

## **LU DANS MEDLINE**.....par Alain FRANÇON

*Mots clés : balneology, balneotherapy, hydrotherapy, mud therapy, spa-therapy*

2<sup>e</sup> semestre 2009 et 1<sup>er</sup> semestre 2010

L'année passée a été à nouveau riche en publications thermales de qualité que ce soit aussi bien en évaluations cliniques randomisées (notamment trois essais dans la gonarthrose, un essai en gynécologie sur l'insuffisance lutéale de la femme, un essai dans l'artériopathie des membres inférieurs) qu'en travaux de recherches plus fondamentaux. Élément nouveau par rapport aux précédentes "notes de lecture", nous signalons cette année la valeur du dernier "impact factor" disponible (année 2008) de la revue dans laquelle a été publié chaque article analysé. Pour mémoire l'impact factor est un coefficient tenant compte : 1°) de l'importance de la diffusion de la revue, 2°) du nombre de citations bibliographiques (rapportées dans l'ensemble des publications scientifiques) concernant les articles publiés dans cette revue. Nous noterons ainsi cette année que, sur les 27 articles analysés dans cette rubrique, 21 ont un impact factor référencé. Parmi ces derniers, 16 publications ont un impact factor supérieur à 1 et 9 ont un impact factor supérieur à 2.

---

## **RHUMATOLOGIE**

### **Essai clinique randomisé multicentrique comparant traitement thermal *versus* groupe livret d'exercice physique dans la gonarthrose**

Cet essai randomisé multicentrique français est déjà bien connu par les médecins thermaux et les lecteurs de la *Presse thermale et climatique*. Pour mémoire rappelons que cette étude a porté sur l'évaluation clinique des traitements thermaux dans la gonarthrose. Ont été inclus 462 patients qui ont été randomisés selon la méthode de Zelen en deux groupes : d'une part traitement thermal de 18 jours dans une des 3 stations thermales ayant participé à l'essai (Aix-les-Bains, Balaruc-les-Bains et Dax) + livret d'exercices physiques à effectuer par le patient à domicile *versus* un groupe contrôle ne recevant que ce même livret. Le recrutement était local et les deux groupes poursuivaient leur traitement médical habituel. La randomisation faite selon la méthode de Zelen assurait un insu partiel des patients qui était théoriquement dans l'ignorance de l'existence de l'autre groupe comparatif. Le nombre de patient à inclure a fait l'objet d'un calcul préalable pour une puissance statistique de 80 % et un risque  $\alpha$  de 5 %. Le critère de jugement principal était le nombre de patients présentant une amélioration minimale cliniquement importante à 6 mois, définie par une diminution de 19,9 mm de l'échelle visuelle analogique de la douleur et/ou de 9,1 points sur le score fonctionnel de WOMAC et l'absence de chirurgie du genou dans les 6 mois de suivi. Les résultats ont été analysés en intention de traiter. Sur les 462 patients randomisés, 187 patients ont été analysés dans le groupe contrôle et 195 dans le groupe thermal. Les résultats à 6 mois montrent une amélioration

significative intergroupe en faveur du groupe thermal pour le critère de jugement principal : 50,8 % des patients ont ainsi eu une amélioration minimale cliniquement importante contre 36,4 % dans le groupe contrôle ( $p < 0,01$ ). Cette amélioration n'est pas retrouvée pour la qualité de vie (SF36). Un seul effet indésirable important a été noté (colique néphrétique). Les auteurs concluent qu'un traitement thermal de 3 semaines associé à des exercices à domicile et la poursuite du traitement habituel offre des bénéfices cliniques supérieurs lorsqu'ils sont comparés aux seuls exercices à domicile et à la poursuite du traitement habituel. Ce traitement thermal apparaît en outre bien toléré.

R. Forestier, H Desfour, JM Tessier, A Françon, AM Foote, C Genty, C Rolland, C Roques, JL Bosson. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis, a large randomised multicentre trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):660-5.

Impact factor 2008 = 7,188

### Essai clinique randomisé comparant l'effet d'un traitement thermal *versus* une liste d'attente dans la gonarthrose

L'équipe italienne de l'université de Sienne d'Antonella Fioravanti a évalué dans la gonarthrose, lors d'un essai clinique randomisé, l'effet d'un traitement thermal dans la station de Rapolano Terme, dont les eaux sont bicarbonatées sulfatées, *versus* un groupe contrôle en liste d'attente pour ce même traitement thermal et continuant son traitement habituel. Quarante-deux patients ont été inclus puis répartis également dans les deux groupes. L'évaluation a été réalisée après les deux semaines de traitement puis 3, 6 et 9 mois plus tard, avec insu simple de l'évaluateur. Quatre patients sont sortis de l'étude pour le groupe cure (1 pour prothèse, 1 pour raison personnelle et 2 pour motifs inconnus). Pour ces patients, les résultats pris en compte sont les derniers résultats relevés. La comparaison intergroupe indique une amélioration supérieure statistiquement significative dans le groupe traitement thermal *versus* le groupe contrôle à 3, 6 et 9 mois pour la douleur (échelle visuelle analogique), le handicap (échelle de Lequesne, WOMAC), la consommation d'antalgiques et d'AINS ainsi que pour l'appréciation de l'efficacité globale par le patient (échelle verbale semi-quantitative). Le seul critère de jugement non amélioré est la qualité de vie (AIMS1). La tolérance du traitement thermal est jugée bonne avec 11 % des patients du groupe cure présentant des effets secondaires, ces derniers étant uniquement légers et transitoires, contre 8 % pour le groupe contrôle. Les résultats de cet essai randomisé sur la gonarthrose viennent conforter ceux déjà publiés pour la même indication. Les quelques critiques que l'on peut formuler pour cet essai par ailleurs très bien construit sont l'absence de calcul préalable du nombre de patient à inclure (mais les résultats indiquent que la puissance statistique s'avère ici largement suffisante pour démontrer l'efficacité de la cure) et le choix d'un groupe témoin en liste d'attente toujours potentiellement responsable d'un biais de déception.

Fioravanti A, Iacopani F, Bellisai B, Cantarini L, Galeazzi M. Short and long-term effects of spa therapy in knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89(2):125-32.

Impact factor 2008 = 1,695

## Essai clinique randomisé en double insu comparant l'effet d'un gel issu d'une boue du lac salé d'Urmia *versus* un gel placebo dans la gonarthrose

Une équipe universitaire iranienne de Tabriz a évalué par un essai clinique randomisé l'efficacité dans l'arthrose du genou d'une boue issue du lac salé iranien Urmia et transformée ensuite en gel topique. L'essai a porté sur 50 patients souffrant de gonarthrose et répartis par randomisation en deux groupes gel de boue du Lac Urmia *versus* gel placebo. La durée des soins a été de 30 jours. Les critères de jugement ont été la douleur (échelle visuelle analogique et Womac douleur), le handicap (WOMAC fonction et WOMAC global), la raideur matinale et le taux sérique de TNF $\alpha$  et la CRP. L'évaluation, réalisée en double insu, n'a été effectuée qu'en fin de traitement. Les résultats, analysés en intention de traiter, indiquent une amélioration intragroupe significative pour tous les paramètres cliniques (douleur, raideur, fonction du WOMAC) pour le groupe gel de boue du lac Urmia. Une différence intergroupe en faveur du groupe gel de boue du lac Urmia est rapportée pour la douleur et la raideur matinale ainsi que pour la diminution du taux de TNF $\alpha$ . Cette différence n'est pas notée pour la CRP. Les qualités méthodologiques principales de cet essai sont la randomisation, l'évaluation en double insu et l'analyse des résultats en intention de traiter. Les principales faiblesses sont l'absence de calcul préalable du nombre de patients à inclure, l'absence totale de précisions concernant les tests statistiques utilisés et enfin l'absence d'évaluation à distance de la fin des traitements, cette dernière ne permettant pas d'apprécier une éventuelle rémanence de l'effet du traitement.

Mahboob N, Sousan K, Shirzad A, Amir G, Mohammad V, Reza M, Amir Mansour V, Hadi V. The efficacy of a topical gel prepared using Lake Urmia in patients with knee osteoarthritis. *Journal of Alternative and complementary medicine* 2009;15(11):1239-42.  
Impact factor 2008 = 1,628

## Essai clinique randomisé évaluant l'effet d'une supplémentation alcaline minérale sur la douleur dans la polyarthrite rhumatoïde

Une équipe hongro-allemande a dans cette étude pilote randomisée évalué l'effet d'une supplémentation orale par compléments minéraux alcalins sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et sur la concentration en  $\beta$ -endorphines circulantes. L'essai clinique randomisé a inclus 37 patients souffrant depuis au moins deux ans d'une PR modérément active et sans modification du traitement de fond. La durée de l'étude a été de 12 semaines. Les patients ont été randomisés en deux groupes : le premier de 19 patients recevait une supplémentation diététique orale égale à 30 g de complément minéral alcalin quotidien, le second de 18 patients ne recevait pas cette supplémentation. L'utilisation d'un complément placebo s'est avérée ici sur un plan pratique impossible à réaliser. Le régime alimentaire et les médicaments habituels des patients ont été maintenus pour les deux groupes. Les critères de jugement étaient l'activité de la maladie (DAS28), la douleur (échelle visuelle analogique) et la qualité

de vie (questionnaire HAQ). Le taux plasmatique d'endorphine était mesuré pour les patients des deux groupes ainsi que dans un autre groupe témoin de sujets en bonne santé. Il n'y a pas eu de perdu de vue mais un patient du groupe contrôle a été exclu de l'analyse du fait d'une injection intra-articulaire de triamcinolone. Les résultats de la comparaison intergroupe indiquent que le groupe "supplémentation orale alcaline" est significativement amélioré par rapport au groupe contrôle à 4, 8 et 12 semaines pour les critères DAS 28 et douleur. Il en est de même pour le HAQ et pour le taux plasmatique d'endorphine, significativement plus élevé dans le groupe "supplémentation alcaline" mais seulement à la 12<sup>ème</sup> semaine. Durant l'essai, les traitements AINS et les corticoïdes ont pu être diminués uniquement dans le groupe "supplémentation alcaline" avec également une différence intergroupe significative. Les auteurs concluent que les résultats de cette étude pilote suggèrent qu'une supplémentation minérale alcaline *per os* améliore la fonction et la douleur et peut représenter un complément thérapeutique intéressant aux traitements classiques de la PR. Les limites de cette étude pilote sont l'absence d'insu et le faible nombre de patients inclus.

Cseuz R, Barna I, Bender T, Vormann J. Alkaline mineral supplementation decreases pain in rheumatoid arthritis patients : a pilot study. *The Open Nutrition Journal* 2008,2:100-5.

Absence d'impact factor 2008

## Évaluation rétrospective d'un traitement par application locale de boue *versus* des injections d'acide hyaluronique dans la gonarthrose

L'équipe turque de la faculté de médecine de Gaziosmanpasa a évalué dans une étude rétrospective l'effet à court terme d'un traitement par application locale de boue *versus* un traitement par injection d'acide hyaluronique chez 23 patients souffrant de gonarthrose. Les patients répondaient aux critères diagnostiques d'arthrose de l'*American College of Rheumatology* et tous répondaient à un stade 2 ou 3 d'arthrose radiographique selon les critères de Kellgren et Lawrence. Les 12 patients du premier groupe ont reçu des applications locales de boue sur les deux genoux pendant un total de 12 jours alors que les 11 patients du second groupe ont été traités par 3 injections réalisées à une semaine d'intervalle d'acide hyaluronique (Orthovisc®) dans les deux genoux. Les patients ont été évalués avec la sous-échelle "douleur" du Western Ontario and mcMaster Universities (WOMAC), un index de cotation chirurgicale spécifique (Hospital for Special Surgery "HSS") ainsi que deux index fonctionnels (l'un non précisé de 0 à 25 points et l'autre un score fonctionnel spécifique pour les genoux intitulé Knee Society Clinical Rating System). Les 2 groupes étaient comparables avant traitement pour ces 4 critères. La durée moyenne de suivi était de 5,9 mois dans le groupe boue et de 5,8 mois dans le groupe injection d'acide hyaluronique. Les résultats indiquent une amélioration intragroupe significative pour les quatre critères dans les deux groupes à la fin de la période de suivi. Il n'est pas retrouvé de différence intergroupe significative. Les auteurs concluent que l'application locale de boue entraîne les mêmes résultats que les injections d'acide

hyaluronique à court terme sur la douleur et la fonction. Ils soulignent que la boue est une thérapeutique non invasive, sans complication et coût-efficace pouvant représenter une alternative dans le traitement de la gonarthrose. Pour notre part l'intérêt principal de cette étude est qu'elle est la première comparant un traitement thermal à la viscosupplémentation, traitement largement utilisé dans la gonarthrose. L'importante limite méthodologique est, bien entendu, le caractère rétrospectif de l'étude qui expose à de multiples biais. On soulignera également la faible puissance statistique liée au faible nombre de patients étudiés et l'absence d'évaluation à moyen et long terme.

Bostan B, Sen U, Gunes T, Sahin SA, Sen C, Erdem M, Erkorkmaz U. Comparison of intra-articular hyaluronic acid injections and mud-pack therapy in the treatment of knee osteoarthritis. *Acta Orthop traumatol Turc* 2010;44(1):42-7.

Absence d'impact factor 2008

### Essai randomisé évaluant l'effet d'une phytothérapie dans la fibromyalgie

L'équipe italienne de l'Université de Sienne d'Antonella Fioravanti a évalué dans un essai randomisé l'effet de bains d'herbes fermentées délivrés dans la station thermale de Garniga Terme *versus* la poursuite du traitement pharmacologique habituel. Cinquante-six femmes souffrant de fibromyalgie primitive répondant aux critères de l'ACR ont été incluses puis randomisées en deux groupes : le premier groupe de 30 patientes a reçu pendant 10 jours des bains d'herbes fermentées à une chaleur de 50-58°C tout en poursuivant son traitement habituel alors que le second groupe de 26 patientes ne poursuivait que le traitement habituel. Toutes les patientes étaient recrutées localement. L'herbe étudiée était coupée à plus de 1200 mètres d'altitude puis transportée dans la station thermale où elle était soumise à un processus de fermentation. Les critères de jugement, évalués en simple insu par un investigateur indépendant en fin de traitement puis à 12 et 24 semaines, étaient le FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire), le compte de points douloureux et deux questionnaires de qualité de vie HAQ (Health Assessment Questionnaire) et AIMS1 (Arthritis Impact Measurement Scales). Aucun effet secondaire n'a été rapporté dans l'essai. Les résultats indiquent une amélioration intergroupe largement significative ( $p < 0,001$ ) en faveur de la phytothérapie pour tous les paramètres de jugement en fin de traitement, à 12 et 24 semaines. Les auteurs avancent plusieurs mécanismes d'action hypothétiques pouvant expliquer l'effet du traitement phytothérapeutique dans la fibromyalgie : principalement l'effet lié à la chaleur mais aussi potentiellement celui lié à la nature des ingrédients végétaux actifs dont le riche contenu aromatique est susceptible d'être responsable d'une vasodilatation locale. Les points forts de cet essai clinique randomisé sont l'insu de l'évaluateur, l'existence d'une comparaison statistique intergroupe et le recul d'évaluation allant jusqu'à 24 semaines. Les limites en sont l'absence d'insu du patient et l'absence d'évaluation en intention de traiter.

Fioravanti A, Bellisai B, Capitani S, Manica P, Paolazzi G, Galeazzi M. Phytotherapy : a possible complementary therapy for fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009 :27 (Suppl. 56):S29-S32.

Impact factor 2008 = 2,364

## Essai clinique non randomisé comparant l'effet de l'association "etanercept + rééducation en milieu thermal" *versus* "etanercept seul" dans la spondylarthrite ankylosante

Une équipe italienne de l'université de Ferrara a évalué l'effet de la combinaison "etanercept et rééducation en milieu thermal" *versus* le traitement biothérapeutique "etanercept seul" dans la spondylarthrite ankylosante. Soixante patients souffrant de spondylarthrite ankylosante et déjà sous etanercept ont été inclus dans l'essai puis répartis en deux groupes égaux de 30 patients. Le premier groupe était constitué par 30 patients ayant accepté d'effectuer un séjour de sept jours de rééducation en centre thermal en complément de l'etanercept. Le second groupe était composé de 30 autres patients continuant leur traitement par etanercept seul. La comparaison entre les deux groupes était effectuée 3 et 6 mois plus tard à partir de l'indice fonctionnel BASFI (critère principal) et de l'indice de qualité de vie EuroQol-5Dvas (critère secondaire). Les résultats montrent une amélioration significative intragroupe à 6 mois des deux critères de jugement pour chacun des deux groupes. Mieux, la comparaison intergroupe indiquerait une amélioration significative de l'échelle de qualité de vie supérieure en faveur du groupe "etanercept + rééducation en milieu thermal". La principale limite de cette publication - dont nous ne disposons actuellement que du résumé - est l'absence de randomisation qui seule garantit une comparabilité maximale des groupes entre eux en début d'étude.

Colina M, Cianco G, Gavarini R, Conti R, Trotta F, Govoni M. Combination treatment with etanercept and an intensive spa rehabilitation program in active ankylosing spondylitis. *Int J Immunopath Pharmacol* 2009;22(4):1125-9.

Impact factor 2008 = 2,793

## Évaluation des revues systématiques d'essais cliniques randomisés concernant les exercices aquatiques et la balnéothérapie

Une équipe japonaise a eu pour objectif d'analyser les résultats des revues systématiques concernant les essais cliniques randomisés évaluant la balnéothérapie ou les exercices aquatiques. La recherche a porté sur les revues systématiques publiées entre 1990 et août 2008. Sept revues ont au total pu être incluses : quatre concernent la balnéothérapie exclusivement [Verhaegen 2007 pour l'arthrose, Verhaegen 2008 pour la polyarthrite, Forestier 2008 pour l'arthrose des membres, Kamioka 2006 pour l'appareil locomoteur et l'état de santé général], une la balnéothérapie et les exercices aquatiques [Pittler 2006 pour la lombalgie] et deux les exercices physiques [Bartels 2007 pour la gonarthrose et la coxarthrose, Hall 2008 pour les maladies neurologiques ou musculo-squelettiques]. Les résultats de cette "évaluation des évaluations d'essais cliniques randomisés" sont en faveur d'un effet modéré statistiquement significatif à court terme de la balnéothérapie et des exercices aquatiques sur la douleur et les autres critères de jugement utilisés habituellement dans les maladies de l'appareil locomoteur et ce pour les indications arthrite, polyarthrite rhumatoïde et lombalgie. Pour les auteurs un effet à long terme n'apparaît pas

clairement démontré en raison du faible niveau d'évidence lié à la pauvre qualité méthodologique des essais.

Kamioka H, Tsunati K, Okuizumi H, Mutoh Y, Ohta M, Handa S, Okada S, Kitayuguchi J, Kamada M, Shiozawa N, Honda T. Effectiveness of aquatic exercise and balneotherapy: a summary of systematic reviews based on randomized controlled trials of water immersion therapies. *J Epidemiol* 2010;20(1):2-12.

Impact factor 2008 = 1,642

## État des lieux des recommandations de la HAS et de l'EULAR concernant les indications de rhumatologie thermique

L'objectif de cet article a été d'effectuer une mise à jour des indications du thermalisme rhumatologique à partir des recommandations françaises de pratique clinique publiées par la Haute autorité de santé (HAS) et européennes de l'European league against rheumatism (EULAR) ainsi qu'à partir des niveaux de preuves scientifiques fournis par les résultats des ECR ayant échappé à l'analyse lors de l'élaboration des recommandations. Au total le thermalisme est recommandé par la HAS pour la lombalgie chronique avec un grade B et la polyarthrite rhumatoïde avec un grade C. Pour la spondylarthrite ankylosante la cure thermique est classée par l'EULAR dans les traitements de physiothérapie, ces derniers obtenant une force A de recommandation. Pour la fibromyalgie l'EULAR recommande la balnéologie en eau chaude, composante importante des cures thermales avec une force B, ceci à partir de 5 ECR dont 3 ont été réalisés en eau thermale. Le thermalisme n'apparaît pas dans les recommandations de l'EULAR sur la gonarthrose et l'arthrose des mains mais les résultats des essais soit publiés ultérieurement soit méconnus lors de la recherche bibliographique des recommandations pourraient inciter à proposer également la cure thermique pour ces deux dernières indications. Depuis la publication de cet article, la HAS a placé le thermalisme dans les recommandations de prise en charge de la spondylarthrite ankylosante (voir analyse bibliographique suivante).

Françon A, Forestier R. Thermalisme en rhumatologie : indications à partir des recommandations françaises pour la pratique clinique de la haute Autorité de Santé et européennes de l'European League Against Rheumatism et de dix-neuf essais cliniques randomisés. *Bull Acad nationale Méd* 2009;193(6):1345-1358.

Impact factor 2008 = 0,365

## Recommandations de la Haute autorité de santé sur la prise en charge de la spondylarthrite : place du thermalisme

Après les recommandations de l'EULAR en 2006, la HAS a élaboré ses propres recommandations concernant la prise en charge thérapeutique de la spondylarthrite ankylosante. La cure thermique figure aux côtés des autres thérapeutiques non médicamenteuses. Trois essais cliniques randomisés ont été analysés : ceux de VanTurbergen (2001), Yurtkuran (2005) et Altan (2006). Les conclusions de la HAS sont les suivantes :

- la créno-balnéothérapie avec exercices en groupe est plus efficace à court et moyen terme que les exercices seuls (niveau de preuve 2)

- la créno-balnéothérapie associée ou non au naproxène est plus efficace à 6 mois que le naproxène seul (niveau de preuve 2)
- la crénothérapie avec exercices en groupe est supérieure à la rééducation hebdomadaire à domicile sur un indice composite et par rapport au naproxène sur la douleur, la raideur et la fonction, dans des études de niveau de preuve 2.
- la créno-balnéothérapie peut être proposée dans la prise en charge des spondylarthrites, sans que les données de la littérature et l'avis des professionnels permettent d'en préciser les indications.

Recommandations de bonne pratique de la HAS : Diagnostic, prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites. 30/11/2009. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

### Quatre études *in vitro* portant sur l'effet d'H<sub>2</sub>S et/ou de l'hyperthermie sur les synoviocytes de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde

Le modèle d'étude *in vitro* sur des synoviocytes issus de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde a fait l'objet de quatre travaux de recherche (trois autrichiens de l'équipe de l'Institut de rhumatologie et de balnéologie de Vienne et un serbe de Belgrade). Ces travaux portent sur les effets anti- ou pro-inflammatoires du sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S) et de l'hyperthermie. Les résultats indiquent que si d'une part H<sub>2</sub>S semble avoir dans l'ensemble un effet davantage pro-inflammatoire qu'anti-inflammatoire, d'autre part l'hyperthermie modérée a un effet anti-inflammatoire. Il reste bien entendu à démontrer que ces résultats obtenus lors d'expérimentations *in vitro* soient transposables sur des modèles *in vivo*. Soulignons par ailleurs que ces quatre travaux ont été publiés dans des revues à impact factor supérieur à 1,26.

#### Premier travail : effet anti-inflammatoire et pro-inflammatoire d'H<sub>2</sub>S sur les synoviocytes inflammés

Le premier travail autrichien concernant l'étude *in vitro* de l'effet du sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S) sur des synoviocytes humains de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde montre qu'il existe un effet anti-inflammatoire d'H<sub>2</sub>S lorsque celui-ci est apporté de façon exogène sur une courte durée et à faible concentration. Les résultats indiquent en effet une diminution transitoire et partielle de l'expression cellulaire d'IL6 ainsi qu'une désactivation de la protéine-kinase p44-42 MAPK (ERK1/2) mécanismes tous deux impliqués dans le processus inflammatoire. L'exposition prolongée à H<sub>2</sub>S semble en revanche avoir un effet contraire pro-inflammatoire avec cette fois-ci activation renforcée des protéines kinases p38 MAPK et ERK1/2 associée à une augmentation de l'expression d'IL6.

Kloesch B, Liszt M, Broell J. H<sub>2</sub>S transiently blocks IL-6 expression in rheumatoid arthritic fibroblast-like synoviocytes and deactivates p44/42 mitogen-activated protein kinase. *Cell Biol Int* 2010;34(5):477-84.

Impact factor 2008 = 1,619

#### Deuxième travail : effet pro-inflammatoire d'H<sub>2</sub>S sur les synoviocytes inflammés

Le second travail de la même équipe autrichienne porte sur l'étude de l'effet d'H<sub>2</sub>S sur d'autres cytokines impliquées dans les mécanismes de l'inflammation. Les

résultats ici sont tous en faveur cette fois-ci d'un effet pro-inflammatoire, celui étant observé même pour de faibles concentrations d'H<sub>2</sub>S. H<sub>2</sub>S induit notamment une réponse au stress importante avec production de taux élevés de HO-1 et de HSP-70mRNA, absence d'inhibition de l'activation de NF-kB induite par IL-1b, activation de la production de mARN codant pour de nombreux gènes pro-inflammatoires (TNF, IL-8, IL-1a, IL-1b, COX-2). Seuls la production d'IL6 et de cyclo-oxygénase COX-2 ne sont pas modifiés. Enfin H<sub>2</sub>S n'a pas d'effet sur l'activation et la translocation de NF-kB. Enfin H<sub>2</sub>S active chez la souris exposée à une atmosphère d'H<sub>2</sub>S la production de taux de mARN des protéines de stress HSP-70 et HO-1 et le taux de cytokines COX2, MIP2 et IL-1b dans les tissus pulmonaires et ce de façon statistiquement significative par rapport aux souris non exposées.

Stuhlmeier KM, Bröll J, Iliev B. NF-kappaB independent activation of a series of proinflammatory genes by hydrogen sulfide. *Exp Biol Med* 2009;234(11):1327-38.

Impact factor 2008 = 2,202

### Troisième travail : effet anti-inflammatoire d'H<sub>2</sub>S sur les synoviocytes inflammés

Dans ce troisième travail l'un des auteurs de la même équipe de Vienne étudie l'effet préventif à court terme de l'hyperthermie sur l'activation mitogène d'une protéine pro-inflammatoire, la protéine-kinase p38. La même équipe avait déjà montré dans un travail antérieur que l'hyperthermie par balnéothérapie avait une action suppressive sur la transcription et la translation d'un certain nombre de gènes pro-inflammatoires. Dans l'étude présente l'auteur montre qu'une hyperthermie à court terme (à 39 puis 40, 41 et 43°C avec une exposition hyperthermique de 30 minutes) agit non seulement en prévenant l'activation de NF-kB mais aussi en bloquant l'activation de la protéine-kinase MAPK p38. Les effets de l'hyperthermie sur la voie de MAPK p38 sont clairement indépendants de ceux de la voie NF-kB. Ceci est démontré par la capacité à court terme de l'hyperthermie à prévenir l'activation de MAPK p38 lorsque cette dernière est induite par de l'IL-1B (gènes indépendants de ceux codant pour NF-kB). Il est le plus souvent admis que les effets protecteurs de l'hyperthermie sont médiés par la synthèse *de novo* d'un certain nombre de protéines du choc thermique (heat shock protein ou hsp). Cependant les données présentées ici permettent de distinguer des mécanismes actifs précoces et tardifs. Pour l'auteur l'intérêt de ce travail est qu'il permet de démontrer que l'hyperthermie peut prévenir à court terme l'activation des deux voies importantes de l'inflammation. La balnéothérapie, en permettant d'exposer à une hyperthermie modérée les articulations des patients arthritiques, est ainsi susceptible de constituer un moyen thérapeutique intéressant pour prévenir ou diminuer l'inflammation articulaire.

Stuhlmeier KM. Short term hyperthermia prevents the activation of mitogen-activated protein kinase p38. *Experimental Gerontology* 2009,44:406-12.

Impact factor 2008 = 3,283

### Quatrième travail : effet pro-inflammatoire du soufre et effet anti-inflammatoire de l'hyperthermie

Dans ce dernier travail une équipe serbe de Belgrade reprend à nouveau le même modèle *in vitro* des synoviocytes humains de patients souffrant de polyarthrite

rhumatoïde pour étudier les effets respectifs du soufre et de l'hyperthermie sur les gènes codant pour l'inflammation. Cette étude *in vitro* a consisté à exposer des synoviocytes pendant 30 minutes soit à une hyperthermie de 41-42°C, soit à du soufre (2mM NaHS). Ces deux agents se sont comportés tous les deux comme des facteurs de stress, induisant une forte expression de la protéine 70 de choc thermique (HSP70). Le protocole a utilisé une stimulation des synoviocytes par l'IL1b car celle-ci induit une stimulation habituelle des gènes codant pour les cytokines proinflammatoires (IL1a, IL1b, TNFa, IL8, monocytes chemoattractant peptide-1 et COX-2). Les résultats indiquent que si les synoviocytes sont traités au préalable par hyperthermie avant l'expression d'IL1b, l'expression des gènes est significativement diminuée pendant au moins 8 heures. Le traitement par le sulfure seul induit en revanche l'expression des mêmes gènes pendant au moins 12 heures. Les auteurs concluent que l'hyperthermie a un effet protecteur sur les synoviocytes inflammés alors que les sulfures, qui au départ étaient considérés plutôt comme des agents anti-inflammatoires, ont un effet contraire et induisent l'expression des gènes pro-inflammatoires. Pour les auteurs le rôle anti-inflammatoire du soufre doit donc être reconsidéré.

Markovic M, Majkic-Singh N, Ignjatovic S. Beneficial effects of cellular stress response in traditional spa treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Lab* 2009;55(5-6):235-41.

Impact factor 2008 = 1,261

## Essai randomisé sur l'effet de la boue thermale et des cures de boisson d'eau soufrée sur les marqueurs biologiques de l'oxydation, de l'inflammation et de la dégradation cartilagineuse dans l'arthrose

Une équipe italienne de l'université d'Urbino a évalué par un essai randomisé l'effet d'une boue soufrée associée ou non à une cure de boisson d'eau soufrée sur la douleur et les marqueurs biologiques de l'oxydation, de l'inflammation et de la dégradation du cartilage dans l'arthrose. Quarante-cinq patients souffrant d'une arthrose répondant aux critères de l'*American College of Rheumatology*, symptomatique et polyfocale, ont été randomisés en trois groupes égaux : les 15 patients formant le groupe A recevaient dans l'établissement thermal de Grosseto pendant 12 jours une boue thermale soufrée associée à une cure de boisson soufrée (400 ml par jour d'une eau sulfureuse). Les 15 patients composant le groupe B ne recevaient dans la même station que les soins de boue soufrée sans boisson soufrée alors que les 15 derniers patients du groupe C ne recevaient aucun ni boue ni boisson soufrées. L'évaluation portait en début, en fin de traitement puis à 1 mois de la fin du traitement sur des critères de jugement cliniques et biologiques : intensité des douleurs articulaires (échelle verbale numérique) et marqueurs plasmatiques du stress oxydatif (capacité totale antioxydante (TAC), dérivés thiolés totaux (SH), hydroperoxydes, malondialdéhyde (MDA), dérivés carbonyles protéiques, marqueurs de l'inflammation (TNF $\alpha$ ), marqueurs du turnover du cartilage (cartilage oligomeric matrix protein ou COMP) et marqueurs de la dégradation de la matrice cartilagineuse (matrix metalloprotéases ou MMP2). Les comparaisons intergroupes ne montrent pas

de différence entre les groupes *A* et *B* alors que celles avec le groupe *C* n'apparaissent pas dans la publication. Les comparaisons intragroupes pour leur part montrent une amélioration significative en fin de traitement de la douleur uniquement dans les deux groupes thermaux *A* et *B* (respectivement – 44 % et – 37 %). Il en est de même pour les comparaisons intra-groupes des paramètres biologiques mais les patients du groupe *A*, boue soufrée + boisson soufrée, ont davantage de critères significativement améliorés en fin de traitement (T1) et surtout à 1 mois (T2) que ceux du groupe *B*, boue soufrée seule. En effet les marqueurs du stress oxydatif MDA et carbonyls protéiques sont améliorés significativement à T1 et T2 dans le groupe *A* alors qu'ils ne le sont qu'à T1 dans le groupe *B*. Le TAC n'est quant à lui amélioré que dans le groupe *A*, et ce, à la fois à T1 et T2. Il en est de même pour le marqueur de l'inflammation (TNF $\alpha$ ) et le marqueur du turn-over du cartilage (COMP) avec une amélioration significative dans le groupe *A* à T1 et T2 et dans le groupe *B* uniquement à T1. Les marqueurs de la dégradation du cartilage (MMP2) ne sont significativement améliorés que dans le groupe *A* à T1. Aucun paramètre biologique n'est amélioré pour les patients du groupe *C*. Les corrélations biochimiques montrent que certains marqueurs du stress oxydatif (MDA et carbonyls) sont positivement liés aux marqueurs de l'inflammation (TNF $\alpha$ ) et de dégradations du cartilage (COMP). Les variations des COMPS sont également corrélées à celle des MMP-2. La conclusion des auteurs est que l'ajout complémentaire d'une cure de boisson soufrée à un traitement de boue soufrée permet d'obtenir une rémanence des effets anti-oxydatifs, anti-inflammatoires et d'inhibition de la dégradation cartilagineuse. Selon eux cette étude confirme les effets protecteurs déjà connus de H<sub>2</sub>S contre les dommages de l'oxydation. H<sub>2</sub>S serait à la fois absorbé par la peau et la muqueuse intestinale d'où l'intérêt d'adjoindre un traitement de boisson soufrée à l'application de boue. Ils reviennent également sur l'effet éventuel des sulfates SO<sub>2</sub><sup>-4</sup> également présents dans l'eau thermale de Grosseto, SO<sub>2</sub><sup>-4</sup> étant susceptible d'avoir aussi un effet chondroprotecteur sur le cartilage. Les protéoglycanes des chondrocytes, hautement sulfatés, requièrent du sulfure inorganique pour leur synthèse. Les eaux thermales riches en sulfure pourraient ainsi agir directement pour la synthèse *de novo* des composants de la matrice. Cet important travail a, à nos yeux, pour principal intérêt de tenter de préciser les différents mécanismes d'action potentiels d'une eau thermale soufrée appliquée sur la peau ou par boisson dans la pathologie arthrosique. Si la méthodologie apparaît très rigoureuse (essai comparatif randomisé) nous pouvons toutefois regretter la faible puissance statistique de cette étude liée à un trop petit nombre de patients inclus, ce qui empêche bien entendu toute conclusion formelle reposant sur la mise en évidence d'une différence intergroupe.

Benedetti S, Canino C, Tonti G, Medda V, Calcaterra P, Nappi G, Salaffi F, Canestrari F. Biomarkers of oxidation, inflammation and cartilage degradation in osteoarthritis patients undergoing sulfur-based spa therapies. *Clinical Biochemistry* 2010;43(12):973-8.  
Impact factor 2008 = 1,926

## **PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE**

**Essai clinique randomisé en double insu comparant l'effet d'un traitement de carbothérapie par gaz CO<sub>2</sub> pendant 18 jours *versus* traitement par air placebo dans l'artériopathie des membres inférieurs de stade 2 de Leriche**

L'équipe de Régine Fabry de l'université de Clermont-Ferrand a réalisé à Royat un essai clinique randomisé en double insu évaluant l'effet clinique et vasodilatateur à court et long terme induit par les applications de gaz CO<sub>2</sub> naturel dans l'artériopathie modérée de stade 2 de Fontaine. Cette étude a inclus 62 patients souffrant de claudication intermittente dont le périmètre de marche était limité entre 100 et 500 mètres. La randomisation a porté sur les deux groupes suivants : traitement par gaz CO<sub>2</sub> pendant 18 jours consécutifs *versus* traitement par air *placebo* sur une même durée. Les fluides gazeux étaient appliqués à une température constante de 30°C sur une peau préalablement humidifiée. Les effets du traitement ont été évalués en fin de traitement à 3 mois et 1 an par les critères de jugement suivants : distance maximale du périmètre de marche sur tapis roulant (critère principal), distance à partir de laquelle apparaît la première douleur sur tapis roulant, index de pression systolique avec temps de récupération, pression artérielle systolique du gros orteil, pression transcutanée en oxygène, doppler artériel des membres inférieurs et questionnaire de qualité de vie. Aucun effet secondaire n'a été noté pendant les traitements. La comparaison des résultats intergroupes montre une amélioration significative en faveur du groupe CO<sub>2</sub> en fin de traitement, à 3 mois et 1 an pour le critère principal (distance totale de marche) ainsi que pour la variation de pression systolique après 5 minutes de repos, le temps de récupération de la pression systolique initiale, la pression partielle en oxygène et la vasodilatation mesurée sur doppler. L'amélioration de la distance totale de marche est corrélée avec l'index de pression systolique et la pression en oxygène. L'amélioration n'était pas dépendante du périmètre de marche initial. Aucune amélioration significative n'était observée en comparaison intragroupe dans le groupe *placebo* alors que le groupe *gaz CO<sub>2</sub>* est amélioré en intragroupe en fin de traitement, à 3 mois et 12 mois pour la distance totale de marche (+ 131 m), la distance de marche sans douleur (+ 81 mètres), l'index de pression systolique, le temps de récupération, la pression systolique dans le gros orteil, la pression partielle en oxygène et la vasodilatation. La conclusion des auteurs est que 18 jours consécutifs de traitement percutané par CO<sub>2</sub> améliorent significativement le périmètre de marche chez les patients souffrant d'une claudication intermittente modérée et que cet effet est corrélé à une amélioration des pressions systoliques et de la pression en oxygène. Ces résultats apparaissent équivalents voire supérieurs en importance et en durée à ceux des médicaments vasodilatateurs. Ils incitent à envisager un futur essai clinique comparant directement gaz CO<sub>2</sub> thermal et médicaments. Sur le plan méthodologique nous soulignerons pour notre part les très importantes qualités méthodologiques de cet essai randomisé : comparaison en double insu des effets d'un gaz

thermal à un *placebo*, utilisation conjointe de critères cliniques et paracliniques objectifs de jugement, existence d'une comparaison intergroupe et calcul préalable du nombre de patients à inclure.

Fabry R, Monnet P, Schmidt J, Lusson JR, Carpentier PH, Baguet JC, Dubray C. Clinical and microcirculatory effects of transcutaneous CO<sub>2</sub> therapy in intermittent claudication. Randomized double-blind clinical trial with a parallel design. *VASA* 2009,38:213-24.

Impact factor 2008 = 0,564

### Essai clinique randomisé évaluant l'effet d'un traitement par hydrothérapie + un entraînement d'endurance *versus* un entraînement d'endurance seul dans l'insuffisance cardiaque du patient âgé

Une équipe italienne de Rome a évalué l'effet d'un traitement hydrothérapique associé à des exercices d'endurance *versus* des exercices d'endurance seuls chez des patients âgés souffrant d'insuffisance cardiaque. Vingt-et-un patients d'âge moyen 68 ans et souffrant d'insuffisance cardiaque ont ainsi été inclus puis randomisés en deux groupes : 11 patients dans le groupe "hydrothérapie + exercices d'endurance" et 10 dans le groupe "endurance seule". L'hydrothérapie était effectuée dans une piscine à 31°C avec une fréquence de trois séances par semaine. Cette fréquence était la même pour les exercices d'endurance. Les critères de jugement, relevés en début d'étude puis à 24 semaines, étaient un test de marche de 6 minutes, une évaluation de la contraction volontaire maximale du quadriceps, la force dynamométrique, la pression artérielle et la fréquence cardiaque, l'échographie et les tests hémodynamiques non invasifs. Les résultats indiquent que les exercices ont été bien tolérés sans aucun effet secondaire pour les patients. La distance de marche sur 6 minutes était améliorée dans les deux groupes mais avec une différence intergroupe plus importante dans le groupe hydrothérapie + endurance que dans le groupe endurance seule (+ 150 mètres *versus* + 100 mètres,  $p < 0,001$ ). Les autres critères significativement améliorés dans le groupe hydrothérapie + endurance par rapport au groupe endurance seule étaient la diminution de la fréquence cardiaque, la baisse de la pression diastolique et la baisse des résistances totales périphériques. La conclusion des auteurs est que l'hydrothérapie associée aux exercices d'endurance améliore significativement les performances et le profil hémodynamique des patients insuffisants cardiaques âgés.

Caminiti G, Volterrani M, Marazzi G, Cerrito A, Massaro R, Sposato B, Arisi A, Rosano G. Hydrotherapy added to endurance training *versus* endurance training alone in elderly patients with chronic heart failure : a randomized pilot study. *Int J Cardiol* 2009

Impact factor 2008 = 3,121

### Essai clinique randomisé évaluant l'effet de bains d'eau thermale *versus* bains d'eau du robinet sur les facteurs de risque d'athérosclérose (CRP, cholestérol, triglycérides, HSP-60, statut oxydatif total)

L'équipe hongroise de Tamás Bender a évalué dans un essai randomisé l'effet d'une balnéothérapie en eau thermale *versus* une eau du robinet sur les taux

sériques de C-reactive proteine (CRP), de cholestérol, de triglycéride, de protéine de choc à l'hyperthermie (HSP-60) et du statut total antioxydatif (TAS). L'étude a inclus 42 patients ambulatoires de plus de 40 ans souffrant d'une pathologie ostéo-articulaire dégénérative. Après randomisation ces patients ont été répartis en deux groupes égaux recevant dans la station thermale de Hajduszoboszlo pendant 15 jours soit des bains en eau thermale soit des bains d'eau du robinet. L'insu du patient était assuré par le fait que les deux eaux étaient colorées de la même façon et que l'odeur perçue était identique. L'évaluation a été réalisée avant et après traitement puis trois mois plus tard. Elle portait uniquement sur des critères biologiques sanguins : protéine C réactive CRP (considéré par les auteurs comme agent pathogène de l'athérosclérose et marqueur prédictif du risque cardio-vasculaire), triglycéride, cholestérol et ses deux fractions LDL et HDL, concentration sérique anti-oxydative totale, taux de HSP-60 (également considéré comme facteur de risque de l'athérosclérose). Tous les patients ont terminé l'essai et ont été analysés. Il n'a été observé d'effets secondaires dans aucun groupe. Les résultats n'indiquent aucune différence intergroupe significative pour l'ensemble des critères testés. Pour aucun critère il n'est retrouvé de différence intergroupe significative. Les auteurs soulignent toutefois qu'il existe en comparaison intergroupe en faveur du groupe eau thermale une diminution plus importante de la cholestérolémie qui est à la limite du seuil statistique de significativité ( $p=0,052$ ). Ils relèvent enfin qu'en comparaison intragroupe davantage de critères sont significativement améliorés dans le groupe eau thermale en fin de traitement (diminution du taux de LDL ou "mauvais" cholestérol) et à 3 mois (CRP, statut oxydatif) que dans le groupe eau du robinet (en fin de traitement diminution du taux de HDL ou "bon" cholestérol et augmentation du statut anti-oxydatif). Les auteurs concluent à des effets physiologiques plus prononcés et plus prolongés avec l'eau thermale qu'avec l'eau du robinet pour certains marqueurs pronostiques ou physiopathologiques de l'athérosclérose. La principale limite de cette étude est sa faible puissance statistique liée à un trop faible nombre de patients inclus, ce qui ne permet pas de démontrer une amélioration statistiquement significative en faveur du groupe eau thermale lors de la comparaison intergroupe.

Olah M, Koncz A, Feher J, Kalmanczhey J, Olah C, Balogh S, Nagy G, Bender T. The effect of balneotherapy on C-reactive protein, serum cholesterol, triglyderide, total anti-oxidant status and HSP-60 levels. *Int J Biometeorol* 2010,54:249-54.

Impact factor 2008 = 2,084

## **GYNÉCOLOGIE**

**Essai clinique randomisé comparant les effets d'un gel intravaginal préparé à partir d'un péloïde de la Mer Morte *versus* un gel placebo dans le traitement de l'insuffisance lutéale de la femme**

Une équipe russe de l'Académie de Kemerovo a évalué l'effet de l'application d'un gel intravaginal préparé à partir d'un péloïde de la Mer Morte *versus* un gel placebo

chez la femme en insuffisance lutéale. L'essai a inclus 40 patientes en âge de reproduction présentant une insuffisance lutéale définie par une phase lutéale d'une durée maximale de 11 jours, des taux de progestérone inférieurs à 48 nmol/l et des anomalies histologiques de l'endomètre. Les patientes ont été randomisées en 2 groupes : le premier groupe de 20 patientes a reçu quotidiennement pendant 12 jours à partir du 7 ou 8<sup>ème</sup> jour du cycle menstruel un gel intravaginal préparé à partir d'un péloïde de la Mer Morte alors que le second groupe de 20 femmes recevait selon le même protocole un gel *placebo*. L'évaluation était réalisée avec des paramètres cliniques, d'une échographie-doppler transvaginale afin d'évaluer le débit des artères utérines et ovariennes aux 18-22<sup>èmes</sup> jours du cycle avant et après le traitement, d'une hystérocopie avec biopsies endométriales au 24<sup>ème</sup> jour du cycle avant et après traitement, des dosages hormonaux d'œstradiol, de testostérone, de prolactine, de FSH (follicule-stimulating hormone), d'hormone lutéinique et de TSH. Le taux moyen de progestérone était évalué au 5-6<sup>èmes</sup> jours du cycle, avant, après traitement puis 3 mois plus tard. Aucun effet adverse n'a été observé. Le degré d'insuffisance lutéale, mesuré à partir de la température corporelle et des résultats de la biopsie endométriale, étaient 55 % moins important pour le groupe gel de la Mer Morte contre 20 % pour le groupe contrôle. Trois mois après, l'insuffisance lutéale, mesurée ici par la température corporelle, était présente chez 40 % des femmes du groupe traité contre 90 % dans le groupe contrôle ( $p < 0,001$ ). Il est noté une amélioration intergroupe significative en faveur du gel issu du péloïde pour le débit artériel des artères ovariennes et utérines, l'augmentation du taux sanguin d'œstrogène et de progestérone après traitement. Les auteurs concluent que dans l'insuffisance lutéale le gel intravaginal préparé à partir du péloïde de la Mer Morte semble améliorer le débit des artères ovariennes dans le corps lutéique et augmente significativement le taux d'œstradiol et de progestérone.

Artyemuk NV, Kira EF, Kondratieva TA. Intravaginal gel prepared from Dead Sea peloid for treating luteal-phase defect. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108(1):72-3.  
Impact factor 2008 = 1,228

## PSYCHIATRIE

### Essai clinique randomisé évaluant l'effet d'une cure thermale *versus* un traitement médicamenteux par paroxetine. Publication bis

Cet essai clinique thermal, déjà bien connu des médecins thermaux français, a déjà fait l'objet d'une présentation dans cette même rubrique de la *Presse thermale et climatique* de 2009. Nous signalons juste ici sa publication dans une revue cette fois-ci référencée avec impact factor supérieur à 1,5.

Dubois O, Salamon R, Germain C, Poirier MF, Vaugeois C, Banwarth B, Mouffak F, Gallinowski A, Ollié JP. Balneotherapy *versus* paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. *Complement Ther Med* 2010;18(1):1-7.  
Impact factor 2008 = 1,841

## Essai prospectif non comparatif évaluant l'effet sur l'état psychologique d'un traitement par exposition à des pierres réchauffées ("stone spa")

Une équipe japonaise de l'université de Hamamatsu a évalué dans un essai non comparatif l'effet d'un traitement par pierres réchauffées "stone spa" sur l'état psychologique des femmes. Ce traitement est très populaire au Japon puisque les auteurs estiment à 11,6 millions le nombre de Japonais qui ont eu recours à lui en 2008. L'évaluation, portant ici sur 68 femmes volontaires d'un âge moyen de 37 ans, a été réalisée avant et après ce traitement à partir de deux questionnaires mesurant l'humeur et l'anxiété, le Profile of Moods States (POMS) et le State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Les résultats indiquent que deux facteurs sur six du premier questionnaire concernant l'humeur sont améliorés. Dans le second questionnaire l'anxiété apparaît également améliorée. La principale limite de cet essai est bien entendu l'absence de groupe comparatif, ce qui ne permet pas d'imputer l'amélioration de l'humeur et de l'anxiété au seul effet des stone spa.

Hayasaka S, Tsutsumi A, Noda T, Murata C, Ojima T. Effects of stone spa (Ganban-yoku) on psychological states. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2009;15:129-32.

Absence d'impact factor 2008

---

## DERMATOLOGIE

### Étude *in vitro* sur les effets d'H<sub>2</sub>S exogène sur les keratinocytes de peau humaine saine

Une équipe italienne de l'université de Parme a conduit une expérimentation *in vitro* pour préciser les effets de l'H<sub>2</sub>S exogène sur les kératinocytes de peau humaine saine. Les résultats de cette étude *in vitro* montrent que H<sub>2</sub>S réduit la prolifération et l'adhésion cellulaire des kératinocytes humains. H<sub>2</sub>S agit en réduisant à la fois la voie de signalisation "Raf/MAPK kinase /ERK" et l'expression des intégrines b4, a2 et a6 qui sont nécessaires aussi bien à l'adhésion cellulaire qu'à la signalisation anti-apoptique et proliférative des kératinocytes normaux. Les auteurs rappellent qu'il a été déjà prouvé que les sulfures sont capables de traverser la peau et que les analyses immunochimiques faites sur des biopsies cutanées de patients psoriasiques ont déjà montré que les sulfures abaissaient spécifiquement l'activation de la voie ERK, étape clé moléculaire dans l'effet des sulfures sur le kératinocytes.

Gobbi G, Ricci F, Malinverno C, Carubbi C, Pambianco M, Panfilis G, Vitale M, Mirandola P. Hydrogen sulfide impairs keratinocyte cell growth and adhesion inhibiting mitogen-activated protein kinase signaling. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22(4):1125-9.

Impact factor 2008 = 2,793

## HYDROLOGIE EXPÉRIMENTALE

### Immersion en eau chaude, taux initial de sulfate de dehydro-epiandrosterone (DHEA) et résistance au stress

Une équipe de chercheurs de Taiwan a évalué chez 16 hommes volontaires en bonne santé et d'âge moyen de 40 ans l'effet d'une immersion de 30 minutes dans une eau thermale à 41°C sur la relation entre taux de sulfate de dehydro-epiandrosterone (S-DHEA) et résistance à l'insuline. Le S-DHEA est considéré par les auteurs comme un facteur associé à l'adaptation au stress externe. Les sujets ont été départagés au départ en deux groupes : ceux possédant initialement une basse concentration plasmatique de S-DHEA et ceux présentant une forte concentration de S-DHEA. Le taux de glucose, d'insuline, la pression artérielle et les hormones de stress (hormone de croissance GH, testostérone et cortisol) ont été mesurés avant et après l'immersion en eau thermale. Les résultats indiquent que l'immersion en eau thermale augmente la fréquence cardiaque et diminue la pression artérielle diastolique, toutes deux de façon parallèle à une baisse de la concentration de S-DHEA. La résistance à l'insuline et le test de tolérance à la prise de glucose oral était augmentée de façon significative uniquement dans le groupe ayant un taux faible initial de S-DHEA. De façon inverse, après immersion en eau thermale, la cortisolémie augmentait de 95 % chez les patients à faible taux initial de S-DHEA alors qu'elle baissait de 33 % chez les patients à fort taux de S-DHEA ( $p < 0,05$ ). Les auteurs concluent que l'immersion en eau thermale induit une résistance à l'insuline uniquement chez les individus à faible taux de S-DHEA. Cette réponse peut être associée à une réponse au stress comme en témoigne l'augmentation de la cortisolémie. Le taux plasmatique de S-DHEA pourrait ainsi constituer un marqueur prédictif de la réponse à un stress comme l'immersion prolongée en eau chaude.

Wang JS, Chen SM, Lee SP, Lee SD, Huang CY, Hsieh CC, Kuo CH.  
Dehydroepiandrosterone sulfate linked to physiologic response against hot spring immersion. *Steroids* 2009,74:945-9.

Impact factor 2008 = 2,588

### Étude pilote sur les variations de la concentration sérique en clusterine chez les patients cancéreux suivant une cure thermale

Une équipe universitaire d'Olomouc en République tchèque a évalué la variation du taux sérique de clusterine chez 26 patients cancéreux avant et après une cure thermale de 3 semaines. La clusterine est, selon les auteurs, une glycoprotéine cytoprotective associée au stress impliquée dans de nombreuses réactions physiologiques et physiopathologiques et régulée par de nombreuses stimulations apoptotiques observées lors de nombreux cancers et maladies neurodégénératives. Les patients avaient reçu au préalable un traitement anticancéreux varié (chirurgie, chimiothérapie...). Ils ont été divisés en 2 groupes : les 15 patients du groupe A ont reçu leur traitement anticancéreux dans l'année précédent une cure thermale composée de bains bicarbonatés

alors que les 11 patients du groupe *B* ont reçu leur traitement anti-cancéreux plus d'un an avant cette cure. Le taux moyen de clustérine augmente significativement dans le groupe *A* alors qu'il baisse dans le groupe *B*. Les auteurs concluent qu'un traitement thermal effectué précocément après un traitement anti-cancéreux augmente la concentration de clustérine, considérée comme marqueur d'une cytoprotection. La grande faiblesse méthodologique de cette étude est l'absence de groupe comparatif permettant de mesurer la variation de clusterine chez des patients ne recevant pas de cure thermique : cette absence bien entendu ne permet pas d'attribuer la variation du taux de clusterine au seul traitement thermal.

Vareka I, Stelskal D, Varekova R, Burianova K, Hnatek J. Changes in clusterin serum concentration levels in oncologic patients during the course of spa therapy – a pilot study. *Biomed pap Med fac univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009;153(2):117-120.  
Absence d'impact factor 2008

### Étude sur l'impact respectif de la chaleur et de l'humidité sur l'augmentation du débit artériel cutané lors du traitement hydrothérapique

Une équipe californienne a étudié l'effet respectif de la chaleur et de l'humidité lors d'un traitement balnéologique sur l'augmentation du débit artériel cutané. L'étude a inclus 10 sujets sains d'âge moyen de 24 ans. Chaque sujet a reçu un bain en piscine à 37°C de 15 minutes dans deux situations expérimentales différentes : dans la première la peau des sujets était enveloppée par une fine membrane qui la protégeait de l'humidité mais non de la chaleur de l'eau alors que dans la seconde, la peau n'était pas protégée par cette membrane et donc était directement exposée à l'humidité et à la chaleur de l'eau. Ont été évalués la température de la peau et du corps ainsi que le débit sanguin cutané local par laser doppler. Les résultats indiquent que le débit sanguin augmente beaucoup plus largement lorsque le bras est exposé à la fois à l'humidité et à la chaleur de l'eau que lorsqu'il n'est exposé qu'à la chaleur. La conclusion des auteurs est que l'augmentation du débit sanguin cutané observé lors d'une immersion dans un bain chaud est davantage liée à l'humidification de la peau qu'à la chaleur elle-même.

Petrofsky J, Gunda S, Raju C, Bains G, Bogseth M, Focil N, Sirichotiratana M, Hashemi V, Vallabhaneni P, Kim Y, Madani P, Coords H, McClurg M, Lohman E. Impact of hydrotherapy on skin flood : How much is due to moisture and how much is due to heat ? *Physiotherapy Theory and Practice* 2010;26(2):107-112.  
Absence d'impact factor 2008

---

## ÉDUCATION À LA SANTÉ ASSOCIÉE À DES SOINS THERMAUX

Essai randomisé évaluant l'effet sur la santé d'un traitement thermal associé à un programme d'éducation et des exercices *versus* un guide général de bonne santé pour une population d'hommes ayant une activité professionnelle de "col blanc"

Une équipe universitaire japonaise a cherché à évaluer l'effet sur la santé d'un programme d'éducation complet à la santé associé à des bains thermaux et des exercices *versus* un simple guide de bonne santé. Quarante-trois volontaires de sexe masculin, âgés de 30 à 57 ans, ayant une activité professionnelle de "col blanc" dans l'office municipal de Unnan ont été randomisés en 2 groupes : le premier participait toutes les 2 semaines pendant 24 semaines à un programme complet d'une durée de 2 heures d'éducation à la santé associé à des soins thermaux et, toutes les semaines, à un programme individualisé alors que le second ne recevait qu'un livret d'éducation à la santé. L'évaluation est effectuée avant et immédiatement après l'intervention ainsi qu'un an après. Les critères de jugement sont multiples : force musculaire, poids, pourcentage de masse grasseuse, index de masse corporelle, bilan lipidique complet, glycémie, uricémie, profil lymphocytaire avec ratio de lymphocytes CD4/CD8, échelle de santé mentale ... Le taux d'adhésion aux programmes individualisés s'affaiblit avec le temps : elle est égale à 60 % en fin d'intervention et s'abaisse à 30 % un an plus tard. L'analyse des résultats est effectuée en intention de traiter. Parmi les nombreux critères de jugement utilisés pour l'évaluation le seul qui apparaît significativement amélioré lors de la comparaison intergroupe est le profil lymphocytaire avec une élévation significativement supérieure du taux de cellules CD4+ et du ratio CD4/8 dans le groupe programme d'éducation + bains thermaux. Le groupe intervention a été divisé en deux sous-groupes selon le degré de participation au programme éducatif. Le groupe formé par les patients ayant la plus forte participation au programme éducatif est celui qui obtient le plus fort taux de CD4 et de ratio CD4/CD8. La conclusion des auteurs est que les patients qui participaient aux cours et/ou avait des programmes supplémentaires individualisés amélioreraient significativement certains éléments de leur fonction immunitaire. Les résultats plutôt assez décevants de cette étude initialement très ambitieuse peuvent être liés en partie au manque de participation des sujets "cols blancs" aux programmes d'éducation ainsi qu'au faible nombre de sujets inclus dans l'essai.

Kamioka H, Nakamura Y, Okada S, Kitayuguchi J, Kamada M, Honda T, Matsui Y, Mutoh Y. Effectiveness of comprehensive health education combining lifestyle education and hot spa bathing for male white-collar employees : a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *J Epidemiol* 2009;19(5):219-30.

Impact factor 2008 = 1,642

---

## RECHERCHE THERMALE

### État des lieux actualisé sur la recherche thermale

Le Pr Roques et le Pr Queneau ont dressé un tableau actualisé des aspects médicaux et scientifiques de la médecine thermale en effectuant une revue et une analyse de la production scientifique thermale récente. Soixante dix-sept articles en anglais et en français publiés entre les années 2005 et septembre 2008 ont été analysés. Ceux-ci recouvrent des domaines très divers : approches biologiques et physiologiques,

ingestion d'eau minérale naturelle, utilisation dermo-cosmétique, sécurité des produits et techniques thermo-minéraux, bénéfices sanitaires des cures thermales, etc... Les orientations les plus représentées sont principalement la rhumatologie puis la dermatologie, la psychiatrie, la gynécologie, l'ORL et la phlébologie. Les auteurs se penchent ensuite sur l'état et les problèmes de la recherche spécifiques à la France : sont abordés notamment le rôle moteur de l'Association française pour la recherche thermale (Afreth) créée en novembre 2004, les difficultés méthodologiques, les problèmes financiers et enfin les perspectives de développement de la recherche thermale. Au total cet excellent et très intéressant travail de synthèse permet une mise au point actualisée sur l'état des lieux du thermalisme scientifique.

Roques CF, de Boissezon W, Queneau P. Médecine thermale : actualités médicales et scientifiques. *Bull Acad Natle Méd* 2009;193(5):1165-1180.

Impact factor 2008 = 0,365