des sources

Selon le journal officiel⁷⁷ du 27 mars 1957, une étude concernant l'agrément de la source doit être déposée en vue d'une instruction locale auprès du préfet et de la Direction Régionale de l'industrie et de la Recherche (DRIR), qui prends avis auprès de la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS) et du Conseil Départemental de l'hygiène.

Dans ce dossier doivent être précisés des éléments tels que la situation exacte du captage, un rapport géologique sur l'origine et la nature des terrains, la stratigraphie du gisement hydrogéologique.

Concernant l'eau elle-même : doivent être indiqués le débit de la source, la température de l'eau à l'émergence, les résidus secs à 180°C et 260°C, la conductivité de l'eau, le pH, les anions et cations, les éléments non ionisés, les oligo-éléments, les propriétés rayonnantes... Seront aussi mentionnés les tests de non contamination microbienne.

Une fois l'instruction locale validée, un arrêté sera délivré par le ministère des Affaires Sociales, en consultation avec La Direction Générale de la Santé (DGS), avec avis favorable de la faculté de médecine sur la propriété des eaux. L'autorisation délivrée sera valable trente ans.

6.3.2.2. Déclaration d'intérêt public

Cette autorisation est facultative, mais permet, si elle est acceptée, de définir un périmètre de protection autour de la source pour en éviter sa contamination.

Cette déclaration d'intérêt public est définie par un décret du conseil d'état⁷⁸.

6.3.2.3. Périmètre sanitaire de protection

Ce périmètre peut être imposé par un décret en Conseil d'état, suite à une déclaration d'intérêt public. Dans ce cas, il est imposé au propriétaire, ainsi qu'aux tiers quels qu'ils soient, de demander une autorisation préalable pour tout travaux.

Dans le cas où il n'existe pas de déclaration d'intérêt public, c'est l'ingénieur des Mines en charge du dossier qui détermine le périmètre sanitaire de protection. Ce périmètre ne s'impose alors qu'au propriétaire de la source, avec obligation juridique d'assurer la protection de la source et interdiction d'effectuer tout travaux pouvant nuire à la pureté de la source.

6.3.2.4. Modalités de contrôle de la source

Le programme de contrôle arrêté par la DDASS comprend une surveillance analytique de la qualité de la ressource en eau et de ses divers usages mis en place, aux frais de l'exploitant par un laboratoire agréé. Ces contrôles sont effectués trois fois par an en général. De plus, la DDASS effectue elle-même un contrôle par an sur toutes les utilisations, du captage à l'utilisation.

Selon un arrêté du 14/10/1937, modifié par l'arrêté du 20/07/1992, sont définis les différents points de contrôle des eaux thermales. Sont mesurés :

- la conductivité de l'eau à 20°C, son pH, sa température, son alcalinité
- au moins un élément caractéristique de l'eau minérale, afin de vérifier sa constance en éléments minéraux
- un dénombrement sur un échantillon de 1ml des bactéries revivifiables, après 24h à 37°C, et 72h à 22°C, avec ensemencement dans les 12heures qui suivent le prélèvement, afin de vérifier sa pureté
- un dénombrement sur 50ml des anaérobies sulfite-réducteurs, sur 250ml des coliformes totaux à 37°C, des coliformes thermo tolérants, des streptocoques du groupe D, et des pseudomonas aeruginosa, et sur un litre les Legionella.

Les résultats de cette surveillance sont interprétés en continu et peuvent conduire à prendre, si nécessaire, des mesures dont l'objet est la sécurité sanitaire des usagers. La préfecture émet alors un arrêté de suppression d'exploitation pris dans le cadre des pouvoirs exceptionnels de police.

6.4. Composition des eaux thermales

6.4.1. La formation des eaux thermales

La "machine thermique" qui est à l'origine de la thermalité fonctionne schématiquement de la façon suivante⁷⁹ : la densité de l'eau diminuant quand sa température augmente, l'eau réchauffée dans les profondeurs de la terre tend à remonter vers la surface ; sa circulation est facilitée par le fait que l'élévation de température diminue sa viscosité. C'est l'effet de "thermosiphon" : l'eau froide s'enfonce, pour se réchauffer, puis remonte.

Sa circulation en profondeur draine une chaleur accumulée depuis des centaines, voire des millions d'années. Cette chaleur provient pour une grande part des 15 à 20 premiers kilomètres de la croûte terrestre, et, pour une part plus modeste, du manteau, encore plus profond.

L'effet thermosiphon explique les différentes compositions des eaux. C'est en effet au cours de leur trajet qu'elles se chargent des éléments qui les constituent. Les eaux les plus profondes, dites plutoniennes, sont les plus anciennes (on estime leur âge en millions d'années) et généralement les plus chaudes. Les eaux superficielles, dites neptuniennes, sont plus fraîches et plus récentes.

Le captage d'une eau thermale est une opération délicate qui nécessite des forages parfois profonds, de 150 à 1500 mètres. En approchant de la surface, l'eau peut être exposée à un risque de mélange (avec des eaux naturelles) ou de pollution.

Peu de temps après sa sortie du griffon, l'eau minérale perd en partie ses propriétés initiales (en particulier certains gaz dissous). Certaines, après dix minutes se troublent et présentent un fin précipité. Il y a donc une différence fondamentale entre l'eau qui jaillit du griffon et l'eau embouteillée. Cette dernière ne peut être utilisée qu'à des fins de diurèse.

6.4.2. Caractérisation des eaux thermales

Il existe plusieurs manières de classer les eaux minérales, selon que l'élément considéré comme principal est la température de l'eau, la teneur en minéraux, ou la composition en éléments minéraux.

Une eau pourra donc être caractérisée en fonction de différents référentiels décrits par Queneau *et al.*⁶⁶, et relatés ci-après.

6.4.2.1. Selon le degré de chaleur

Bien que le mot "thermal" évoque l'idée de chaleur, toutes les eaux ne sont pas chaudes. Selon leur température, les eaux ne seront pas utilisées de la même manière, d'où l'utilité de cette classification.

Les eaux froides ont une température comprise entre 7 et 15°C. Leur utilisation thérapeutique est réservée à l'usage interne (les cures de boisson, dont l'usage est principalement digestif, urinaire, et métabolique). Les eaux méso-thermales ont une température comprise entre 25 et 34°C. Généralement de minéralisation faible, elles sont utilisées pour les bains prolongés, notamment pour les douleurs rhumatismales. Les eaux hyperthermales ont une température comprise entre 48 et 81°C. Elles sont le plus souvent radioactives, propriété qui peut être utilisée en crénothérapie.

6.4.2.2. Selon leur minéralisation

Les eaux thermales ont une teneur en sels minéraux très variable, ce qui leur confère des propriétés différentes. Ces minéraux permettent une classification en fonction de leur teneur (Tableau 19), obtenue après déshydratation à 180°C.

Les eaux très faiblement minéralisées, dont la teneur en sels minéraux est inférieure à 50mg/l, seront différenciées des eaux faiblement minéralisées, dites aussi « oligo-minérales », dont la teneur est comprise entre 50 et 500 mg/l. Les eaux moyennement minéralisées ont une teneur comprise entre 500 et 1000 mg/l, les eaux dite minéralisées sont comprises entre 1000 et 1500 mg de sels minéraux par litre. Les eaux fortement minéralisées ont une teneur supérieure à 1500 mg/l.

Tableau 19 : Classification des eaux thermales en fonction de leur minéralisation⁶⁶

Eau	Teneur en sels minéraux
Très faiblement minéralisé	< 50 mg/l
Faiblement minéralisée = oligo-minérale	50 mg/l < [c] < 500 mg/l
Moyennement minéralisée	500 mg/l < [c] < 1 000 mg/l
minéralisée	1 000 mg/l < [c] < 1500 mg/l
Fortement minéralisée	> 1500 mg/l

6.4.2.3. Selon leur concentration en ions

Les anions et cations contenus dans les eaux thermales sont représentés en quantités variables. Il est néanmoins difficile d'établir une classification rigoureuse car les paramètres sont souvent associés, et une même eau peut appartenir à plusieurs familles : en effet, elle peut contenir plusieurs ions dominants.

Des profils d'eaux dites « mixtes » seront alors établis.

6.4.2.3.1. Les eaux sulfurées

Elles possèdent du soufre, présent sous plusieurs états d'oxydation : les sulfures ($[H_2S]$, $[HS]^-$, $[S]^{2-}$, $[RS]^-$), les polysulfures, le soufre élémentaire $[S_8]$, les thiosulfates $[S_2O_3]^{2-}$, et les sulfates $[SO_4]^{2-}$.

Une eau est dite sulfurée à partir d'une teneur en sulfures (quels qu'ils soient) de 0,3 mg/L, les eaux les plus sulfurées allant jusqu'à 150 mg/l.

Selon le pH de l'eau, les espèces seront représentées différemment : $[HS]^-$ et $[S]^{2-}$ prédomineront en milieu alcalin, et $[H_2S]$ et $[HS]^-$ seront en plus grande quantité en milieu neutre.

On distingue deux types d'eaux sulfurées :

Les eaux sulfurées sodiques, sont des eaux faiblement minéralisées, chaudes, au pH alcalin, et associées à une quantité de sodium, de silice et de fluor importante. La plupart de ces eaux sont pyrénéennes, exemple des eaux de Luchon, Cauterets, ou Amélie-les-bains.

Les eaux sulfurées calciques, quand à elles, possèdent des sulfures essentiellement associés au calcium ; leur pH est compris entre 7 et 8. Les sources d'Aix-les-bains, ou d'Enghien-les-bains entrent dans cette catégorie.

Ces eaux sont fortement utilisées dans le traitement des affections respiratoires, notamment grâce aux propriétés de l'hydrogène sulfuré, de la silice et du sodium.

6.4.2.3.2. Les eaux sulfatées

Les ions sulfates, dont la concentration sera supérieure à 200 mg/L, sont associés au calcium et au magnésium (en plus faible quantité). On distinguera les eaux sulfatées calciques, les eaux sulfatées sodiques (rare en France), et les eaux sulfatées mixtes (sodium et chlorure)

Exemple : Vittel et Contrexéville traitent beaucoup les affections des voies urinaires.

6.4.2.3.3. Les eaux chlorurées sodiques

Les ions chlorures sont dominants (supérieur à 250 mg/l) associés le plus souvent au sodium (au moins 200 mg/L).

Les eaux sodiques fortes sont dites aussi chaudes : la dissolution de sel dans d'anciens dépôts lagunaires peut faire atteindre le seuil de saturation de l'eau, soit 300 g/L. Les eaux sodiques faibles, dites aussi froides, sont minéralisées seulement à quelques grammes par litre d'eau.

Ces eaux sont très corrosives pour les matériaux métalliques. Elles sont beaucoup utilisées en rhumatologie, du fait de leur température optimale pour le corps humain.

En exemple peut être citée l'eau d'Amnéville-les-bains, et l'eau d'Uriage.

6.4.2.3.4. Les eaux bicarbonatées gazeuses

Ces eaux contiennent des ions hydrogénocarbonates [HCO_3^-] à plus de 1g/L, et du CO_2 libre en quantité supérieure à 250 mg/L. Le pH de ces eaux est systématiquement acide, et le sodium est le cation associé prépondérant.

Ces eaux sont retrouvées par exemple à Vichy, Royat ou la Bourboule.

6.4.2.3.5. Les eaux ferrugineuses

La teneur en fer bivalent Fe^{2+} varie entre 0,5 et 20 mg/L. Le fer n'est jamais l'élément prépondérant, et se trouvera toujours associé à un autre élément, de sorte que l'on sera toujours face à de eaux dites mixtes.

Exemples : Forges-les-Eaux, Amnéville ou Rochefort sur Mer.

6.4.3. Récapitulatif des différentes classifications des eaux minérales naturelles

Les eaux thermales sont le plus souvent définies par ces trois caractéristiques (température, minéralité, et concentrations ionique). Seront précisés en plus la présence d'éléments radioactifs car certaines sources bénéficient d'une radioactivité plus importante entraînant des propriétés thérapeutiques (exemple de Luchon ou de Plombières).

Tableau 20 : les différents critères de classification d'une eau minérale naturelle

Critère de classification	Appellation	Critère
Minéralisation		Teneur en sels minéraux
	Très faiblement minéralisé	< 50 mg/l
	Faiblement minéralisée = oligo-minérale	50 mg/l < [c] < 500 mg/l
	Moyennement minéralisée	500 mg/l < [c] < 1 000 mg/l
	minéralisée	1 000 mg/l < [c] < 1500 mg/l
	Fortement minéralisée	> 1500 mg/l
degré de chaleur		Température
	froide	7-15°C
	méso-thermale	25-34°C
	hyper-thermale	48-81°C
Concentration ionique	sulfurée	sulfures > 0,3mg/l
	sulfatée	sulfates > 200mg/l
	chlorurée sodique	chlorure > 250mg/l et sodium > 200mg/L
	bicarbonatée gazeuse	hydrogénocarbonate > 1g/l et CO ₂ > 250mg/l
	ferrugineuse	fer bivalent > 0,5 mg/l

6.5. Utilisation des eaux thermales en dermatologie

Le médicament est l'association de « principe actif + excipient + conditionnement ».
Par conséquent, l'eau thermale pourrait être utilisée en tant que principe actif, ou en tant qu'excipient !

6.5.1. Utilisation de l'eau thermale en tant qu'excipient

D'après la pharmacopée, un excipient se définit de la manière suivante :
« Les substances auxiliaires sont des matières premières destinées à entrer dans la composition des préparations pharmaceutiques à un titre différent de celui des principes actifs. Elles sont destinées à la mise en forme de ces préparations ou à y être incorporées. Les substances auxiliaires correspondent soit à une entité chimique définie, soit à un mélange plus ou moins complexe, d'origine synthétique ou naturelle. Les produits naturels sont utilisés directement ou après avoir subi des transformations chimiques »

Les excipients ont ainsi plusieurs rôles au sein d'une préparation : ils facilitent l'administration du principe actif, améliorent son efficacité, sa stabilité, sa conservation... Dans tous les cas, les excipients ont une propriété d'inertie vis-à-vis du principe actif, du conditionnement, et du patient. En dermo-cosmétique, l'eau est l'adjuvant le plus utilisé. En effet, la plupart des préparations sont des émulsions, à savoir des préparations constituées d'une phase huileuse et d'une phase aqueuse.

D'après la pharmacopée européenne⁸⁰, trois eaux sont décrites : l'eau purifiée, l'eau hautement purifiée, et l'eau pour préparations injectables.

La préparation de ces différentes eaux, consiste en un traitement visant à décontaminer l'eau : suppression des substances pyrogènes, éliminations des impuretés, déminéralisation de l'eau (en diminuant fortement les concentrations en ions). Par conséquent, l'utilisation des eaux thermales en tant qu'excipient n'a aucun intérêt, puisque leur concentration ionique est leur atout majeur et que leur utilisation en tant qu'excipient inclurait de les déminéraliser.

6.5.2. Utilisation de l'eau thermale en tant que principe actif

D'après la définition de la Pharmacopée européenne⁷⁸, un principe actif est déterminé comme étant « Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique, ou un autre effet direct, dans le but d'un diagnostic, traitement ou prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par les moyens pharmacologiques. »

Cette définition s'applique également aux substances actives utilisées dans les produits cosmétiques, car, comme l'atteste la Réglementation Communautaire Européenne des Produits Cosmétiques, les mêmes précautions sont prises et les autorités font preuve de la même vigilance concernant la non nuisance pour la santé humaine d'un médicament ou d'un cosmétique.

Le principe actif étant une substance ayant une activité thérapeutique et l'eau minérale étant caractérisée par ses « propriétés thérapeutiques », l'eau thermale est la substance active du produit cosmétique.

6.5.3. Composition des produits dermo-cosmétiques à base d'eau thermale

Une préparation cosmétique peut donc être composée de deux types d'eau : l'eau thermale, principe actif ayant des propriétés thérapeutiques, mais aussi l'eau purifiée excipient entrant dans la composition d'une émulsion ou autre, eau traitée selon les méthodes de la pharmacopée

On notera que sur l'étiquetage n'est pas mentionné deux types d'eaux.

6.5.4. Problèmes posés par la teneur en électrolytes des eaux thermales

De part sa richesse en électrolytes, l'eau thermale peut interagir de façon négative sur la composition d'un produit cosmétique⁸¹.

Le fer et le cuivre, souvent présents dans les eaux minérales, sont des agents promoteurs de réaction d'oxydation : ces réactions sont néfastes, en particulier sur les corps gras contenus dans les préparations et entraînent une mauvaise conservation. Il est donc nécessaire d'utiliser un chélateur de métaux, tel que l'EDTA, afin d'éliminer toute trace métallique et de diminuer les risques d'oxydation. Cet agent n'est pas toujours incorporé aux préparations à base d'eau thermale, en outre, un ajout d'EDTA entraîne une modification de la composition de l'eau thermale.

Le fer peut provoquer des réactions colorées avec un filtre spécifique des UV A (le butylméthoxydibenzoylméthane), et avec certains agents anti-microbiens (tels que l'acide benzoïque, l'acide déshydroacétique, et l'acide salicylique). Il sera alors d'autant plus important de rajouter de l'EDTA à la formulation.

Enfin, les électrolytes interagissent avec les agents de texture (épaississants et gélifiants) ; la plupart de ces produits s'épaississent au contact de l'eau et la présence d'électrolytes peut perturber ce système (gélification moins importante), voire même provoquer des floculations (pour l'argile).

7. Glossaire

Aérosol⁴³ : Suspension, dans l'air ou dans un gaz, de particules solides ou plus généralement liquides, et très fines. Système réalisant cette suspension.

Cellule de Langerhans : ce sont des cellules mobiles de la peau, représentant 2 à 5% des cellules épidermiques. Elles participent au système immunitaire cutané, en présentant les antigènes aux kératinocytes.

Centre d'hydrothérapie⁷ : centre où l'on utilise l'eau, que ce soit par voie interne ou externe, à des fins thérapeutiques

Crénothérapie : traitement effectué par des eaux médicinales, sur le lieu d'émergence de ces eaux.

Griffon : Tout orifice d'émergence bien individualisable et localisable d'une source⁸²

Héliodermie : Il s'agit d'une altération de la peau induite par l'exposition chronique au soleil ; elle se caractérise par un épaissement jaunâtre de la peau, qui se creuse de rides plus ou moins profondes ; on constate aussi des dérèglements de la pigmentation, et une fragilisation des vaisseaux du derme

Hôpital thermal⁷ : il peut être à la fois un hôpital au sein duquel on dispense des soins thermaux, ou simplement un centre d'hébergement à proximité d'un centre thermal

Isotonie : concentration égale en soluté de part et d'autre d'une membrane

Nébuliseur⁴¹ : Appareil servant à vaporiser sous pression un liquide et, en particulier, un liquide médicamenteux

Nébulisation⁴² : Opération de fragmentation d'un produit à l'état liquide ou pâteux, destiné à obtenir de fines particules

Osmolarité : pression osmotique d'un liquide ; elle est donnée en miliosmole par litre

Quiescente : qui n'est pas en action (en opposition à une cellule en division)

Atomiseur : Petit appareil servant à vaporiser un liquide sous pression

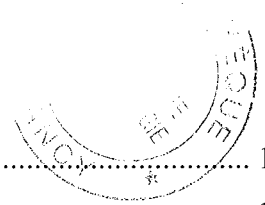
Spray⁴² : Jet de liquide (parfum, déodorant, désodorisant, insecticide) en fines gouttelettes par pulvérisation

Vaporisateur⁴² : Appareil servant à diffuser un liquide sous forme de très fines gouttelettes. (Synonyme : pulvérisateur)



8. Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques physico-chimiques des eaux d'Avène ³ , La Roche-Posay ⁵ et Uriage ⁷	13
Tableau 2 : Pourcentage de fibroblastes survivants après un stress oxydatif ¹⁰⁻¹¹	18
Tableau 3 : Temps de latence en semaine de l'apparition des tumeurs en fonction du traitement cutané utilisé ¹²	19
Tableau 4 : Récapitulatif des effets anti-oxydants des eaux d'Avène, de La Roche-Posay et de Uriage.....	21
Tableau 5: Nombre de sujets présentant une amélioration des symptômes avec des applications quotidiennes d'eau d'Avène ²¹	24
Tableau 6 : Récapitulatif des effets anti-inflammatoires des eaux thermales d'Avène de La Roche-Posay et de Uriage.....	30
Tableau 7 : Effet de l'eau d'Avène sur l'inhibition de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles ²⁹	32
Tableau 8 : Effet de l'eau d'Avène sur les produits de la dégranulation des mastocytes, lorsque la stimulation est provoquée par la substance P ³¹	33
Tableau 9 : Récapitulatif des différents effets anti-allergiques des eaux thermales étudiées..	37
Tableau 10 : Définitions ayant trait aux nébuliseurs	38
Tableau 14 : comparatif des matériaux utilisés pour les boîtiers des aérosols ⁷	42
Tableau 12 : Obligations fixées par le Code de la Santé Publique relatives aux produits cosmétiques ⁴⁷	46
Tableau 13 : Législation fixée par le décret cosmétique ⁴⁹ fixant l'étiquetage des nébuliseurs d'eau thermale	46
Tableau 14 : Obligations relatives aux aérosols fixés par la législation européenne ⁴⁸	49
Tableau 15 : Comparatif des indications des eaux thermales de Avène, La Roche-Posay et Uriage fournies par les différents laboratoires.....	51
Tableau 16 : caractéristiques des quatre eaux testées (Avène, La Roche-Posay, Uriage, et Vichy) ⁵⁸	54
Tableau 17 : Analyse de la fréquentation par orientation thérapeutique, pour des assurés sociaux ayant suivi une cure de 18 jours sur prescription médicale.....	61
Tableau 18 : Liste des établissements thermaux agréés à des soins dermatologiques ⁶⁶	62
Tableau 19 : Classification des eaux thermales en fonction de leur minéralisation ⁶⁶	68
Tableau 20 : les différents critères de classification d'une eau minérale naturelle.....	70



9. Table des figures

Figure 1 : Localisation de la station d'Avène.....	10
Figure 2 : Origine de l'eau thermale d'Avène ³	11
Figure 3 : Population thermale à Avène en 2004 ⁴	12
Figure 4 : Localisation de la station thermale de La Roche-Posay ⁵	14
Figure 5 : Localisation de la station d'Uriage ²	15
Figure 6 : Test de la comète sur des noyaux d'ADN dans différents milieux ⁹	17
Figure 7 : Effet de l'eau de La Roche-Posay sur la peroxydation lipidique ¹³	20
Figure 8 : évaluation après un peeling, de l'efficacité du traitement par l'eau d'Avène au bout de 6 jours ¹⁹	23
Figure 9 : Sévérité de l'érythème après le traitement au laser ²⁰	23
Figure 10 : Inhibition de l'irritation induite sur la peau par le lauryl sulfate de sodium, en présence d'eau d'Avène ou d'eau distillée vis-à-vis d'une zone témoin (%) ²²	25
Figure 11 : Evaluation histologique semi quantitative de l'oedème dermique ²⁴ (* = différence statistiquement significative par rapport à la peau non traitée, # = différence statistiquement significative par rapport à la peau stimulée par le VIP, \$ = différence statistiquement significative par rapport à la peau stimulée par le VIP et traitée par l'eau distillée).....	25
Figure 12 : Mesure de la surface des vaisseaux dilatés en pourcentage ²⁴ (* = différence statistiquement significative par rapport à la peau non traitée, # = différence statistiquement significative par rapport à la peau stimulée par le VIP, \$ = différence statistiquement significative par rapport à la peau stimulée par le VIP et traitée par l'eau distillée).....	26
Figure 13 : Evolution du score PASI après 3 semaines de balnéothérapie ²⁶	27
Figure 14 : Evolution du taux plasmatique de sélénium après trois semaines de balnéothérapie ²⁶	28
Figure 15 : Evolution des marquages sur peau inflammatoire des différentes cytokines en fonction des milieux d'incubation <i>in vitro</i> . (0 = pas de marquage, 1 = faible, 2 = modéré, 3 = fort) ²⁷	29
Figure 16 : Effet d'une cure thermale de 21 jours à Uriage sur le PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ²⁸	30
Figure 17 : Inhibition de la dégranulation des basophiles humains en présence d'eau thermale d'Avène pour différentes dilutions d'extraits allergéniques ³⁰	32

Figure 18 : Effets de différents pourcentages d'eau thermique d'Uriage sur la libération d'histamine induite par la substance P. L'abscisse exprime le pourcentage d'eau d'Uriage dans le tampon, l'ordonnée exprime la sécrétion d'histamine en pourcentage d'histamine³⁷ 35

Figure 19 : Pourcentage d'éosinophiles vivants en fonction de la quantité d'eau d'Uriage présente dans le milieu³⁸ 36

Figure 20 : Pulvérisateur de Lucas Championnière⁴⁶ 40

Figure 21 : schéma d'un aérosol mono-compartmental 43

Figure 22 : Schéma d'une valve type⁴⁶ 44

Figure 23 : Remplissage du nébuliseur⁷ 45

Figure 24 : Etiquetage commenté d'une eau thermique⁴⁸ 48

Figure 25 : Livret publicitaire du nébuliseur d'eau thermique Avène..... 53

Figure 26 : Evolution de la souplesse et de la douceur, après pose de 10 minutes de différentes eaux thermales sur la peau⁵⁷ 54

Figure 27 : Répartition des stations thermales en France⁶⁶ 60



10. Bibliographie

- ¹ République française.
Décret n° 89.389, relatif aux eaux minérales naturelles et aux eaux potables préemballées
JO du 10 juin 1989
- ² <http://www.eurothermes.com/>
Consulté en juillet 2006
- ³ Neuzil E., Guererro D. , Wallach D.
Effets biologiques de l'eau thermale d'Avène
Laboratoires Pierre Fabre, 2002
- ⁴ Population thermale à la station d'Avène en 2004
<http://dermaweb.com>
- ⁵ Monographie de référence de l'eau thermale de La Roche-Posay
Saint Aignan, 1999
- ⁶ Morana Marine
Un des aspects du nouveau thermalisme : les nébuliseurs d'eau thermale
Thèse d'exercice, 1998, université de Paris V
- ⁷ Delomenie Pierre
Rapport sur le thermalisme français
<http://sante.gouv.fr> mis à jour en octobre 2000
- ⁸ Fréquentation des stations thermales françaises en 2002 et 2003
<http://geotourweb.com/nouvellepape21.htm>
- ⁹ Charveron M., Baudouin C., Arès M.F., Gall Y.
In vitro evaluation of the Avène Spring Water effect on oxygen radical generations
Oxydative stress and antioxydant septembre 1999, Ravenna, Italie
- ¹⁰ Richard M.J., Guiraud P., Arnaud J.
Pouvoir antioxydant d'une eau thermale sélénée sur des fibroblastes cutanés humains diploïdes
Les nouvelles dermatologiques, 1990, TAP 9, vol. n°3, 257-261p

-
- ¹¹ Moysan A., Morliere P., Marquis I., Richard A., Dubertret L.
Effects of selenium on UV-A induced lipid peroxydation in cultured human skin fibroblasts
Skin Pharmacology, 1995, vol. 8(3), 139-148p
- ¹² Baldiws S., Parker R.S.
Influence of dietary fat and selenium in initiation and promotio of alfatoxin B1- induced preneoplastic foci in rat liver
Carcinogenesis, 1987, vol. 8, 101-107p
- ¹³ Cadi R., Beani J.C., Belanger S., Richard M.J., Richard A., Favier A., Amblard P.
Protective effect of percutaneous application of thermal water Roche-Posay on the lipid peroxydation and the cutaneous carcinogenesis induced through UVB rays
Nouvelles Dermatologiques, 1991, vol. 10, 266-272p
- ¹⁴ Cadi. R., Beani J.C., Richard M.J., Bonnot D., Favier A., Amblard P.
The protective effect of flavopherol against lipid peroxidation and UVB-induced
Nouvelles Deratologiques, 1993, vol. 12,n°2, 82-87p
- ¹⁵ Professeur Favier
Antioxydant activity of manganèse rich Spa Water. Determination of its protective index against oxidative stress
Laboratoire de biochimie du CHU de Grenoble, 1993.
- ¹⁶ Hoerni B.
Définition de l'inflammation
www.fnclcc.fr/, mise à jour le 15 décembre 2005
- ¹⁷ Celse
De re Medica Libri Octo
1^{er} siècle après J.C.
- ¹⁸ Alirezai M., Vie K., Humbert PVallensi, P., Dupuy P.
A low-salt medical water reduces irritancy of retinoic acid in facial acne
European Journal od Dermatology, 2000, vol. n°10,1-3p
- ¹⁹ Glogau R., Licu D., Brody H., Camps Fresneda A., Carey W., Rubin M., Rusciani Scorza L., Dupuy P.
Avene spring water is effective in the healing of face skin after chemical peeling
Poster for MD meeting, March 21-26, 1997, San Francisco, CA

-
- ²⁰ Sulimovic D., Licu D., Belahouari L., Bouissou X., Briant A., Dahan S., Ledo E., Pigatto P., Samalens G., Tzermias C., Vasquez-Doval J., Dupuy P.
Efficacy and safety of a topically applied Avene Spring Water spray in the healing of facial skin after laser surgery
Poster First International Congress of Esthetic Dermatology , avril 2000, Varsovie
- ²¹ Ghersetic I. h, Tsampau D., Lotti T.
L'eau thermale d'Avene, nel trattamento della "pelle sensibile"
G intaleno Venerology, 1992, vol. n°127, 29-31p
- ²² Poelman MC, Cosson C., Duval C.
Dermite de contact au LSS, étude in vivo de l'activité anti-irritante d'une eau thermale
Dermatologie pratique, 1993, supplément n° 120
- ²³ Freeman S., Maibach H.
Study of irritant contact dermatitis produced by repeat patch test with sodium lauryl sulfate and assessed by visual methods, transepidermal water loss, and laser Doppler veloclimetry
Journal of the American Academy of Dermatology, Septembre 1988, n°19, vol. 3, 496-502p
- ²⁴ Boisnic S., Branchet MC., Ben Slama L., Segard C.
Inhibitory effect of avene spring water on VIP induced inflammation in surviving human skin
International Journal on Tissue Reactions, 2001, vol. 23(3), 89-95p
- ²⁵ Pinton J., Friden H., Kettaneh-Wold N., Dreno B., Richard A., Bieber T.
A pilot study on the clinical and biological effects of a balneotherapy with selenium-rich thermal water in patients with psoriasis vulgaris.
British Journal of Dermatology, 1995, n°133, 344-347p
- ²⁶ Pinton J., Friden H., Kettaneh-Wold N., Wold S.
Clinical and biological effects of balneotherapy with selenium-rich spa water in patients with psoriasis vulgaris
British Journal of Dermatology, 1995, vol. n°133, 329-347p
- ²⁷ Celerier P., Richard A., Litoux P., Dreno B.
Modulatory effects of selenium and strontium salts on keratinocyte-derived inflammatory cytokines
Archive of dermatological research, 1995, vol n°287, 680-682p

-
- ²⁸ Bourgeois D., Hernandez D.
Uriage spa Water, demonstrated efficacy in psoriasis
Station d'Uriage-les Bains, 1992
- ²⁹ Beauvais F., Fort-Lacoste L., Aries M.F., Joly J.
Effect of avène spring water and glycolle on the adhesion of human neutrophils to keratinocytes induced
by substance P
The Journal of investigative dermatology, 1999, vol. 112, 28p
- ³⁰ Sainte-Laudy J., Gall Y., Soto P.
Inhibition of human basophil and rat mast cell activation by avène spring water
Agents actions n°38, 1993, special conference issue, 228-230p
- ³¹ Joly F., Charveron M., Aries M.F., Bidault J., Kahhak I., Beauvais F., Gall Y.
Effect of Avène Spring Water on the activation of rat mast cells by substance P or antigen
Skin Pharmacology and applied skin pharmacology, 1998, vol. n°11, 111-116p
- ³² Charveron P., Aries M.F., Gall Y., Clot J.
Differential production of interleukin 4, interleukin 2 and IFN gamma in peripheral blood mononuclear cells
from healthy and atopic patients : effect of Avène Spring Water in vitro
Journées dermatologiques de Paris, décembre 1998
- ³³ Bieber T., Bruijnzeel-Koomen C.
Rôle des cellules de Langerhans dans la physiopathologie de la dermatite atopique
Annales de Dermatologie et de Venerologie, 1990, vol. n°117, 185-193p
- ³⁴ Wollenberg A., Richard A., Bieber T.
In vitro effect of the thermal water from la Roche-Posay on the stimulatory capacity of epidermal langerhans
cells
European Journal of Dermatology, 1992, vol. n°2, 128-129p
- ³⁵ Mousli M., Bronner C., Bueb J/L., Tschirhart E., Gies J.P., Landry Y.
Activation of rat peritoneal mast cells by substance P and mastoparan
Journal Pharmacol Exp Ther, 1989, vol. n°250, 329-335p
- ³⁶ Douglas WW.
Stimulus-secretion coupling in mast cells : regulation of exocytosis by cellular and extracellular calcium
Calcium transport in contraction, and secretion, édition North Holland publishing company, 1975, 167-174p

-
- ³⁷ Mousli M. , Chahdi A., Emadi-Khiav B., Joly F., Landry Y.
Inhibitory effect of Uriage Spa Water on peptide-induced histamine release by mast cells
Les nouvelles dermatologiques, 1996, vol. n° 15, 307-314p
- ³⁸ Beauvais F., Garcia-Mace J.L., Joly F.
In vitro effects of Uriage spring water on the apoptosis of human eosinophils
Fundamentals of clinical pharmacology, 1998, vol. n°12, 446-450p
- ³⁹ Simon H-U., Yousefi S., Schranz C., Schapowal A., Bachert C., Blaser K.
Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia
Journal of immunology, 1997, vol. n°158, 3902-3908p
- ⁴⁰ Journal de chimie et de physique
1931, p. 108
- ⁴¹ Académie nationale de pharmacie
Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques
Deuxième édition, 2001
- ⁴² Dictionnaire de la langue française
Edition 1995
- ⁴³ Codex
- ⁴⁴ AFNOR
Générateurs d'aérosols
n° NF H44001, Avril 1981, 5p
- ⁴⁵ Pharmacopée française
Préparations pharmaceutiques pressurisées
Pharmacopée française, édition X, volume 5, juillet 1987
- ⁴⁶ Technique de pulvérisation de Lucas Championniere
http://soins.hug-ge.ch/techniques_soins/techniques_specifiques/pullucas.html
Site des hôpitaux de Genève consulté le 06/06/2007
- ⁴⁷ Prince J., pharmacien
Conversation téléphonique au sujet du nébuliseur de la Roche-Posay
Service technique de la Roche-Posay

-
- ⁴⁸ Escudero Ricardo
Assistant Relations Publiques de la station thermale d'Avène
Visite de l'usine de production Avène du 21 juin 2007
- ⁴⁹ République Française
Décret n° 2000-569
JO du 23 juin 2000
- ⁵⁰ Gérardin Karine
« L'industrie cosmétique : schéma général d'une production d'un produit cosmétique ; schéma de production générale d'un atomiseur d'eau »
Cours de 5^{ème} année de pharmacie industrie, Nancy, 2004.
- ⁵¹ République Française
Décret n°77-220 du 07 mars 1977, articles L 658-2 et L 658-7
JO du 10 juillet 1975
- ⁵² République française
Directive 75/324
JO du 24 janvier 1995
- ⁵³ Union européenne
Directive 75/324/ CEE, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux générateurs aérosols, 375L0324, modifié par la directive 94/1 CE du 20/01/94 (arrêté du 24/01/95), annexe III de la directive 80/232 CEE de 1980 (décret du 03/02/97)
20 mai 1975
- ⁵⁴ Ministère de la santé et des solidarités
Plan canicule 2006
<http://www.sante.gouv.fr/canicule/> consulté le 22 septembre 2006
- ⁵⁵ Cézanne L., Gaboriau F., Charveron M., Morlière P., Tocanne J.F., Dubertret L.
Effects of the Avène Spring Water on the dynamics of lipids in the membranes of cultured fibroblasts
Skin pharmacology, 1993, vol. n°6, 231-240p
- ⁵⁶ Laboratoires DERMSCAN
In vivo Fourier Transform NMR quantification of the hydrating capacity of Uriage Spa Water
1993

-
- ⁵⁷ Laquière G.
Study of osmolarity of Uriage Spa Water
Documentation fournie par Biorga, 1992
- ⁵⁸ Laboratoires Thébault
Test d'isotonicité dérivé du test Ham Dacie
Biologie Médicale, 1992, documentation des laboratoires biorga
- ⁵⁹ Laboratoires DERMSCAN
Effect of Uriage Spa Water on cultured human keratinocytes
1996
- ⁶⁰ Bacle I., Meges S., Lauze C., Macleod P., Dupuy P.,
Sensory analysis of four medical spa spring waters containing various mineral concentrations
International Journal of Dermatology, 1999, 38, vol. n°10, 784-786p
- ⁶¹ Prix relevé en juillet 2007 à la pharmacie de Bonsecours à Nancy
- ⁶² <http://www.corinedefarme.com/>
consulté le 26/09/06
- ⁶³ www.caudalie.com,
- ⁶⁴ www.nuxe.com, consulté le 26/09/2006
- ⁶⁵ Thermalies, salon du thermalisme,
Paris, janvier 2006
- ⁶⁶ Traissac L, Ohayon-Courtes C, Dufour P, Bordenave L.
Nasal washing with Physiomer ... 10 years later: 1988-1998
Revue de Laryngologie, d' Otologie et de Rhinologie, 1999, vol. 120(2):133-135p
- ⁶⁷ Tabary O, Muselet C, Yvin JC, Halley-Vanhove B, Puchelle E, Jacquot J.
Physiomer reduces the chemokine interleukin-8 production by activated human respiratory epithelial cells
European Respiratory Journal, 10/2001, vol.18 (4):661-6p

-
- ⁶⁸ Queneau P., Boulangé M., Françon A., Graber-Duvernay B., Laroche C., Oudot J., Roques C.
Médecine Thermale, faits et preuves
Abrégé Masson, 2000
- ⁶⁹ Société française d'hydrologie et de climatologie médicale
Guide des pratiques médicales thermales
<http://www.soc-hydrologie.org/formations/index.php>, consulté en juillet 2006
- ⁷⁰ <http://www.france-thermale.org>, consulté en juillet 2006
- ⁷¹ Castany, Margat
Dictionnaire, 1625, 205p
- ⁷² Traduction française de la Géographie physique Woodward
Thermalité, 1832, 86p
- ⁷³ Site ddass-drass aquitaine, les eaux thermales, disponible sur
<http://aquitaine.sante.gouv.fr/pageshtm/sante/thermale.htm> (consulté le 18/02/2006)
- ⁷⁴ République française.
Décret n° 89.389, relatif aux eaux minérales naturelles et aux eaux potables préemballées
JO du 10 juin 1989
- ⁷⁵ République française
Décret n° 89.389, relatif aux eaux minérales naturelles et aux eaux potables préemballées
JO du 6 juin 1989
- ⁷⁶ République française
Décret n° 57-404, portant sur le règlement d'administration publique sur la police et la surveillance des eaux minérales
JO du 28 mars 1957
<http://www.admi.net/jo/dec57-404.html>
- ⁷⁷ République française
Décret n° 57 404, relatif à l'agrément des sources
JO du 27 mars 1957, et du 28 juillet 1987
- ⁷⁸ République française
Articles L 735 à 751, relatif à la déclaration d'intérêt publique des sources
JO du 30 avril 1930

-
- ⁷⁹ Blanoux B.
La formation des gisements d'eau minérale
Annales des mines, mai 1998
- ⁸⁰ Pharmacopée européenne, quatrième édition, 2002, 1191-1193p
- ⁸¹ Feve Anne
« Eau thermale, matière première des produits cosmétiques », 170f
Th : Pharmacie, Université François Rabelais de Tours, 2004
- ⁸²
Castany G., Margat J.
Dictionnaire français d'hydrogéologie
Orléans, Bureau de recherche géologique et minière, 1977, 84p

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 13 juillet 2007



DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par **Anne SCHWENKE**

Sujet :

De l'usage des eaux thermales en nébuliseur

Jury :

Président : M. Jean-Claude BLOCK, Professeur de la faculté de pharmacie de Nancy

Juges : M. Jean-Louis SCHMUTZ, Praticien hospitalier et Professeur à l'université de médecine de Nancy
Mne Benoit-Moruzzi, Pharmacien d'officine

Vu,

Nancy, le 13 juin 2007

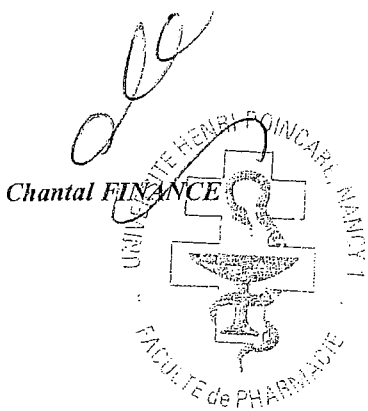
Le Président du Jury et Directeur de Thèse

M. Jean-Claude Block, Professeur

Vu et approuvé,

Nancy, le *18 Juin 2007*

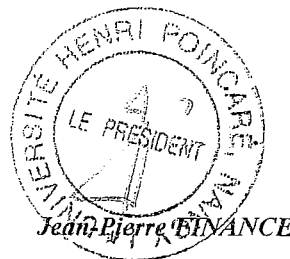
Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Vu,

Nancy, le *21. 06. 2007*

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



N° d'enregistrement : *2812*

