

Médecine thermale : actualités médicales et scientifiques

Crenobalneotherapy : a medical and scientific update

Christian-François ROQUES, Xavier de BOISSEZON, Patrice QUENEAU

Résumé : ces dernières années, un nombre significatif d'articles scientifiques concernant la médecine thermale peuvent être mis en évidence dans la littérature médicale répertoriée, le plus souvent affectés d'un facteur d'impact. Ce travail répertorie et analyse de manière aussi exhaustive que possible la littérature mise en évidence par l'interrogation d'une base de données cliniques de référence (pub med). Ces travaux ont surtout concerné le service médical rendu dont la réalité a été confortée, mais aussi les actions biologiques (contrôle douloureux, systèmes de défense et anti-oxydatif, actions sur les systèmes cytokiniques, ...); d'autres études ont abordé la sécurité des produits thermaux, le bénéfice de l'ingestion d'eaux minérales, de l'utilisation de produits dermo-cosmétologiques médicaux. Globalement ces travaux montrent l'intérêt de la médecine thermale pour les patients.

Mots clefs : thermalisme, crénothérapie, médecine thermale, hydrologie

Summary : *these last years a significant number of relevant scientific papers concerning medical balneology (spa therapy) can be found in the registered medical papers, most of them with an impact factor. In this paper we widely examined the literature references produced by the pubmed database. The balneological topics were different, most of the papers assessing and strengthening the actual medical benefit, some others establishing the biological actions of the mineral waters (pain control, immune system, anti-oxidative system, cytokinic actions, ...); the security of the treatments, the benefits of drinking mineral waters, the dermatological use have also been investigated. These papers showed a benefit of the medical balneology for the patients.*

Key words : spa therapy, balneology, hydrology, crenobalneotherapy

Thérapeutique millénaire, la médecine thermale s'est structurée comme une approche sanitaire scientifique dans la deuxième moitié du XVIII^{ème} siècle avec en particulier, en France, les travaux de Théophile de Bordeu (1722-1776); la création de l'Académie Nationale de Médecine (ANM) en 1820 allait lui donner des bases scientifiques strictes puisque l'Académie allait devoir évaluer les 1200 sources d'eaux minérales répertoriées dans le pays, s'assurer de leur composition, de leur qualité et établir leur utilité pour la Santé. Le mouvement scientifique thermal a été très prégnant jusque vers les années 1960. Depuis quelques années, dans de nombreux pays, l'intérêt scientifique pour le thermalisme s'est renouvelé avec une production scientifique digne d'intérêt et de qualité parfaitement recevable. Nous allons envisager les principaux aspects de la production scientifique actuelle dans le domaine.

Position du problème : des données récentes concernant la pratique thermale en France, fournissent des renseignements d'ordre épidémiologique et économique ; une enquête effectuée auprès de 112000 curistes permet d'identifier l'opinion des patients. Ceci permet d'avoir une idée de la nature et de la dimension des problèmes posés.

données épidémiologiques : en 2007 en France 490000 personnes (dont 17 % de primo-curistes) ont bénéficié d'une cure thermale dans l'un des 105 établissements thermaux qui existent dans notre pays et qui utilisent les produits thermo-minéraux validés par l'ANM : eaux minérales (de 400 des 1200 sources répertoriées et reconnues à un moment donné par l'ANM) ; boues thermo-minérales, gaz et vapeurs thermaux. 65% des curistes étaient des femmes ; l'âge était pour 1% moins de 16 ans, 31% de 17 à 59 ans, 37 % de 60 à 70 ans et 31 % au-delà de 70 ans ; 77% des curistes étaient des inactifs. La prévalence des douze orientations thérapeutiques était: rhumatologie 83%, voies respiratoires et ORL 17 % , Phlébologie 13 % , appareil digestif et troubles métaboliques 6%, dermatologie 4%, maladies cardio-artérielles 4%, neurologie 3%, affections psycho-somatiques 2% , voies urinaires et troubles métaboliques afférents 2%, affections des muqueuses buccales 1%, gynécologie 0.4% et troubles du développement de l'enfant 0.1% (35% des curistes effectuent une double cure)(63, 71).

données économiques : 95% de l'activité des établissements thermaux relève de l'intervention de l'Assurance maladie. La dépense globale a été de 270 millions d'euros pour l'Assurance maladie en 2007, toutes dépenses et tous régimes confondus ; le produit brut de l'activité thermale a été chiffré à 1 Milliard d'euros ; 110 000 personnes travaillent pour l'activité thermale (soit 55000 équivalents temps plein – ETP) au titre des emplois directs, indirects, induits par les achats et autres emplois induits. Il a été établi que le coût moyen des dépenses occasionné par une cure thermale est de l'ordre de 1500 euros dont environ 500 euros remboursés par l'assurance maladie, le solde étant à la charge du patient, soit environ 1000 euros.(63)

opinion des patients : le Conseil National des Etablissements Thermaux (syndicat professionnel qui regroupe 98 % de l'activité thermale française) a souhaité connaître l'opinion des curistes. Un questionnaire fermé de 14 rubriques (TNS-SOFRES Healthcare) a été mis à la disposition des curistes pendant cinq mois de la saison thermale 2006. 112419 questionnaires ont été retournés par les curistes en vue d'exploitation ; les données ont fait l'objet d'un lissage pour les rendre parfaitement représentatives des diverses orientations thérapeutiques du thermalisme et de l'activité des divers établissements (71). La cure avait été proposée par leur

médecin traitant (47%), par un médecin spécialiste (21%), à partir d'une cure précédente (14%), sur leur initiative propre (13%). Les principaux bénéfices de la cure étaient : moins de douleurs physiques (71%), consommation moindre de médicaments (50%) ; 97 % de ceux qui avaient bénéficié d'une cure préalable ont rapporté l'existence d'un bénéfice durable (au moins six mois de durée) : moins de douleur physique (74%), moins de consommation médicamenteuse (54%), meilleure qualité de vie (52%), moins de consultations médicales (44%) (2 réponses possibles). La cure thermale est décrite comme un thérapeutique naturelle (63%), médecine complémentaire (55%) soulageant la douleur (46%) et donnant peu d'effets secondaires (39%). 49 % des curistes la jugent aussi efficace et 46% plus efficace que les médicaments pour soulager la douleur. 93 % des curistes souhaitent des actions d'éducation : école du dos (60%), activité physique (49%), nutrition (38%), maladies cardio-vasculaires (38%), troubles de la mémoire (34%), prévention des chutes(14%).

Etat de la recherche scientifique récente

domaines d'investigation et finalité de la recherche : il convient de connaître la nature des produits thermaux sur le plan physico-chimique, microbiologique notamment. Les propriétés biologiques des produits et des traitements thermaux sont particulièrement étudiées sur le système de contrôle douloureux, les systèmes de défense de l'organisme (réaction inflammatoire et cicatrisation, système immunitaire, système anti-oxydatif, ...) et leurs mécanismes moléculaires (cytokines notamment), le système cardio-vasculaire, les divers métabolismes, ... Les études de sécurité concernent les ressources, les produits, les traitements, les établissements, les patients. La démonstration du bénéfice sanitaire attendu et de la place du traitement thermal par rapport aux autres thérapeutiques existantes pour une pathologie considérée (service médical rendu) s'envisage aussi bien sur le plan clinique que sur le plan médico-économique. Dans diverses situations la réalisation d'un double-aveugle permet de comparer le produit thermo-minéral à un produit équivalent neutre et d'examiner le caractère spécifique de l'action thermo-minérale, introduisant alors une dimension « explicative ». Ainsi études expérimentales, études observationnelles, essais cliniques, études médico-économiques représentent l'essentiel de l'investigation scientifique thermale.

production scientifique récente données quantitatives et qualitatives : l'investigation bibliographique a porté essentiellement sur la base de données pub Med, pour «les trois dernières années» avec les mots clefs suivants : «spa therapy, balneology,

balneotherapy, thermal therapy, thermalism, crenotherapy, muds, mineral waters, peats». Des milliers de références ont été affichées à l'écran, mais après identification des titres et lecture des résumés et/ou des articles, 77 articles, en anglais et en français principalement, ont été retenus comme entrant dans le champ du thermalisme. Il s'agit pour l'essentiel d'études humaines : 68 ; d'études expérimentales sur l'animal : 5 ou sur cellules en culture de tissus humains : 4 ; elles concernent principalement les soins thermaux conventionnels à base d'eaux et de boues thermo-minérales : 67, mais aussi l'ingestion d'eaux minérales en boisson : 6 et la dermo-cosmétologie médicale : 4. Ces études ont été publiées en 2005 : 18 ; 2006 : 12 ; 2007 : 23 ; 2008 (fin septembre) : 24. 17 pays sont à l'origine de ces travaux : Italie : 20 ; France : 9 ; Turquie : 8 ; Japon : 7 ; Allemagne, Hongrie : 6 ; Pays Bas, Israël : 4 ; USA, Royaume Uni : 3 ; Autriche, Espagne : 2 ; Estonie, Suède, Suisse, Taiwan, Bulgarie : 1. Ces études sont des études expérimentales, des études cliniques non contrôlées, des études cliniques contrôlées ou des méta-analyses ; elles visent à des degrés divers à appréhender les actions biologiques, la sécurité, la spécificité des produits thermo-minéraux et le service médical rendu (tableau 1). Les thématiques sont variées mais largement dominées par la rhumatologie, à un moindre degré la dermatologie (tableau 2). Les soixante dix sept articles ont été publiés dans cinquante cinq journaux différents ; 21 articles publiés dans 14 revues n'ont pas de facteur d'impact ; 56 articles publiés dans 41 revues ont un facteur d'impact dont la médiane est de l'ordre de 1.5 (tableau 3).

principaux résultats obtenus : ils concernent les actions biologiques et physiologiques, la sécurité, les effets cliniques de la cure thermale, de l'ingestion d'eaux minérales ou de l'utilisation dermo-cosmétologique de produits thermo-minéraux.

Sur le plan biologique et physiologique on a confirmé l'impact de la cure thermale ou des produits thermo-minéraux sur l'humeur par l'augmentation du taux de la sérotonine plaquettaire (46) et sur les marqueurs biologiques du stress (73, 74) ; la proprioception de la cheville est améliorée en balnéation thermale (8) ; l'action chondroprotectrice des médicaments anti-arthrosiques serait également potentialisée (6 ; 12) ; la réalité comme la spécificité de l'action anti-oxydative des produits thermo-minéraux a été confirmée chez l'homme et sur des modèles animaux (6 ; 21). Le traitement thermal agit sur diverses cytokines : accroissement spécifique du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) qui favorise une néo-capillarogénèse dans l'ischémie expérimentale des membres chez l'animal (38) ; accroissement du Tumour Growth Factor (TGF) beta dans la spondylarthrite ankylosante (68) ; augmentation de l'expression du Tumour Necrositing Factor (TNF) alpha, de l'interleukine 6,

de l'interleukine 8, de la cytokératine (CK) 16 chez les patients porteurs de psoriasis (15 ; 24) ; diminution de l'interleukine 1, de la Prostaglandine E2, du leucotriène B4 dans la fibromyalgie (3). L'arthrite à adjuvant du rat est améliorée par des thérapeutiques faisant appel à des eaux minérales (14 ; 22 ; 51). L'ion H₂S, présent dans de nombreuses eaux minérales est doté de propriétés anti-inflammatoires qui s'exercent aussi bien sur les polynucléaires (62) que sur les lymphocytes circulants (50).

L'ingestion d'eau minérale naturelle, de manière spécifique, réduit la lipémie post-prandiale (triacylglycérols du sérum et des chylomicrons) (66), augmente la sensibilité à l'insuline (67), réduit le risque de récurrence de lithiase urinaire uratique ou oxalo-calcique (41). Par ailleurs les eaux minérales améliorent les symptômes de la dyspepsie gastrique et du syndrome du colon irritable, accroît le débit gastrique et la vitesse du péristaltisme intestinal (35). Le magnésium des eaux minérales est bien absorbé lors de la boisson, les concentrations sériques sont comparables à celles de l'ingestion de magnésium pharmaceutique (53 ; 40). Enfin, la consommation d'eau minérale par les personnes présentant une sécheresse cutanée est susceptible d'améliorer l'hydratation de la peau (45).

L'utilisation dermo-cosmétique de produits thermo minéraux a un réel intérêt. Si l'adjonction de l'utilisation de sels de la mer morte à la photo-thérapie n'a pas d'impact sur les lésions cutanées du psoriasis (25), les produits cosmétiques élaborés en utilisant les substances de la mer morte réduisent l'agression cutanée ou muqueuse observée après irradiation des lésions cancéreuses de la tête et du cou (48) ; cependant l'identification de métaux toxiques (plomb, arsenic, cadmium) dans les boues de la mer morte pourrait inciter à la prudence (1). L'utilisation d'une eau minérale faiblement minéralisée s'avère plus efficace sur la kératose actinique que celle d'une eau plus fortement minéralisée (36) ; un gel anti-brûlure réalisé à partir d'eau minérale stérilisée est aussi efficace et mieux toléré que la trolamine dans les dermatoses par irradiation (61).

Sécurité des produits et techniques thermo-minéraux : des auteurs japonais ont montré que le risque de mort subite était accru avec la température du bain, la pression hydrostatique et l'existence d'un temps froid (16) ; la durée optimale de bain, à ne pas dépasser est de 5 minutes entre 38 et 41°C et 10 minutes si la température n'excède pas 38°C (42). Les modifications cutanées de la pélothérapie ont peu de retentissement cardio-vasculaire chez le sujet sain (17). Les bactéries qui se développent dans les eaux minérales après embouteillage sont principalement des betaproteobactéries et non, comme on le pensait, des gammaproteobactéries (44). Si la cure thermale est peu génératrice d'événements indésirables, les patients peuvent présenter des effets secondaires d'origine médicamenteuse (29) ; par

ailleurs la balnéation peut être à l'origine de céphalées hyperalgiques graves (78). La cure thermale réalisée après cancer du sein est parfaitement tolérée, le CA 15-3 demeure stable, les patientes sont améliorées en terme de douleurs, fonction, qualité de vie (70).

Le Service médical Rendu par les cures thermales est apprécié par les essais cliniques contrôlés, assez nombreux mais de faible puissance statistique. La **rhumatologie** vient en tête : on a ainsi confirmé l'amélioration des douleurs lombaires (59) spécifiquement liée à l'action de la balnéation minérale (5) ou des douleurs cervicales (30 ; 31 ; 56) ; les patients fibromyalgiques voient leur situation fonctionnelle mais aussi physique s'améliorer (3 ; 26 ; 28 ; 49 ; 81) pour un coût acceptable (82). La situation fonctionnelle et/ou la qualité de vie des gonarthrosiques est améliorée par la cure thermale (4 ; 11 ; 27 ; 32 ; 54) ; la durée de soins peut être variable (39 ; 76). Plus globalement la cure thermale améliore la qualité de vie des personnes âgées arthrosiques (34 ; 47). Les patients porteurs d'une polyarthrite rhumatoïde peuvent, lorsque l'inflammation est contrôlée, tirer bénéfice des traitements thermaux (18 ; 33) ; il en est de même des malades atteints de spondylarthrite ankylosante (19 ; 23 ; 80) et on a même pu montrer que les patients acceptaient volontiers de payer pour obtenir ce bénéfice (9). La dermatologie trouve dans le thermalisme d'utiles ressources (43)(72) ; l'amélioration des **lésions cutanées** psoriasiques est parfois irrégulière (20) et s'obtient en général en association avec la photothérapie (10 ; 58 ; 59). Le **trouble d'anxiété généralisée** est amélioré par la cure thermale (64), le traitement thermal s'avère supérieur au traitement médicamenteux à la huitième semaine ; l'amélioration se maintient au sixième mois après la cure. Les eaux ferrugineuses améliorent de manière spécifique les **états inflammatoires gynécologiques chroniques** (80). En **ORL**, la cure thermale améliore les rhinosinusites chroniques (56) de manière spécifique car l'utilisation de spray d'eau minérale pour les irrigations nasales s'avère supérieure à l'utilisation du sérum physiologique (57) ; les suites de chirurgie endoscopique des sinus chez les patients allergiques sont améliorées par des irrigations d'eau thermale (69) ; le traitement thermal pourrait apporter une réelle contribution à la prévention de la surdité rhinogénique (75). En **phlébologie**, l'hydro-massage thermal améliore l'œdème de manière plus efficace que l'hydro-massage conventionnel (37) et la cure associée à l'éducation thérapeutique améliore les troubles trophiques cutanés (13).

Etat et problèmes de la recherche en France

l'AFRETH (Association Française de Recherche Thermale) a été créée en Novembre 2004 ; elle dispose d'une enveloppe annuelle de recherche de 1.3 Million d'euros abondée par

le Conseil National des Etablissements Thermaux (2/3) et l'Association Nationale des Maires de Communes Thermales (1/3). A ce jour quatre appels d'offres complets ont eu lieu (tableau 4), le cinquième est en cours. Le conseil d'administration prend la décision de financer ou non les projets validés scientifiquement par le conseil scientifique. Le conseil scientifique est indépendant, il est constitué de dix personnes qualifiées (dont deux membres de l'ANM), il examine la validité scientifique des projets soumis dans le cadre de l'appel d'offres qu'il administre ; ses décisions sont prises sur la base de l'avis des rapporteurs et des conclusions des expertises scientifiques indépendantes extérieures (129 avis au total : 54 méthodologiques, 38 cliniques, 4 biologiques, 5 économiques, 24 éthiques). Sont actuellement achevés deux essais cliniques en cours de publication : l'un a montré l'intérêt de la cure thermale dans le trouble de l'anxiété généralisé, l'autre dans la gonarthrose. Une étude biologique n'a pu établir l'incorporation dans une culture de chondrocytes d'oligo-éléments présents dans certaines eaux thermales. Une étude microbiologique de boues thermales a permis de fixer les conditions optimales de prélèvement et de cultures pour assurer la sécurité micro-biologique de la pélothérapie. 7 études sont en cours de déroulement : essais cliniques contrôlés (surcharge pondérale, sinusite de l'adulte, otite de l'enfant), études médico-économiques (arthrose, insuffisance veineuse) et études de faisabilité (suites de cancer du sein, syndrome métabolique). 3 sont en cours de mise en place : un essai clinique sur les douleurs péri-articulaires d'épaule, deux études de faisabilité en milieu thermal de l'éducation thérapeutique de l'insuffisant veineux et du sevrage de médicaments psychotropes. Une méta-analyse des essais cliniques thermaux publiés a été demandée par le CNETH ; l'Afreth a organisé l'appel d'offres remporté par le CRIC@T de la faculté de Médecine Laennec de Lyon (Pr JP Boissel) (52). Au terme de cette méta-analyse on pouvait établir un niveau méthodologique limite pour nombre d'études (tableau 5) avec en particulier un manque de puissance statistique qui expliquait le défaut d'études concluantes (études cliniques bien conduites avec résultat positif pour un critère de jugement principal clinique). Ceci se retrouve dans les observations des autres méta-analyses ou revues de la littérature (32 ; 49 ; 59 ; 77). Ainsi le niveau de preuve global est-il celui de la présomption scientifique (niveau II). Cependant le calcul des tailles d'effet a permis de montrer des effets conséquents sur des paramètres cliniques pertinents (tableau 6) qui témoignent de l'intérêt de la thérapeutique thermale et fournissent une utile base pour les investigations ultérieures.

problèmes mis en évidence : l'analyse des dossiers présentés, le suivi de la mise en place, puis du déroulement des études et de leur exploitation a permis de mieux appréhender certaines difficultés concernant la méthodologie, le recrutement, le financement.

problèmes méthodologiques : ils sont complexes. Les **études expérimentales** posent en général plus de problèmes de réalisation et de représentativité que de méthodologie proprement dite. Pour la démarche de **service médical rendu**, le problème est de réduire au minimum les biais par la méthodologie la plus appropriée à l'hypothèse testée. Les problèmes se rencontrent à toutes les étapes. **La randomisation** expose à des difficultés : l'effet liste d'attente et/ou l'insatisfaction liée au groupe thérapeutique choisi sont d'autant plus forts que l'image de la cure comme ses contraintes sont marquées ; les changements de bras ou à les sorties d'étude deviennent rapidement problématiques en analyse en intention de traiter. Le **critère de jugement principal** pour les essais cliniques doit être un critère clinique c'est-à-dire directement perceptible par le patient ; c'est sur la base de ce critère et à partir de l'hypothèse testée (équivalence, supériorité), des risques de première et deuxième espèce retenus, que l'on calcule l'**effectif** qui est corrigé de la prévision du taux de perdus de vue ; ce dernier élément peut varier sensiblement selon les affections considérées. L'**approche médico-économique** peut se concevoir dans le cadre d'un essai clinique où l'on introduit un critère de jugement de type économique, le plus souvent de type consommation de bien de santé ; on peut aussi envisager une approche à la fois plus large et plus spécifique, essentiellement par des études de cohortes. Le problème est ici de parvenir à une représentativité acceptable de ces cohortes. L'AFRETH a diligenté un consensus d'experts en méthodologie des essais cliniques (septembre 2006-Mars 2007) dont la synthèse a été publiée (2) et qui s'inscrit dans la perspective des travaux de l'ANM ; il s'agissait alors pour l'Académie, de proposer des **critères méthodologiques** pour l'obtention des preuves scientifiques qui devaient lui être présentées à fin qu'elle puisse apporter une réponse argumentée dans les questionnements qui lui sont règlementairement soumis (demande d'une nouvelle orientation thérapeutique, demande de mise en oeuvre d'une nouvelle technique de soins, demande d'utilisation d'une nouvelle eau)(60). Les **problèmes de recrutement** se sont avérés très réels : abandon de deux études par les investigateurs, transformation de 2 essais contrôlés en simples études pilotes. On a pu observer que pour assurer l'inclusion de trois à quatre centaines de sujets dans un essai, il était nécessaire que les équipes d'investigateurs soient très fortement impliquées, qu'elles aient mis en place une structure d'inclusion d'accès facile, réduisant au minimum la tâche des praticiens voire directement accessibles aux patients informés par les média ; le recrutement a

été d'autant plus efficient que les patients pouvaient être pris en charge par des stations proches de leur domicile, favorisant les études réalisées dans des stations implantées sur des bassins de vie de taille significative.

problèmes financiers : le financement des études a vite fait apparaître un coût très significatif car il incluait les frais de recherche comme les frais thermaux (soins, surveillance médicale, déplacement et hébergement – ces derniers calculés selon le barème le plus avantageux de la Sécurité Sociale) et que les effectifs à inclure dans l'étude pour qu'elles aient la puissance statistique suffisante étaient très supérieurs à ce qu'on observait dans les études jusque là publiées ; ainsi passait-on de quelques dizaines de patients à plusieurs centaines. Les frais de recherche s'avèrent d'autant plus conséquents que l'AFRETH exige de l'investigateur le soutien méthodologique d'une structure compétente publique (Université, CIC de CHU, Inserm, ...) et l'existence d'une équipe opérative suffisamment étoffée pour pouvoir mener à bien les inclusions de patients, le déroulement de l'étude et le suivi.

perspectives de développement : si l'Afreth a été créée pour permettre de valider le service médical rendu par la cure thermale elle doit également accompagner le développement du thermalisme qui vise notamment à enrichir l'offre de soins mais aussi à une participation à l'accompagnement du vieillissement, à des actions de prévention, à une implication dans les soins de suite et dans la recherche en santé publique.

- **Conclusion** : ces dernières années, la recherche scientifique en milieu thermal connaît un réel essor aussi bien sur le plan qualitatif que sur le plan quantitatif. Les autorités académiques, les professionnels de santé, les décideurs politiques et économiques ne doivent pas ignorer cette réalité. Ces éléments contribuent au maintien du statut de médecine scientifique acquis, depuis de nombreuses décennies, par l'hydrologie médicale et la médecine thermale, et tout particulièrement, dans notre pays, en raison de l'implication sans faille de l'ANM et ce depuis sa création en 1820.

Références bibliographiques

- 1- Abdel-Fattah A., Pingitore NE. – Low levels of toxic elements in Dead Sea black mud and mud-derived cosmetic products. *Environ. Geochem. Health*, 2008, in press
- 2 - Afreth – recommandations en vue de l'évaluation des cures thermales. *Press. Therm. Climat.*, 2007, 144, 7-37
- 3 - Ardiç F., Ozgen M., Aybek H., Rota S., Cubukçu D., Gökgöz A. – Effects of balneotherapy on serum IL-1, PGE2 and LTB4 levels in fibromyalgia patients. *Rheumatol. Int.*, 2007, 27, 441-446
- 4 - Balint G., Buchanan WW., Adam A., et al. – The effect of the thermal mineral water of Nagybaracska on patients with knee joint osteo-arthritis – a double blind study. *Clin. Rheumatol.*, 2007, 26, 890-894
- 5 - Balogh Z., Ordögh J., Gasz A., Németh L., Bender T. – Effectiveness of balneotherapy in chronic low back pain – a randomized single-blind controlled follow-up study. *Forsch. Komplementarmed. Klass. Naturheilkd.*, 2005, 12, 196-201
- 6 - Bellometti S., Richelmi P., Tassoni T., Bertè F. – Production of matrix metalloproteinases and their inhibitors in osteoarthritic patients undergoing mud therapy. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 2005, 25, 77-94
- 7 - Bender T., Bariska J., Vaghy R., Gomez R., Kivacs I. – Effect of balneotherapy on the anti-oxidant system – a controlled pilot study. *Arch. Med. Res.*, 2007, 38, 86-89
- 8 - Berger L., Martinie P., Livain T., Bergeau J., Rougier P. – Immediate effects of physiotherapy sessions of lower limb balneotherapy on postural control. *Ann. Readap. Med. Phys.*, 2006, 49, 37-43
- 9 - Boonen A., Severens JL., Van Tubergen A. et al. - Willingness of patients with ankylosing spondylitis to pay for inpatient treatment is influenced by the treatment environment and expectations of improvement. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 1650-1652
- 10 - Brockow T. Schiener R., Franke A., Resch KL., Peter RU. – A pragmatic randomized controlled trial on the effectiveness of highly concentrated saline spa water baths followed by UVB compared to UVB only in moderate to severe psoriasis. *J. Altern. Complement. Med.*, 2007, 13, 725-732
- 11- Cantarini L., Leo G., Giannitti C. et al. – Therapeutic effect of spa therapy and short wave therapy in knee osteoarthritis : a randomised, single blind, controlled trial. *Rheumatol. Int.*, 2007, 27, 523-529
- 12 - Caraglia M., Beninati S., Giuberti G. et al. – Alternative therapy of earth elements increases the chondro-protective effects of chondroitine-sulfate in mice. *Exp. Mol. Med.*, 2005, 37, 476-481
- 13 - Carpentier PH., Satger B. – Evaluation of balneotherapy associated with patient education in patients with advanced chronic venous insufficiency: a randomized controlled trial in the spa resort of La Léchère. *J. Vasc. Surg.*, 2008, in press
- 14 - Chen H., Shoumura S., Emura S., Isono H. – Tibetan medicated bath therapy may improve adjuvant arthritis in rat. *ECAM advance access (ecam.oxforjournals)*, 2007, november 12
- 15 - Chiarini A., Dal Pra I., Paschiana R. et al. – Comano's (Trentino) thermal water interferes with interleukin-6 production and secretion and with cytokeratin-16 expression by cultured human psoriatic keratinocytes: further potential mechanisms of its ant-psoriatic action. *Int. J. Mol. Med.*, 2006, 18, 1073-1079
- 16 - Chiba T. – Risk factors of sudden death in the Japanese hot bath in the senior population. *Forensic Sci. Int.*, 2005, 149, 151-158
- 17 - Clijsen R., Taeymans J., Duquet W., Barel A., Clarys P. – Changes of skin characteristics during and after local parafango therapy as used in physiotherapy. *Skin Res. Technol.*, 2008, 14, 237-242
- 18 - Codish S., Abu-Shakra M. Flusser D., Friger M., Sukenik S. – Mud compress therapy for the hands of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, 2005, 25, 49-54
- 19 - Codish S., Dobrovinsky S., Abu-Shakra M. Flusser D., Sukenik S. – Spa therapy for ankylosing spondylitis at the Dead Sea. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2005, 7, 443-446
- 20 - Cohen AD., Van-Dijk D., Naggan L., Vardy DA. – Effectiveness of climatotherapy at the Dead Sea for psoriasis vulgaris: a community-oriented study introducing the "Beer Sheva Psoriasis Severity Score". *J. Dermatol. Treat.*, 2005, 16, 308-313
- 21 - Constantino M., Giuberti G., Caraglia M. et al. – Possible antioxidant role of SPA Therapy with chlorine-sulphur-bicarbonate mineral water. *Amino Acids*, 2008, 35, n°116 (on line)

- 22 - Cozzi F., Carrara M., Sfriso P., Todesco S., Cima L. – Anti-inflammatory effect of mud bath applications on adjuvant arthritis in rats. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2004, 22, 163-166
- 23 - Cozzi F., Pdsiawek M., Cardinale G. et al. – Mud-bath treatment in spondylitis associated with inflammatory bowel disease – a pilot randomised clinical trial. *Joint Bone Spine*, 2007, 74, 436-439
- 24 - Dal Pra I., Chiarini A., Paschiana R. et al. - Comano's (Trentino) thermal water interferes with tumour necrosis factor-alpha expression and interleukin-8 production and secretion by cultured human psoriatic keratinocytes: yet other mechanisms of its ant-psoriatic action. *Int. J. Mol. Med.*, 2007, 19, 373-379
- 25 - Dawe RS, Yule S., Cameron H. Et al. – A randomized controlled comparison of the efficacy of Dead Sea salt balneophototherapy vs. narrowband ultraviolet B monotherapy for chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2006, 154, 613-619
- 26 - Dönmez A, Karagülle MZ, Tercan N. et al. – SPA Therapy in fibromyalgia: a randomised controlled clinic study. *Rheumatol. Int.*, 2005, 26, 168-172
- 27 - Evcik D., Kavuncu V., Yeter A., Yigit I. – The efficacy of balneotherapy and mud-pack therapy in patients with knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine*, 2007, 74, 60-65
- 28 - Fioravanti A., Perpignano G., Tirri G. et al. – Effects of mud-bath treatment on fibromyalgia patients : a randomized clinical trial. *Rheumatol. Int.*, 2007, 27, 1157-1161
- 29 - Fontanel F., Durrieu G., Damase-Michel C., Montastruc JL. – Drug prescription and paharmacovigilance in spa therapy : a comparative study at a 20-year interval (1987 versus 2007). *Therapie*, 2008, 63, 135-140
- 30 - Forestier R., Françon A., Saint-Arromand F., et al. – Are spa therapy and pulsed electro-magnetic field therapy effective for chronic neck pain ? Randomised clinical trial first part : clinical evaluation. *Ann. Readapt. Med. Phys.*, 2007, 50, 140-147
- 31 - Forestier R., Françon A., Saint-Arromand F., et al. – Are spa therapy and pulsed electro-magnetic field therapy effective for chronic neck pain ? Randomised clinical trial second part : medicoeconomic approach. *Ann. Readapt. Med. Phys.*, 2007, 50, 148-153
- 32 - Forestier R., Françon A. - Crenobalneotherapy for limb osteoarthritis: systematic literature review and methodological analysis. *Joint Bone Spine*, 2008,75, 138-48
- 33 - Franke A., Reiner L., Resch KL. – Long-term benefit of radon spa therapy in the rehabilitation of rheumatoid arthritis: a randomised, double-blinded trial. *Rheumatol. Int.*, 2007, 27, 703-713
- 34 - Gaal J., Varga J., Szekanecz Z. et al. – Balneotherapy in elderly patients: effects on pain from degenerative knee and spine conditions and on quality of life. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2008, 10, 365-369
- 35 - Gasbarrini G., Candelli M., Graziosetto RG. – Evaluation of thermal water in patients with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome accompanying constipation. *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 2556-2562
- 36 - Goldman MP, Merail-Kieny C., Nocera T., Mery S. – Comparative benefit of two thermal spring waters after photodynamic therapy procedure. *J. Cosmetol. Dermatol.*, 2007, 6, 31-35
- 37 - Ippolito E., De Luca S., Sommaruga S., Grasselino V., Nappi G. – Experimental-clinical study of the effects of hydromassage with Thermae Oasis's salsobromoiodine water in chronic venous stasis disease of the lower limb. *Minerva cardioangiol.*, 2008, 56, 401-408
- 38 - Irie H., Tatsumi T., Takamyia M. et al. – Carbon dioxide-rich water bathing enhances collateral blood flow in ischemic hindlimb via mobilization of endothelial progenitor cells and activation of NO-cGMP system. *Circulation*, 2005, 111, 1523-1529
- 39 - Karagülle M., Karagülle MZ., Karagülle O, Dönmez A., Turan M. – A 10-day course of SPA therapy is beneficial for people with severe knee osteoarthritis. A 24-week randomised, controlled pilot study. *Clin. Rheumatol.*, 2007, 26, 2063-2071
- 40 - Karagülle O., Klecza T., Vidal C. et al. Magnesium absorption from mineral waters of different magnesium content in healthy subject. *Forsch. Komplement. Med.*, 2006, 13, 9-14
- 41 – Karagülle O., Smorag U., Candir F. et al. - Clinical study on the effect of mineral waters containing bicarbonate on the risk of urinary stone formation in patients with multiple episodes of CaOx-urolithiasis. *World J. Urol.*, 2007, 25, 315-323
- 42 - Kataoka Y., Yoshida F. – The change of hemodynamics and heart rate variability on bathing by the gap of water temperature. *Biomed. Pharmacother.*, 2005, 59, s1 92-99
- 43 - Kazandjieva J., Grozdev I., Darlenski R., Tsankov N. – climatotherapy of psoriasis. *Clin. Dermatol.*, 2008, 26, 477-485

- 44 - Loy A., Beisker W., Meier H. – Diversity of bacteria growing in natural mineral water after bottling. *Appl. Environment. Microbiol.*, 2005, 71, 3624-3632
- 45 - Mac-Mary S., Creidi P., Marsaut D. et al. – Assessment of effects of an additional dietary natural mineral water uptake on skin hydration in healthy subjects by dynamic barrier function measurements and clinic scoring. *Skin Res. Technol.*, 2006, 12, 199-205
- 46 - Marazziti D., Baroni S., Giannaccini G. et al. – Thermal balneotherapy induces changes of the platelet serotonin transporter in healthy subject. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2007, 31, 1436-1439
- 47 - Masiero S. – Thermal rehabilitation and osteo-articular diseases of the elderly. *Aging Clin. Exp. Res.*, 2008, 20, 189-194
- 48 - Matceyevsky D., Hahoshen NY., Vexler A. et al. – Assessing the effectiveness of Dead Sea products as prophylactic agents for acute radiochemotherapy-induced skin and mucosal toxicity in patients with head and neck cancers: a phase 2 study. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2007, 9, 439-442
- 49 - Mc Veigh JG., Mc Gaughey H., Hall M., Kane P. – The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Rheumatol. Int.*, 2008, in press
- 50 - Mirandola P., Gobbi G., Sponzili I. et al. – Exogenous hydrogenic sulfide induces functional inhibition and cell death of cytotoxic lymphocytes subsets. *J. Cell. Physiol.*, 2007, 213, 826-833
- 51 - Nagai N., Fukuhata T., Ito Y. et al. – Preventive effect of water containing magnesium ion on paw edema in adjuvant-induced arthritis rat. *Biol. Pharm. Bull.*, 2007, 30, 1934-1937
- 52 - Nony P., Cucherat M., Boissel JP. – Effets thérapeutiques des cures thermales : une méta-analyse des études avec tirage au sort. *1^{er} Symposium Thermal Européen*, Aix les Bains, 15-17 Novembre 2006
- 53 - Normén L., Arnaud MJ., Carlsson NG., Andersson H. – Small bowel absorption of magnesium and calcium sulphate from a natural mineral water in subjects with ileostomy. *Eur. J. Nutr.*, 2006, 45, 105-112
- 54 - Odabasi E., Turan M., Erdem H., Tekbas F. – Does mud therapy have any chemical effect? A randomized controlled trial. *J. Altern. Complement. Med.*, 2008, 14, 559-565
- 55 - Oláh M., Molnár L., Dobai J. t al. - The effects of weightbath traction hydrotherapy as a component of complex physical therapy in disorders of the cervical and lumbar spine: a controlled pilot study with follow-up. *Rheumatol Int.*, 2008, 28, 749-756
- 56 - Passali D., Lauriello M., Passali GC. et al. – Clinical evaluation of the efficacy of Salsomaggiore (Italy) thermal water in the treatment of rhinosinusal pathologies. *Clin. Ter.*, 2008, 159, 181-188
- 57 - Passali FM., Crisanti A., Passali GC. et al. – Efficacy of inhalation therapy with water of salsomaggiore (Italy) in chronic and recurrent nasosinusal inflammation treatment. *Clin. Ter.*, 2008, 159, 175-180
- 58 - Peroni A., Gisoni P., Zanoni M., Girolomi G. – Balneotherapy for chronic plaque psoriasis at Comano spa in Trentino, Italy. *Dermatol. Ther.* 2008, 21, s31-38
- 59 - Pittler MH., Karagülle MZ., Karagülle M., Ernst E. – Spa therapy and balneotherapy for treating low back pain : meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology*, 2008, 45, 880-884
- 60 - Queneau P., Graber-Duvernay B., Boudène C. - Bases méthodologiques de l'évaluation clinique thermale. *Académie Nationale de Médecine*, 20 Mars 2007
- 61 - Ribet V., Salas S., Levecq JM. Et al. – Interest of a sterilised anti-burning gel in radiation dermatitis : results of a comparative study. *Ann. Dermatol. Venerol.*, 2008, s1, 5-10
- 62 - Rinaldi L., Gobbi G., Pambianco M. et al. – Hydrogen sulfide prevents apoptosis of human PMN via inhibition of p38 and caspase 3. *Laboratory Investigation*, 2006, 86, 391-397
- 63 - Roques CF. – Le thermalisme, la médecine que la terre nous a donnée. *Géophysique*, 2008, 7, 74-79
- 64 - Salamon R., Germain C., Olié JP., Dubois O. – Evaluation of the effectiveness of crenotherapy in treating generalized anxiety disorder. *Santé Publique*, 2008, 20, 105-112
- 65 - Schiener R., Brockow T., Franke A. et al. – Bath PUVA and saltwater baths followed by UV-B phototherapy as treatments for psoriasis: a randomized controlled trial. *Arch. Dermatol.*, 2007, 143, 647-649
- 66 - Schoppen S., Sanchez-Muniz FJ., Carbajal A., et al. – Sodium bicarbonated mineral water decreases lipaemia in post-menopausal women compared to a low mineral water. *Br. J. Nutr.*, 2005, 94, 582-587

- 67 - Schoppen S., Sanchez-Muniz FJ., Pérez-Granados M., et al. – Does bicarbonated mineral water rich in sodium change insulin sensitivity of post-menopausal women. *Nutr. Hosp.*, 2007, 22, 538-544
- 68 - Shehata M., Scharzmeier JD., Hilgarth M. et al. – Effect of combined spa-exercise therapy on circulating TGF-beta 1 levels in patients with ankylosing spondylitis. *Wien Klin. Wochenschr.*, 2006, 118,266-272
- 69 - Staffieri A., Marino F., Staffieri C., et al – The effects of sulfurous-arsenical-ferruginous thermal water nasal irrigation in wound healing after functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective randomized study. *Am. J. Otolaryngol.*, 2008, 29, 223-229
- 70 - Strauss-Blasche G., Gnad E., Ekmekcioglu C., Hladschik B., Marktl W. – Combined inpatient rehabilitation and Spa therapy for breast cancer patients : effects on quality of life and CA 15-3. *Cancer Nurs.*, 2005, 28, 390-398
- 71 - Tabone W., Dunand C., Auzanneau N., Lammerain E. – Spa therapy judged by persons taking the waters : data from the return of 112,419 questionnaires. 36th Congress of the International Society of Medical Hydrology & Climatology, Porto, 2008 June 25-28
- 72 - Taub AF. – Procedures offered in the medical spa environment. *Dermatol. Clin.*, 2008, 26, 341-358
- 73 - Toda M., Morimoto K., Nagasawa S., Kitamura K. – Changes in salivary physiological stress markers by spa bathing. *Biomed. Res.*, 2006, 27, 11-14
- 74 - Toda M ; - Health effects of a long term stay in a spa resort. *Arch Environ. Occup. Health*, 2006, 61, 131-137
- 75 - Tozzi A., Blancasio AC., Basagni C. et al. – Prevention of rhinogenous deafness at the thermal baths “Bagni delle Galleraie”. *J. Prev. Med. Hyg.*, 2006, 47, 146-150
- 76 - Vaht M., Birkenfeldt R., Ubner M. – An evaluation of the effect of differing lengths of spa therapy upon patients with osteoarthritis (OA). *Compl. Ther. Clin. Pract.*, 2008, 14, 60-64
- 77 - Verhagen A., Bierma-Zeinstra S, Lambeck J. et al. – Balneotherapy for osteoarthritis. A Cochrane review. *J. Rheumatol.*, 2008, 35, 1118-1123
- 78 - Wang SJ., Fuh JL., Wu ZA., Chen SP., Lirng JF. – Bath-related thunderclap headache : a study of 21 consecutive patients. *Cephalalgia*, 2008, 28, 524-530
- 79 - Yurkturan M., Ay A., Karakoç Y. – Improvement of the clinical outcome in Ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 2005, 72, 283-285
- 80 - Zambo L., Dékany M., Bender T. – The efficacy of alum-containing ferrous thermal water in the management of chronic inflammatory gynaecological disorders – a randomized controlled study. *Eur. J. Obstet. Gynecol.*, 2008, 140, 252-257
- 81 - Zijlstra TR. , van de Laar MA. , Bernelot Moens HJ. et al - Spa treatment for primary fibromyalgia syndrome: a combination of thalassotherapy, exercise and patient education improves symptoms and quality of life. *Rheumatology*, 2005, 44, 539-546
- 82 - Zijlstra TR., Braakman-Jansen LM., Taal E, Rasker JJ., van de Laar MA. - Cost-effectiveness of Spa treatment for fibromyalgia: general health improvement is not for free. *Rheumatology*, 2007, 46, 1454-1459.

Tableau 1

Typologie des études

Domaines d'investigation/ Type d'études	Biologie	Sécurité	Spécificité	Service Médical Rendu
Etudes expérimentales	8	3	7	
Etudes cliniques non contrôlées	4	5		8
Etudes contrôlées	8		9	37
Méta-analyses				4

Tableau 2

Domaines cliniques d'investigation

Rhumatologie	
Polyarthrite rhumatoïde	2
Spondylarthropathies	5
Fibromyalgie	7
Lombalgie chronique	4
Gonarthrose et autres arthroses	12
Dermatologie	
Psoriasis	6
Autre	4
Oto-Rhino-laryngologie	4
Appareil digestif, maladies vasculaires	3
Gérontologie, Métabolisme,	2
Urologie, oncologie, psychiatrie, gynécologie	1

Tableau 3

Facteur d'impact

Facteur d'impact	0	0-1	$>1 \leq 2$	$>2 \leq 3$	$>3 \leq 4$	$>4 \leq 6$	>6
Nombre d'articles	21	10	27	8	4	5	2
Nombre de revues	14	9	15	8	4	3	2

Tableau 4

Résultats des appels d'offres 2005, 2006, 2007, 2008

	Avant- projets reçus	Avant- projets éligibles	Protocoles complets soumis	Validité scientifique (conseil scientifique)	Retenus au financement (conseil d'administration)
Service Medical Rendu	57	43	38	21	14
Sécurité	4	3	3	3	2
Biologie	7	3	3	3	1
TOTAL	68	49	44	27	18

Tableau 5

Qualité des essais cliniques publiés (2006) (Boissel et col. 2006)

Score de Jadad	1	2	3	4	5
Lombalgie chronique	1	3	2		1
Arthrose	1	3	4	2	1
Rhumatismes inflammatoires	2	5	2		1
Fibromyalgie	4	3	2		
Maladies artérielles périphériques	1				1
Insuffisance veineuse	1	2			

Tableau 6

Présentation de quelques tailles d'effet démonstratives et cliniquement pertinentes
(Boissel et col. 2006)

Taille d'effet	De .4 à .8	De .8 à 2	> 2
Lombalgie chronique	Consommation médicamenteuse Anxiété et dépression	Douleur à la palpation Raideur Lasègue Incapacité Opinion du patient	Sensibilité et contracture des muscles lombaires Opinion du médecin
Arthrose	Qualité de vie	Descente des escaliers	Womac : incapacité, opinion du médecin, du patient Fréquence des douleurs, opinion du médecin et du patient
Polyarthrite Rhumatoïde	Raideur matinale		
Spondylarthrite	Douleur	Raideur matinale, incapacité	
Rh. psoriasique	Vitesse de sédimentation	PASI	Opinion du patient
Fibromyalgie	Douleur à la pression (algomètre)	Douleur Spontanée	FIQ N de points douloureux Amélioration du seuil douloureux Périmètre de marche
Artériopathie chronique des membres inférieurs			
Insuffisance veineuse		Douleur, Crampes, Prurit, Œdème.	