



HAL
open science

Intégration de l'acupuncture en médecine occidentale : exemple de l'aide médicale à la procréation

Claire Haaser-Gallon

► **To cite this version:**

Claire Haaser-Gallon. Intégration de l'acupuncture en médecine occidentale : exemple de l'aide médicale à la procréation. Médecine humaine et pathologie. 2010. dumas-00624770

HAL Id: dumas-00624770

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00624770v1>

Submitted on 19 Oct 2011

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

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

Université Joseph Fourier
Faculté de médecine de Grenoble

Année 2010

**Intégration de l'Acupuncture en de
Médecine Occidentale :
Exemple de l'Aide Médicale à la
Procréation**

Thèse

**Présentée pour l'obtention du doctorat en médecine, Diplôme d'état
Soutenue publiquement à l'Université Joseph Fourier de Grenoble**

Le 01 octobre 2010

Claire HAASER ep. GALLON

Née le 27/09/1979 à St Rémy (71)

Devant le jury composé de :

Président du jury : Pr Bernard SELE

Assesseurs : Pr Pierre-Simon JOUK

Pr Gérard ESTURILLO,

Dr Béatrice PAQUIER-FRERING

Table des matières

INTRODUCTION..... - 5 -

ETAT DES CONNAISSANCES..... - 7 -

I.	Traitement de l'infertilité en médecine occidentale.....	- 7 -
A.	Étiologies des infertilités.....	- 7 -
B.	Infertilité et facteurs environnementaux.....	- 10 -
II.	Protocoles de traitement FIV classique.....	- 13 -
A.	Définition et indication.....	- 13 -
B.	Stimulation hormonale.....	- 14 -
C.	Ponction ovocytaire.....	- 16 -
D.	Fécondation in vitro.....	- 16 -
E.	Transfert d'embryon.....	- 16 -
III.	Principaux effets secondaire et complications.....	- 18 -
A.	Effets secondaires.....	- 18 -
B.	Complications.....	- 18 -
IV.	Résultats des FIV en France.....	- 21 -

Mécanisme d'action de l'acupuncture..... - 23 -

I.	Historique.....	- 23 -
II.	Principes fondamentaux de médecine chinoise.....	- 25 -
A.	Le Yin et le Yang.....	- 26 -
B.	Les 5 mouvements.....	- 27 -
III.	Réalité du point d'acupuncture.....	- 28 -
A.	Théorique.....	- 28 -
B.	Clinique.....	- 29 -
C.	Caractéristiques électriques.....	- 30 -
D.	Magnétique.....	- 32 -
E.	Histologique.....	- 33 -
F.	Mécanotransduction et « De Qi ».....	- 35 -
G.	Transduction.....	- 39 -
IV.	Réalité du méridien d'acupuncture.....	- 42 -
A.	Trajet nerveux.....	- 42 -
B.	Isotopes.....	- 43 -
C.	Imagerie infrarouge.....	- 43 -
D.	Tissus conjonctif.....	- 46 -
V.	Effets neurologiques de l'acupuncture.....	- 48 -

A. Voie afférente du système nerveux central, périphérique et système nerveux autonome.....	- 48 -
B. Acupuncture et analgésie	- 49 -
C. Acupuncture et système nerveux autonome.....	- 51 -
D. Imagerie neurologique.....	- 51 -
E. Organisation métamérique	- 55 -
F. Immunologie	- 58 -
G. Conclusion.....	- 59 -

Les Fécondations in vitro et l'acupuncture - 61 -

I. Fertilité et acupuncture.....	- 61 -
A. A. Modification de la GnRH.....	- 61 -
B. Impédance vasculaire	- 61 -
C. OPK.....	- 62 -
D. Axe hypothalamo-pituitaire ovarien.....	- 63 -
E. Vascularisation	- 63 -
F. Prolactine et progestérone	- 63 -
G. Action globale	- 64 -
H. Stress et immunité	- 65 -
I. Connexine 43.....	- 66 -
J. Cortisol et prolactine	- 66 -
II. Acupuncture pendant le transfert d'embryon.....	- 66 -
A. Introduction et vue d'ensemble	- 66 -
B. L'étude première : Paulus	- 68 -
C. Confirmation par Westergaard et Dieterle et autres essais	- 69 -
D. Doutes et attentes de Domar, Myers, Collins.....	- 72 -
E. Réplique d'Anderson.....	- 73 -
F. Nouvelles études : Smith, Domar et Benson.....	- 74 -
G. Méta-analyses de Manheimer et Cheong : amélioration significative	- 75 -
H. Nouveaux résultats et controverse.....	- 77 -
I. Réhabilitation : Ng	- 79 -
J. Le placebo plus fort que l'acupuncture : So.....	- 79 -
K. Dernières études : Moy et Andersen	- 80 -
L. Conclusion.....	- 82 -
III. Acupuncture, « sham » acupuncture et effet placebo.....	- 83 -
A. L'acupuncture minimum	- 83 -
B. Acupuncture sur des points d'acupuncture non indiqués.....	- 85 -
C. Acupuncture en dehors des points d'acupuncture.....	- 85 -
D. Aiguille de Streiberger	- 86 -
E. Laser	- 87 -
F. Méta-analyse	- 87 -
G. Acupuncture ou protocole ?	- 88 -
H. Effet placebo, relationnel et empathie.....	- 89 -
I. Psychologique ou organique ?.....	- 90 -
J. Conclusion.....	- 90 -
IV. Analyse des points d'acupuncture du protocole.....	- 91 -

- A. Description des points de la première séance.....- 92 -
- B. Description des points de la deuxième séance :- 96 -

MATERIEL ET METHODE - 101 -

- I. Les traitements des patientes.....- 101 -
- II. Protocole d’acupuncture.....- 102 -

RESULTAT - 105 -

- I. Résultats globaux- 105 -
 - A. FIV- 105 -
 - B. FIV ICSI.....- 106 -
 - C. Synthèse- 106 -
- II. Pour les patientes de moins de 38 ans- 106 -
- III. Résultat des questionnaires- 107 -

DISCUSSION..... - 109 -

CONCLUSION..... - 113 -

BIBLIOGRAPHIE - 115 -

ANNEXES - 127 -

Liste des Abréviations

AMP : Aide Médicale à la Procréation
ARTAC : Association pour la Recherche de Traitement Anti Cancéreux
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
EA : Electro-Acupuncture
EBM : Evidence Base Medecine
E2 : Estradiol
FCS : Fausse Couche Spontanée
FIV : Fécondation in Vitro
FSH : Hormone Folliculo-Stimulante
GEU : Grossesse Extra-Utérine
GnRH : Gonadotrophine Releasing Hormon
HAS : Haute Autorité de Santé
HCG : Hormone Chorio Gronadotrope
ICMART : International Committee Assisted Reproductive Technology
ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection
INF : Interféron
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
JC : Jésus Christ
LH : Hormone Lutéinisante
NK : Natural Killer
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PET : Tomographie par Emission de Positron
RMO : Référence Médicale Opposable
TEC : Transfert d'Embryon(s) Congelé(s)
TENS : Transcutaneous Electric Nerve Stimulation

INTRODUCTION

En 1978, à Londres, naît le premier « bébé éprouvette » Louise Brown, depuis le nombre de fécondations in vitro n'a cessé d'augmenter. Au début des années 2000, on recense près de 300 000 tentatives effectuées chaque année en Europe avec un taux de grossesses menées à terme d'environ un tiers [1]. Cette technique est efficace avec une conception dans 50 à 70 % des cas après 6 cycles, les chiffres décroissants rapidement avec l'âge de la femme [2].

En France, depuis « Amandine », née le 24 février 1982, jusqu'à la fin 2008, environ 200.000 bébés (5 % des naissances) sont nés grâce à des prises en charge de type A.M.P. (Aide Médicale à la Procréation), avec un taux qui tend à augmenter chaque année. Les stimulations ovariennes sont les plus fréquentes (2,5%), 0,8 % sont des inséminations artificielles (IA) et 1,7 % sont des fécondations in vitro (FIV). C'est la FIV qui a le plus progressé de 1998 à 2008 (de 0,52% des naissances en 1988 à 1,74% en 2006) [3].

En 2002, l'ICMART (The international Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology) établit une moyenne parmi les 53 pays recensés et plus particulièrement en France. Les naissances par FIV sont, en moyenne, de 22,4% pour les 53 pays et 16.6% pour la France, et les FIV ICSI (Injection Cytoplasmique du Spermatozoïde) sont respectivement de 21,2% et 18,3%, et pour les TEC (Transfert d'Embryon Congelé) 15,3% et 10,7% [4]. Autrement dit, il y a plus de 80% d'échec à chaque tentative de grossesse. Ce qui représente un coût non négligeable à la société. Il serait donc important d'essayer d'améliorer le taux de fécondité à chaque tentative de FIV, afin de diminuer le nombre d'essais avant réussite.

L'acupuncture, bien que mal connue par le milieu médical occidental, s'introduit progressivement dans la pratique médicale, en partie grâce à la popularité et au soutien des patients. Cependant cet état n'est pas suffisant pour les médecins occidentaux que nous sommes, son efficacité demande à être prouvée, et nous voulons savoir comment l'acupuncture agit. Les 5 000 ans d'histoire ne sont pas un argument suffisant pour valider l'utilisation de l'acupuncture en occident selon les principes de « l'Evidence Base Medicine ». Les pistes de recherches en acupuncture sont nombreuses et les études aussi.

En 2002, une étude allemande a étudié l'intérêt de l'acupuncture dans un protocole de FIV et a démontré qu'elle pouvait améliorer le taux d'implantation des embryons [5]. A Lyon, un médecin acupuncteur a proposé de tester ce protocole, dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire, d'un centre de procréation médicale assistée depuis 2005. Ce travail est le rapport d'une étude prospective, de cohorte non randomisée, sur 4 ans.

Dans une première partie, nous aborderons les données actuelles de la science concernant la fertilité, les protocoles de traitement, leur efficacité, leurs effets secondaires et leurs limites. Puis nous rechercherons les différentes voies de compréhension de l'acupuncture d'un point de vue occidental, notamment les recherches en histologie, en neurologie, en biophysique et en endocrinologie.

Dans une seconde partie, nous aborderons l'utilisation de l'acupuncture en gynécologie, particulièrement dans le domaine de la fertilité, et dans l'encadrement des fécondations in vitro.

Dans une troisième partie nous présenterons notre étude, les matériels et méthodes utilisés. Nous détaillerons les points d'acupuncture traditionnellement utilisés dans ce protocole d'un point de vue occidental, enfin nous présenterons nos résultats et les commenterons.

Enfin, nous pourrions conclure de l'intérêt de l'acupuncture, dans la prise en charge multidisciplinaire des patientes et des couples, lors du long parcours des fécondations in vitro.

ETAT DES CONNAISSANCES

I. TRAITEMENT DE L'INFERTILITE EN MEDECINE OCCIDENTALE

A. Étiologies des infertilités

La fécondabilité naturelle d'une femme est de 25 % par cycle. L'infertilité est caractérisée par la difficulté ou l'incapacité d'un couple à concevoir un enfant. On considère un couple comme infertile, en cas d'absence de grossesse, après un an de rapports sexuels réguliers, non protégés. On ne peut parler de stérilité, que si la situation est définitive (ménopause, castration, hystérectomie...). L'infertilité primaire correspond à un couple qui n'a jamais eu de grossesse, et l'infertilité secondaire à un couple qui a déjà obtenu une ou plusieurs grossesses (naissance, GEU, IVG, FCS).

Dans environ 21 % des cas, la stérilité est due à des facteurs masculins. Dans 33 % des cas, elle résulte de facteurs féminins. Dans 40% elle est causée par une association de facteurs masculins et féminins ou alors elle ne peut s'expliquer dans 6% des cas selon FIV France (<http://www.fivfrance.com/index.html>).

1. Étiologie des infertilités féminines

Les anovulations ou dysovulations représentent 20% des cas d'infécondité des couples [6]. Les signes cliniques sont une aménorrhée ou une irrégularité des cycles. Les cycles peuvent être normaux, en ce cas, la courbe ménothermique permettra le dépistage.

Par fréquence décroissante les étiologies sont :

- Syndrome des ovaires micropolykystiques : dysovulation chronique et/ou une anovulation avec oligo et/ou aménorrhée ; Ovaires augmentés de volume avec une coque blanche, lisse et brillante ; Le cortex ovarien contient au moins 12 follicules à tous les stades de maturation dont beaucoup atrétiques ; hyperandrogénie clinique ou biologique, insulino-résistance.
- Hyperprolactinémie : galactorrhée, aménorrhée

- Insuffisance ovarienne primitive : FSH élevée, Hormone antimüllérienne basse, diminution du compte des follicules antraux à l'échographie : ce qui reflète une diminution de la réserve ovarienne.
- Hypogonadisme central : organique (tumoral ou génétique) ou fonctionnel (Cause psycho-nutritionnelle : stress, activité physique intense, restriction alimentaire et/ou pondérale).
- Endocrinienne : dysthyroïdie, hyperandrogénie surrénalienne, obésité androïde

Les obstacles mécaniques sont des causes également fréquentes d'infertilité [6] :

- Anomalie du col utérin : sténose cervicale post curetage ou post conisation, associée souvent une anomalie de la qualité de la glaire.
- Obstacles utérins : soit liés à des malformations utérines avec cloisonnement soit à des synéchies infectieuses, soit secondaires à des manœuvres utérines (lésion chirurgicales ou complications en post partum, ou d'IVG).
- Polypes muqueux, fibromes sous muqueux, hyperplasie endométriale, sont rarement les causes réelles de l'infertilité et ne doivent pas être incriminées systématiquement.
- Obstacle tubaire : cause majeure d'infertilité, qui peut être primaire (malformation) ou secondaire à une infection (salpingite), à un traumatisme chirurgical, à une endométriose, à une GEU...

L'endométriose est une cause fréquente d'infertilité, cependant des lésions endométriosiques sont présentes chez 50% des femmes consultant pour infertilité, sans en être pourtant systématiquement la cause, surtout si elles étaient asymptomatiques [6].

2. Étiologie des infertilités masculines

Les causes les plus fréquentes d'infertilité masculines sont regroupées sous le terme **d'oligo-asthéo-térato-zoospermies**, et sont diagnostiquées après analyse du sperme obtenu par masturbation. Cette infertilité est prise en charge grâce la fécondation in vitro avec injection intracytoplasmique du spermatozoïde (FIV-ICSI). Les étiologies sont nombreuses, et peuvent parfois être consécutives à des lésions infectieuses ou inflammatoires. Dans certains cas, les troubles de la spermatogénèse sont très profonds et évoluent en azoospermie [6].

Les azoospermies sont d'origine sécrétoire ou obstructive [6]. L'azoospermie sécrétoire est définie par l'absence de production de spermatozoïdes par le testicule. Les volumes testiculaires sont en générale diminués, le taux de FSH est élevé, et le taux d'inhibine B est bas. On peut retrouver par exemple chez ces patients un caryotype de syndrome de Klinefelter (47XXY). Si les taux hormonaux sont proches de la normale alors le caryotype peut mettre en évidence des microdélétions sur le bras long du chromosome Y. Enfin l'hypogonadisme est aussi une cause d'azoospermie, mais ces patients ont souvent déjà consulté à l'adolescence pour impubérisme, ou plus tardivement pour des troubles de la libido [6].

L'azoospermie obstructive est la conséquence d'une obstruction sur les voies excrétrices. Les dosages hormonaux et les volumes testiculaires sont normaux. Les étiologies sont multiples [6] :

- congénitales : agénésie bilatérale des canaux déférents, lié fréquemment (8% des cas) à une ou plusieurs mutations mineures du gène CFTR (gène responsable de la mucoviscidose en cas de mutations majeurs) (transmission autonome récessive).
- acquises : obstacles épидidymaires, souvent secondaires à une infection (gonocoque, chlamydia, tuberculose)...

B. Infertilité et facteurs environnementaux

Au-delà des polémiques journalistiques actuelles et des effets « grenelle de l'environnement », l'hypothèse d'un lien, entre la baisse de la fertilité humaine et l'effet de l'environnement, se confirme par de nombreuses études. Elle repose sur l'augmentation du pourcentage de couples stériles dans les pays industrialisés : 7 à 8% en 1960, par rapport à 15 à 20 % en 2006. En 1992, Carlsen révèle lors d'une méta-analyse, que les hommes nés après 1970 ont un sperme de 25% moins concentré que ceux nés en 1959, soit une diminution de 2,1% par an. [7]

Une méta-analyse danoise a montré une chute significative du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes entre 1934 et 1996 [8]. La diminution de la qualité du sperme, tout comme l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule, de la cryptorchidie et de l'hypospadias orientent vers une origine environnementale commune par un effet perturbateur endocrinien.[9] On peut citer les travaux menés par l'ARTAC (Association pour la recherche de thérapeutique anticancéreuse) présidée par le Dr Belpomme à Paris, qui met en lien les facteurs environnementaux et les causes de cancers.[10]

La catastrophe de SEVESO en Italie, en 1976, a conduit à une intoxication par la dioxine (TCDD). Une augmentation des taux sanguins de dioxine, chez les hommes de cette région, est corrélée à l'augmentation de l'incidence des fausses couches et à l'inversion du sexe ratio, au profit de la naissance de filles [11] [12].

Aujourd'hui, la pollution environnementale nous intoxique par inhalation, par absorption, par contact. Cette pollution est urbaine, rurale et/ou domestique. Elle est ubiquitaire et persistante, en raison de la demi vie longue des produits et leur stockage dans la graisse animale et chez l'homme. A cette intoxication le plus souvent passive, peut s'ajouter l'effet délétère de la cigarette sur la fertilité. On enregistre 4000 substances toxiques dans 1 cigarette.[10]

Les différents polluants toxiques agissent par des voies différentes. Les dioxines, les pesticides, les dérivés des plastiques (phtalates et bisphénol A) agissent par effet estrogénique. D'autres modifient l'expression des gènes par effet transgénérationnels (ex : Diltalbéne®). Les solvants organiques entraînent directement des mutations sur les gènes. En 2008, Sikka aux USA répertorie les molécules, ayant un effet sur le système reproducteur masculin. On les appelle des perturbateurs endocriniens, car ils imitent les hormones naturelles, inhibent

l'action de ces hormones, et/ou altèrent la fonction de régulation du système endocrinien. Les effets ne concernent pas que la reproduction, mais toutes les fonctions hormono-dépendantes. [13]

Les effets peuvent être transgénérationnels tout comme cela a pu être observé pour la descendance des femmes soumises au Diltstilbène® et au tabac pendant leur grossesse. Du fait d'une grande lipophilie de ces substances toxiques et de la concentration démultipliée dans le sang du cordon, la femme enceinte devient un réservoir de substances toxiques qu'elle peut potentiellement transmettre à l'embryon, au fœtus pendant la vie intra utérine et par l'allaitement en période néonatale [14]. On peut noter les travaux de l'unité d'endocrinologie pédiatrique de Montpellier, qui a mis en évidence que les malformations des organes génitaux externe chez des nouveaux nés, étaient liés aux perturbateurs endocriniens, auxquels ils avaient été exposé in utéro.[15]

Les effets nocifs des polluants se font ressentir à différents niveaux de la reproduction. La spermatogénèse et le développement ovocytaire sont diminués, le contrôle hormonal de la fonction de reproduction (axe gonadotrope et stéroïdogénèse) est défaillant, la fécondation et l'implantation embryonnaire sont perturbées, le fœtus peut subir des malformations. A noter, de plus en plus d'arguments pour une thèse environnementale (phtalates, PCB, dioxine) dans la pathogénèse de l'endométriose [16].

Cependant une méta-analyse de la librairie Cochrane montre que malgré une revue systématique de la littérature, aucune étude randomisée ne permet de prouver de façon formelle l'impact des facteurs environnementaux et des modes de vie sur la fertilité [17].

Le ministère de l'écologie et du développement durable [18] dans un rapport officiel a reconnu les effets des perturbateurs endocriniens en 2003. Ils notent l'altération des fonctions de reproduction chez l'homme avec une baisse de la qualité du sperme, des malformations du système reproducteur : cryptorchidie, hypospadias. Chez la femme, sont reconnues les anomalies de la fonction ovarienne, de la fertilité, de l'implantation embryonnaire et de la gestation. Un inversement du "sex-ratio" a été observé : naissance d'un plus grand nombre de filles que de garçons, dans les populations exposées à certaines de ces substances. Les troubles de la maturation sexuelle augmentent chez les enfants. La fréquence de certaines tumeurs (cancers du testicule ou du sein) est augmentée. La fonction thyroïdienne est perturbée et trouble la croissance et le développement. Aussi ils reconnaissent une altération du système immunitaire et des troubles du comportement.[18]

En pratique, devant toute infertilité, il faudra penser à l'interrogatoire environnemental, le lieu d'habitation, le mode de vie, le tabagisme, la consommation alimentaire, les eaux de boisson, la profession et les loisirs : Golf, jardinage... Les professionnels reconnus à risques sont : industries du nucléaire, des plastiques, des métaux lourds, de la chimie...les agriculteurs, les jardiniers, les pépiniéristes, les techniciens de surfaces, les garagistes, les coiffeurs, les employés de pressings...

En conclusion, on peut affirmer le rôle délétère des polluants à tous les stades de la fertilité masculine et féminine, pouvant être une possible étiologie à l'infertilité inexplicée. Il faut noter l'effet cumulatif, voire synergique, des différents polluants et la multiplicité des sources de contamination, ainsi que l'accumulation des perturbateurs endocriniens dans le tissu adipeux et la persistance très prolongée dans l'environnement. Aussi l'effet toxique est transgénérationnel. Il est indispensable de voir se mettre en place des études de santé publique à grande échelle.

II. PROTOCOLES DE TRAITEMENT FIV CLASSIQUE

A. Définition et indication

La première aide est la stimulation ovarienne, c'est la moins médicalisée. Elle consiste à stimuler l'ovulation. Elle est utilisée en première intention lors des troubles de l'ovulation.

L'étape suivante est appelée IAC (Insémination Artificielle intra Couple) ou IIU (Insémination Intra Utérine). C'est, dans l'arsenal des AMP, la technique la plus simple pour obtenir une grossesse. Elle est indiquée en cas de problèmes d'éjaculation, d'anomalies du col de l'utérus, de glaires hostiles, d'échecs répétés de stimulation.

On procède à une FIV (Fécondation In Vitro) lorsque la femme présente une infécondité d'origine tubaire ou après échecs de stimulations ovariennes et 6 échecs d'inséminations artificielles.

Les indications de la FIV ICSI (Fécondation In Vitro avec Injection Intracytoplasmique du Spermatozoïde) sont l'infertilité masculine, pouvant aller de l'oligo-asthénospermie sévère à l'azoospermie excrétoire, ou quand le nombre de spermatozoïdes normaux et mobiles ne permettent pas de tenter une FIV conventionnelle. Elle peut aussi être tentée après échec de FIV conventionnelles.

Enfin l'IMSI (fécondation in vitro avec micro-injection) utilise une méthode qui permet de pouvoir visionner les spermatozoïdes à un grossissement important, en haute résolution. Cette technique est utilisée en cas de sperme très tératospermique. En ICSI, l'opérateur manipule les gamètes à un grossissement de l'ordre de X200 à X400. En IMSI ce grossissement peut être de l'ordre de x5000 à x10000 selon le type de matériel utilisé.



Figure 1 : image en ICSI à Gauche et IMSI à Droite (<http://www.fivfrance.com>)

B. Stimulation hormonale

Il existe différents protocoles de stimulation qui vont être adaptés à la patiente afin d'obtenir les meilleures chances d'ovulation. Le choix va dépendre de plusieurs facteurs tels que l'âge de la patiente, ses antécédents, la cause de son infertilité, son statut ovarien et endométrial, sa consommation de tabac, son indice de masse corporelle, la réponse aux protocoles antérieurs éventuels. Le but de la stimulation est d'obtenir entre 3 et 15 follicules matures à prélever.

a. Le protocole agoniste long

Le protocole long est actuellement le plus utilisé. Il est souvent administré en première intention. Il convient aux femmes ayant une réserve ovarienne à priori normale.

Phase de blocage :

Cette phase commence 20/21 jour du cycle précédent. Elle a pour but de bloquer les sécrétions hormonales de la femme, qui pourraient interférer avec le traitement de la phase de stimulation.

Produit utilisé : Décapeptyl® 0,1mg (analogue agoniste du GnRH), injection en sous-cutanée quotidienne débuté au 21^{ème} jour du cycle précédent. Au bout d'environ 14 jours de traitement, on vérifie la qualité du blocage, par un dosage d'E2 et LH et une échographie endovaginale. Les médicaments utilisés pour la phase de blocage peuvent présenter des effets secondaires : bouffées de chaleur nocturne perturbant le sommeil, asthénie spotting, érythème aux points d'injection, somnolence, irritabilité, pesanteur abdominale, céphalées.

La phase de stimulation :

Elle a pour but d'obtenir la croissance de plusieurs follicules, permettant le recueil de plusieurs ovocytes. Ainsi les chances d'obtenir une fécondation, donc une grossesse, seront augmentées.

Produits utilisés : Gonal-F® ou Purégon® (FSH recombinante), ou FSH d'extraction urinaire (Ménopur® ou Fostimon®), sous forme d'ampoules injectables par voie sous-cutanée. La surveillance de la stimulation commence au 6/7ème jour de traitement. Celle-ci est assurée : d'une part par une échographie réalisée dans le service, d'autre part par un dosage d'E2, de LH et de progestérone.

b. Le protocole antagoniste court

Dans ce cas, il n'y a pas de phase de blocage. La stimulation débute au 1 ou 2ème jour du cycle par l'injection sous-cutanée de LH ou FSH recombinante : Gonal-F®, Purégon® ou Pergoveris® ou FSH recombinante urinaire (Ménopur® ou Fostimon®). La surveillance commence au 6/7^{ème} jour du cycle avec échographie et prise de sang pour le taux d'estradiol, et LH. Et ajout au 6^{ème} ou 7^{ème} jour de : Cétrotide® ou Orgalutran® (antagonistes du GnRH).

c. Le déclenchement de l'ovulation

Lorsque la stimulation et la maturation folliculaire sont suffisantes, on peut déclencher l'ovulation en mimant le pic de LH. Le déclenchement de l'ovulation impose l'arrêt des autres traitements. Il se fait dans les mêmes conditions, quel que soit le protocole de stimulation. Produit utilisé : Ovitrelle 500mg (hCG recombinante) en injection sous-cutanée. L'ovulation arrive 37 à 40 heures après cette injection. Le recueil ovocytaire ayant lieu juste avant l'ovulation, la ponction se fait 36 heures après l'injection d'Ovitrelle®.

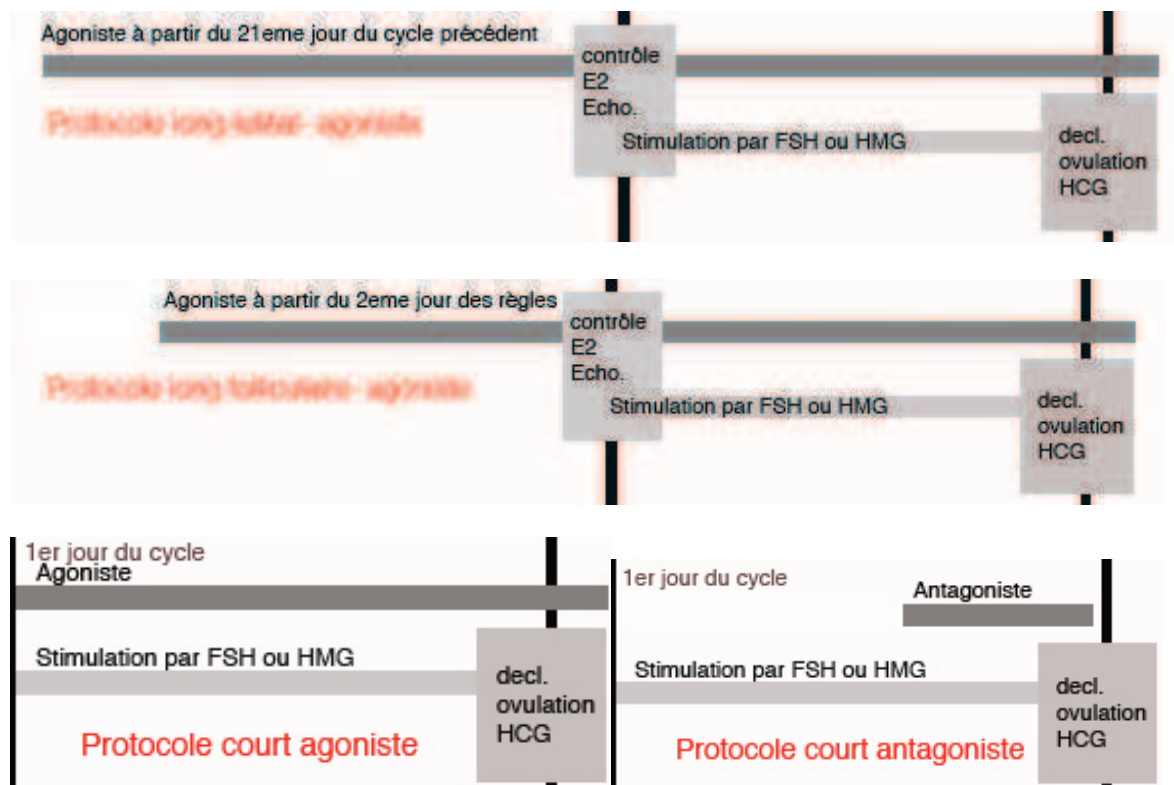


Figure 2 : résumé des différents protocoles de stimulation ovarienne [fivfrance.fr]

C. Ponction ovocytaire

La ponction folliculaire a lieu 35 à 36 heures après le déclenchement de l'ovulation, elle est réalisée sous échographie par voie transvaginale sous anesthésie générale. Une anesthésie locale est envisageable, en cas de demande de la patiente et de faible nombre de follicules à ponctionner, une consultation pré-anesthésique demeure cependant indispensable. Avant son départ le biologiste l'informe du nombre d'ovocytes ponctionnés et de la date prévue du transfert embryonnaire.

D. Fécondation in vitro

Le prélèvement de sperme est préparé par l'équipe biologique en vue de sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles. Le liquide folliculaire avec les ovocytes prélevés est remis, par le gynécologue qui les a ponctionnés, au biologiste, puis est placé dans un incubateur à 37°C, à température constante. Dans le cas de la FIV classique chaque ovocyte est mis en contact avec 50 000 à 200 000 spermatozoïdes en trajet direct. Le ou les deux plus beaux embryons obtenus sont transférés dans l'utérus de la patiente, par le gynécologue, 2 à 3 jours après la ponction en cas de transfert précoce, ou 2 à 6 jours après en cas de transfert tardif. Les embryons surnuméraires sont congelés, si leur qualité le permet, en vue d'un transfert intra-utérin ultérieur.

E. Transfert d'embryon

Au moment du transfert d'embryon, qui a lieu en général 48 à 72 heures après la ponction, le clinicien et le biologiste s'assurent personnellement de l'identité de la patiente. Le nombre d'embryons à transférer doit être discuté conjointement entre le couple, le clinicien et le biologiste. Ce nombre dépend de l'aspect des embryons, de l'âge de la patiente et des antécédents du couple. Pour éviter les risques de grossesse multiple, il est limité à 2 embryons, rarement 3.

En fonction de critères tels que l'aspect des embryons, le nombre important d'embryons, l'existence de nombreux échecs de transfert antérieur, on peut décider de poursuivre la culture des embryons, pour mieux les sélectionner et ne les transférer qu'au 5^{ème} ou 6^{ème} jour après la ponction. A ce stade il s'agit d'un transfert de blastocystes.

Ce transfert se fait sous contrôle échographique vessie pleine, en introduisant dans l'utérus à travers le col, un cathéter chargé par les embryons. Ce geste est indolore et se fait sans anesthésie. La patiente peut se lever après 5 à 10 minutes de repos, elle peut vivre normalement en évitant les bains chauds, les efforts de porté et les longs trajets en voiture. Un arrêt de travail de 15 jours est prévu par la Sécurité Sociale à la suite de la ponction d'ovocytes.



Figure 3 : Image d'un embryon à J3

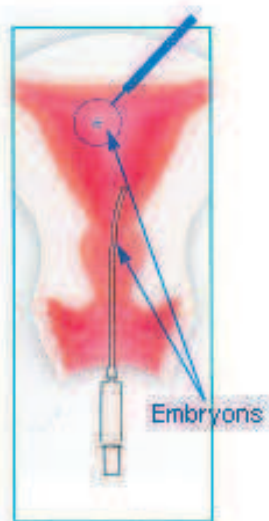


Figure 4 : transfert

III. PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRE ET COMPLICATIONS

A. Effets secondaires

Les effets secondaires sont plus importants à la phase de blocage, liés à la prise des agonistes de la GnRH. Le plus souvent il s'agit de bouffées de chaleur, de sécheresse vaginale et baisse de la libido, de dyspareunies, de spotings. Il peut y avoir développement de kystes ovariens en début de traitement. Au niveau psychique, les femmes se plaignent de nervosité, trouble du sommeil, de fatigue et de somnolence.

Parfois on peut noter une aggravation des symptômes d'endométriose, telles que les douleurs abdomino-pelviennes. Les traitements antagonistes de la GnRH peuvent entraîner des rougeurs aux points d'injection, voir des réactions allergiques, des nausées ou céphalées. Les traitements de la stimulation ovarienne peuvent entraîner des bouffées de chaleur, des tensions et douleurs abdomino-pelviennes. Le risque principal de ces traitements étant l'hyperstimulation ovarienne.

B. Complications

a. Les complications de la ponction :

* Hémorragies (0.2%).

Symptômes : fatigue, vertiges, baisse de la tension artérielle généralement très rapide.

* Infectieux (rares : environ 1%)

Symptômes : fatigue, fièvre supérieure à 38,5°C, troubles du transit et vomissements, quelques heures, voire quelques jours après la ponction. Les antécédents de salpingite avec hydrosalpinx, augmentent le risque.

b. L'hyperstimulation ovarienne :

L'hyperstimulation se manifeste généralement dans la semaine qui suit l'injection d'HCG. Elle peut apparaître plus tardivement, généralement comme conséquence d'une implantation embryonnaire, avec réapparition d'HCG circulante et reprise de la stimulation ovarienne. Elle est liée à une hypertrophie ovarienne kystique, par lutéinisation massive et

brutale des follicules préovulatoires. Les formes mineures et modérées s'accompagnent de manifestations fonctionnelles, liées au développement des masses ovariennes, ainsi que de signes d'irritation digestive réflexe. Les formes les plus sévères sont marquées par l'apparition d'une hyperperméabilité capillaire diffuse. Le déterminisme exact de ce désordre est toujours mal connu.

Les facteurs responsables sont principalement les estrogènes, sécrétés de façon massive par les ovaires en cas d'hyperstimulation, qui favorisent la perméabilité capillaire et augmentent la production de prostaglandines ; et la mise en jeu du système rénine angiotensine, et/ou la libération par le corps jaune d'une substance Angiotensine.

Les conséquences sont :

- l'apparition d'un épanchement séreux au niveau péritonéal, avec augmentation du poids, essentiellement à partir des vastes surfaces ovariennes hyperhémisées. L'épanchement peut atteindre la muqueuse péricardique et surtout pleurale, augmentant les difficultés respiratoires et cardiovasculaires.

- Une hypovolémie avec hémococoncentration, susceptible de provoquer une chute de la perfusion rénale avec augmentation de la réabsorption d'eau et de sodium au niveau du tube proximal. Ces perturbations, exacerbées par un hyperaldostéronisme et une augmentation de la production de rénine, entraînent une oligurie, avec effondrement de l'élimination urinaire du sodium, ainsi qu'une hyperkaliémie avec tendance à l'acidose, et une hyperazotémie.

Dans les cas les plus graves, l'hyperstimulation peut évoluer vers un tableau de désordre métabolique intense, avec risque de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, ou d'accidents thromboemboliques. Ces derniers sont favorisés par l'hémococoncentration ainsi que par la perturbation de plusieurs facteurs de la coagulation. Ces accidents paraissent également en rapport avec les taux élevés de stéroïdes circulants, voisins de ceux qui ont été observés sous estroprogestatifs ou pendant la grossesse.

Les formes mineures et modérées d'hyperstimulation régressent en général spontanément, la résolution des symptômes est habituellement rapide, dès la survenue de la menstruation.

Les formes modérées nécessitent toutefois une surveillance, car elles peuvent évoluer secondairement vers l'hyperstimulation sévère, surtout en cas d'implantation embryonnaire.

Certaines formes modérées " limites " peuvent nécessiter par prudence la mise au repos ou en observation, avec surveillance du poids et de l'équilibre hydroélectrolytique.

Les formes sévères, d'emblée ou secondairement, nécessitent une hospitalisation, avec monitoring hydroélectrolytique répété. Il convient parallèlement de lutter contre l'hyperperméabilité capillaire, réduire l'hémoconcentration, et favoriser l'élimination des épanchements.

c. Les complications thromboemboliques :

Le risque thromboembolique, lié à la stimulation ovarienne, est majoré en cas de stimulation multifolliculaire, en vue d'une fécondation in vitro, et surtout en cas d'hyperstimulation ovarienne. Il est majoré après 35 ans, en cas de tabagisme ou d'antécédents personnels ou familiaux.

d. La torsion d'ovaire :

La torsion d'ovaire est une complication rare, mais qui doit être rapidement prise en charge. Les symptômes évocateurs sont des douleurs abdominales, de la fatigue, des vertiges, une baisse de la tension artérielle généralement très rapide, moins de 11 h après la ponction.

e. La grossesse extra utérine (GEU) :

Les symptômes sont une douleur latérale abdomino-pelvienne, de la fatigue, une fièvre supérieure à 38,5°, des troubles du transit et vomissements quelques heures voire quelques jours après la ponction. Le diagnostic et la prise en charge ne diffèrent pas d'une GEU classique.

f. Procréation médicale assistée et cancers :

Les études menées jusqu'à présent ne retrouvent pas de risques carcinologiques liés à l'injection de gonadotrophines dans le cadre de stimulation ovarienne. Néanmoins, une surveillance accrue peut être proposée en cas d'antécédents familiaux de cancer.

IV. RESULTATS DES FIV EN FRANCE

D'après l'agence de Biomédecine, en France, en 2007, les résultats statistiques de l'aide à la procréation médicale assistée sont :

- 54 618 inséminations artificielles (IA)
- 67 438 cycles de fécondation in vitro (FIV, ICSI et TEC)
- 9,8 % des inséminations artificielles sont réalisés avec les spermatozoïdes d'un donneur
- 3 % des fécondations in vitro (FIV, ICSI et TEC) sont réalisées avec les gamètes d'un donneur
- 20 657 enfants sont nés de l'AMP (soit 2,5% des enfants nés en France)
- 1 285 ont été conçus avec un don de gamètes.

En 2007, plus de 5 340 enfants ont été conçus suite à une IA intraconjugale. Les chances de grossesse à la suite d'une IA sont de 12%. En 2007, près de 12 000 enfants sont nés après une FIV intraconjugale. Les chances de grossesse, à la suite d'une FIV sont d'environ 23%.

MECANISME D'ACTION DE L'ACUPUNCTURE

I. HISTORIQUE

Les premiers indices datent d'il y a plusieurs milliers d'années où l'on a retrouvé des petits poinçons de pierre. C'est une médecine empirique qui s'est formée par l'expérience. Etymologiquement, le mot « acupuncture » dérive du mot latin « *acus* » qui veut dire « aiguille » et de « *pungere* » signifiant « piquer ». L'acupuncture appartient plus largement à la médecine traditionnelle chinoise, dans laquelle sont inclus également la phytothérapie, le Qi Gong (gymnastique énergétique), le Shiatsu (massage énergétique), et la diététique chinoise. Cette médecine est un art thérapeutique, inspiré d'une logique diagnostique sur une vision énergétique de l'Homme et de l'univers. Il s'agit de l'Homme intégré à l'univers qui l'entoure, soumis à des règles identiques. Il est en interaction avec son milieu et le milieu interagit avec lui.

Le plus vieux des livres traitant d'acupuncture est le *Nei Jing Su Wen* (Classique des difficultés en médecine interne) datant du 3^e siècle avant JC, attribué à l'époque de l'empereur jaune Huangdi. Il s'agit d'un livre regroupant plusieurs écrits datant en fait de plusieurs époques, un peu comme la bible, peut-être étalé sur un millénaire, avec des écrits d'origine et d'autres superposés.



Figure 5: Huandgi

Au fil du temps, les techniques d'acupuncture traversèrent les époques, les civilisations, les continents et, au 17^e siècle en Europe et plus précisément en 1679, on assista à l'introduction de cette forme de médecine traditionnelle chinoise, grâce au médecin Ten Rhyne, de la « Compagnie des Indes et Kæmpfer ».



Figure 6 : illustration ancienne du méridien de Maître cœur

Au 18^{ème} siècle, les pères jésuites ont écrit plusieurs ouvrages sur la médecine traditionnelle chinoise mais peu en acupuncture.

On retiendra George Soulié de Morant (1878-1955), Consul français en Chine, qui fut le premier occidental à être initié à l'acupuncture et qui publia un traité servant toujours de modèle de nos jours. Dans ces ouvrages principaux on notera son livre « Acupuncture Chinoise » écrit en 1932 aux éditions du Mercure de France qu'on appelle communément le « Soulié de Morant ».

Puis c'est en 1932, que le Pr Flandrin ouvre la première consultation d'acupuncture à l'hôpital Bichat à Paris. En 1945, des acupuncteurs se regroupent et forment la première association d'acupuncture la Société Française d'Acupuncture. En 1989, est mis en place l'enseignement de l'acupuncture, à l'université de médecine, sous forme d'un DIU (Paris, Lyon, Strasbourg, Nîmes, Bordeaux, Lille, Nantes, Rouen). Depuis 2007, la formation d'acupuncture est une capacité médicale, diplôme d'état. Les acupuncteurs sont regroupés sous des associations et suivent une formation médicale continue. Il existe un annuaire des médecins acupuncteurs ayant une formation universitaire et adhérent de la FAFORMEC (Fédération des Acupuncteurs pour la Formation Médicale Continue).

II. PRINCIPES FONDAMENTAUX DE MEDECINE CHINOISE

Selon les théories chinoises, le corps est parcouru par 12 méridiens principaux, sur lesquels sont répartis des points, correspondants à des zones stratégiques. Les points d'acupuncture sont au nombre de 365. On remarquera l'analogie entre le nombre de méridiens et le nombre de mois de l'année, le nombre de points et les jours de l'année, ce qui n'est pas une coïncidence. C'est ce qui permet de rester dans la symbolique du corps humain intégré dans le cycle de l'univers. Le mécanisme des méridiens peut être comparé à un réseau de canaux, dont les points d'acupuncture seraient des vannes d'ouverture et de fermeture des flots. Il y a les canaux superficiels et les profonds, ainsi que le réseau secondaire de secours et des raccourcis, appelés merveilleux vaisseaux.



Figure 7 : figurine d'acupuncture

Il est difficile pour un occidental de comprendre la logique chinoise. En Chine, un nouveau concept, différent de ce qui a été dit avant, ne vient pas effacer l'ancien mais s'y superpose, car les ancêtres ont toujours raison. On aboutit donc parfois à des informations contradictoires, ce qui ne pose pas de problèmes aux chinois, mais en pose beaucoup aux occidentaux. Pour illustrer cette logique, nous pouvons reprendre un fait de l'Histoire, et analyser comment il a été perçu en orient et en occident. Quand l'homme a découvert que la terre était ronde, en occident c'est un bouleversement et les « érudits » tenant ces propos sont condamnés... En orient, ils disent « Très bien la terre est ronde à l'échelle de l'univers mais elle est plate à l'échelle de l'homme » ainsi les anciens ne s'étaient pas trompés, même si la vérité présente est différente...

A. Le Yin et le Yang

En occident notre raisonnement est caractérisé par le dualisme. Nous avons été éduqués avec les concepts de bien ou mal, de jour ou de nuit, de vérité ou de mensonge, de gentillesse ou méchanceté, de paradis ou d'enfer... Bref les choses sont noires ou blanches, parfois grises mais ne peuvent être à la fois blanches et noires en même temps.

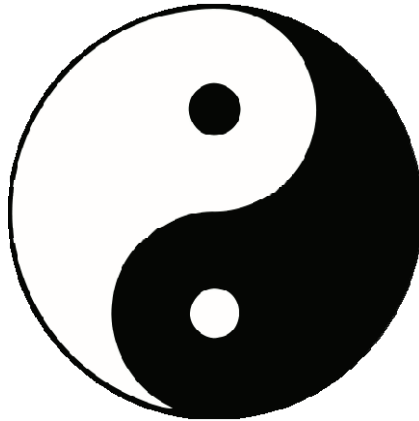


Figure 8 : Yin Yang du Tao

En orient c'est le concept du Yin et du Yang qui prédomine. Le Yin (陰) correspond à la face cachée de la colline, et le Yang (陽 ou 阳) à la face ensoleillée de la colline. Le concept du Yin Yang est une sorte de classification. Le Yin correspond plutôt au côté noir, froid, immobile, lunaire, liquide, le Yang correspond plutôt au côté lumineux, chaud, mobile, solaire, gazeux... Au premier abord, il paraît également dualiste. Il n'en est rien car il y a toujours du Yin dans le Yang et du Yang dans le Yin. Rien ne peut donc être totalement Yin ou Yang, et rien n'est stable, c'est-à-dire que le Yin se transforme en Yang, et le Yang redevient du Yin en permanence. C'est le mouvement perpétuel de la vie. Tous les rythmes biologiques répondent à ce cercle, prenons par exemple le rythme de la journée : le jour se lève, le Yang est faible et commence à grandir, à midi, le Yang culmine et commence à décroître, le jour se couche, et le Yin augmente, à minuit, le Yin culmine.... Le cycle des saisons correspond également en considérant que le Yang correspond à l'été et le Yin correspond à l'hiver. Le cycle menstruel de la femme aussi se calque sur ce rythme, avec les menstruations qui correspondent au Yin maximum et l'ovulation au Yang maximum. On peut retrouver le Yin Yang à tous les niveaux des rythmes biologiques de l'organisme : sommeil-éveil, inspire-expire, systole-diastole, sympathique-parasympathique, anabolisme-catabolisme...

B. Les 5 mouvements

Un autre concept important en médecine chinoise est celui des « 5 mouvements », parfois appelé à tort les « 5 éléments ». Ce concept permet d'associer les différentes forces de la nature selon des principes de domination et d'engendrement :

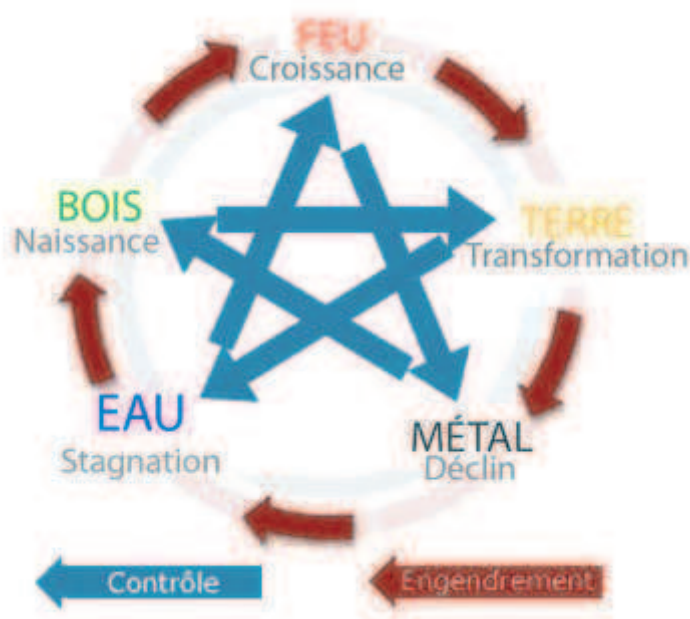


Figure 9 : les 5 mouvements

Le cycle d'engendrement : le bois permet de produire du feu, du feu ne reste que de la cendre soit de la terre, de la terre est extraite le métal, le métal minéralise l'eau, l'eau nourrit le bois.

Le cycle de contrôle : le bois retient la terre, la terre canalise l'eau, l'eau éteint le feu, le feu forge le métal, le métal scie le bois.

A ces 5 éléments sont associés les organes, les entrailles, des couleurs, des sentiments, des goûts, les saisons, les points cardinaux et toute une multitude de concepts, plus ou moins évidents. Une partie de la médecine chinoise va utiliser cette règle pour le diagnostic et la thérapeutique. D'autres règles existent telles que, les 8 règles, les 6 grands méridiens, les 4 couches, et le médecin chinois choisit quelle grille de lecture il utilise, pour faire son diagnostic et choisir la thérapeutique.

III. REALITE DU POINT D'ACUPUNCTURE

Lors de notre recherche sur l'efficacité de l'acupuncture, nous avons consulté les bases de données de Medline et de la Cochrane. Force est de constater, qu'il existe des milliers d'études chinoises pour quelques centaines d'études occidentales. Nous avons essayé de sélectionner les études occidentales, car elles sont souvent de meilleure qualité. Cependant certains sujets n'ont été traités que par les chinois ou les coréens, et souvent n'est alors disponible que le résumé de l'étude, le reste de l'article n'ayant pas été traduit. Ceci renforce le fait qu'il est impératif que les médecins occidentaux mènent des recherches en acupuncture, pour gagner en connaissance sur les mécanismes d'action de l'acupuncture, avec des études bien menées et à grande échelle.

A. Théorique

Le point d'acupuncture est un point du corps, situé le plus souvent au niveau des méridiens d'acupuncture. Il est considéré par les principes de la médecine chinoise comme un site favorable à la régulation de la circulation des flux d'énergie. Par l'intermédiaire des méridiens, ils sont en relation avec les organes et les viscères. Certains points n'appartiennent pas aux méridiens et sont appelés point hors méridiens. Par ailleurs on peut trouver des points hyperesthésiques ou douloureux à la palpation du doigt, à certains endroits de la peau. Ces points sont alors appelés points « *Ashi* », ils peuvent être utilisés pour le traitement.

Les propriétés des points varient selon la localisation. Certains points ont une action locale, d'autres ont une action à distance. Les points du torse et du dos ont le plus souvent une action locale, alors que les points des membres ont le plus souvent une action à distance. Certains points ont des actions très larges comme par exemple le point E36, qui régule presque toutes les fonctions du corps et redonne de l'énergie, et d'autres n'ont qu'une indication très limitée.

B. Clinique

Le point d'acupuncture se repère cliniquement à la palpation. Il est décrit dans les livres selon des repères anatomiques. L'unité de mesure utilisée est le « *cun* ». Il correspond à la largeur du pouce du patient, ou encore à la distance séparant les extrémités des deux plis de flexion du médus du patient. Ainsi la mesure est adaptée au patient et donc les points sont localisés selon une distance qui reste proportionnelle au patient ce qui ne serait pas le cas si l'on utilisait une unité de mesure fixe comme le centimètre par exemple.

La description des points se fait selon des repères anatomiques précis. Par exemple les points de la tête sont repérés avec les organes des sens ou des repères osseux, les points du dos sont repérés en fonction des apophyses épineuses des vertèbres, des côtes, des ailes iliaques, pour la région thoraco-abdominal on utilise les mamelons, le nombril, le sternum, le pubis, enfin pour les membres les repères utilisés sont les articulations les plis de flexions, les tendons...

Il est classique de décrire une cupule au niveau du point d'acupuncture. Mais la sensation de cette cupule n'est pas évidente, elle dépend de la sensibilité du praticien, mais aussi de la qualité de la peau du patient, qui peut être infiltrée. Cependant le point d'acupuncture est souvent douloureux. C'est une douleur qui n'est pas spontanée mais qui est déclenchée par la palpation du point, de manière superficielle ou profonde ou par palper rouler.

Donc quand un point du corps correspond à la description de la localisation du point, que le praticien sent une cupule sous le doigt, et que le patient ressent une douleur à la palpation, alors il s'agit bien du point d'acupuncture. Mais il n'est pas nécessaire de réunir ces trois conditions pour trouver les points d'acupuncture, ni pour les utiliser.

C. Caractéristiques électriques

- Résistance électrique moindre

Dans les années 1950, Yoshio Nakatani au Japon a travaillé sur la détection des points d'acupuncture, à l'aide d'un appareil mesurant la résistance cutanée. Il observa une baisse de la résistance électrique de la peau, selon des lignes longitudinales, globalement superposables aux méridiens avec des points où la résistance était encore plus basse. Il appela ces lignes « Ryodoraku » en japonais (*Ryo* signifie bonne, *Do* conductance électrique et *Raku* ligne).

En Europe il faut citer les travaux de Niboyer [19] qui en fait son sujet de thèse en 1963. En 1951, Cantoni [20] repère les points d'acupuncture à l'aide d'un petit ohmmètre et constate une moindre résistance à leur niveau.

En 1977, Hyvarinen et coll. [21] ont démontré qu'il existe au niveau du point d'acupuncture une moindre résistance électrique, de l'ordre de un à dix avec une zone centrale punctiforme de 1mm². Autour de ce point il existe une zone circulaire de l'ordre du centimètre carré, où la résistance électrique décroît graduellement de la périphérie vers le centre. On note aussi une plus grande perméabilité de la peau, par rapport aux zones cutanées avoisinantes, identique en courant continu et alternatif. Ces caractéristiques persistent en post mortem tant qu'il y a intégrité de la peau pendant au moins 48h.

Cette découverte a été très importante, car elle a conditionné toute la recherche en acupuncture, des années 1970 à 2000. Les études faites sur les animaux étaient réalisées en repérant le point d'acupuncture, grâce à cette méthode, aussi les études histologiques des points, les repéraient ainsi, ce qui permettait d'être très précis. Mais en 2001 Martinsen et coll.[22] mettent en doute cette spécificité de moindre résistance du point d'acupuncture. En effet, il existe d'autres points de moindre résistance, en dehors des points d'acupuncture. L'impédance moyenne des points d'acupuncture est parfois inférieure aux points de contrôles, et certains points d'acupuncture ne possèdent pas cette caractéristique. Aussi il existe des variations interindividuelles des propriétés électriques, et des interférences, notamment la sudorification, la pression de mesure, le stress...

En 2008, Anh et coll. [23] font le point sur cette question. Ils font une méta-analyse évaluant tous les articles selon leur qualité. Ils ont sélectionné les études faites sur l'homme, publiées en anglais, mesurant la résistance des points et des méridiens d'acupuncture, en comparaison avec des points témoins. Sur les 1663 références trouvées dans la littérature, seule 18 études furent retenues comme valable scientifiquement. En conclusion, la qualité des études ne permet pas de prouver de façon indéniable les caractéristiques électriques du point d'acupuncture ainsi que des méridiens, cependant ces études laissent penser qu'il est probable que ces caractéristiques soient justifiées. Il faut donc de nouvelles études mieux menées à plus grande échelle et plus largement sur les différentes zones du corps.

Ces caractéristiques sont utilisées pour commercialiser des appareils de détection des points. Ces appareils peuvent être utiles à condition de connaître la localisation des points et de ne s'en servir que pour trouver la localisation précise au millimètre, mais ne peuvent pas être utilisés pour trouver les points, au hasard des bruits de la machine.

En résumé dans l'état actuel des connaissances, il semble difficile d'affirmer l'existence spécifique d'une moindre résistance électrique cutanée au niveau des seuls points d'acupuncture. Du fait de nombreux facteurs perturbateurs, une recherche des points par détecteur ou encore l'utilisation des détecteurs pour déterminer une éventuelle souffrance du méridien ou d'un point d'acupuncture, en rapport avec une douleur ou une maladie reste encore du domaine de la recherche.

- Potentiel d'action cutané et biopotential cutané

Les points d'acupuncture ont un potentiel électrique plus élevé que les autres points cutanés. Les travaux de Pontigny ont mis en évidence des variations du potentiel électrique au niveau du point d'acupuncture, par rapport aux autres points de la peau. Piquemal [24] définit les Bio-DDP comme une différence de potentiel électrique, présente à la surface de la peau de chaque être vivant. Elles se mesurent d'une manière différentielle, entre deux sources : un point quelconque du corps et le point le plus électropositif du corps humain, le *Yin Tang* qui sert de référence (point situé entre les deux yeux, au dessus des sourcils). Les Bio-DDP reflètent électriquement l'activité physiologique du système nerveux autonome, et forment un réseau, qui confirme les théories chinoises d'interconnexions entre différents points, telle qu'une connexion entre les points *shu* antiques (au niveau des extrémités) et les points *shu* du dos (de chaque côté à 1,5 cun le long de la colonne vertébrale)[24].

Au Japon, une équipe de la faculté de médecine de Tokyo avait mis au point un voltmètre, qui mesurait le voltage dû à l'électricité statique, et enregistrait les différences de potentiel existant entre les points d'acupuncture et la peau avoisinante. Les japonais établirent ainsi une carte des points représentant une Bio-DDP, en fonction des différentes maladies. Selon eux, ces mesures de la Bio-DDP seraient une méthode plus sensible que la mesure de la résistance cutanée [25].

Piquemal [26] propose une étude à partir d'un analyseur de Bio impédance au cours d'une séance d'acupuncture. Il mesure la résistance et la réactance du corps, et met en évidence des variations systématiques et reproductibles sur différents patients. Ces variations sont probablement dues à la modification de la perméabilité de la membrane cellulaire et expliqueraient ainsi l'action de l'acupuncture.

Ces mesures de Bio-différences de potentiels cutanés permettent de confirmer le rôle essentiel de l'activité électrique au niveau de la peau, en particulier au niveau des points d'acupuncture. Mais ils n'ont pas aujourd'hui d'application pratique pour l'acupuncteur. En conclusion, les données existantes sont confuses ou contradictoires et ne permettent pas, à l'heure actuelle, de conclure sur une moindre résistance cutanée spécifique du point d'acupuncture ou d'une ligne longitudinale de moindre résistance. La preuve d'une réalité biophysique du point et du méridien est encore à apporter [27].

D. Magnétique

Une théorie a été développée par Moal, médecin acupuncteur français, en 2001, sur la possible présence de magnétosome au niveau du point d'acupuncture [28]. Le magnétosome est un amas métallique de cristaux de magnétite (Fe_3O_4) de 500 Angström, soit environ la taille d'un virus. Ils ont été décrits, notamment chez les bactéries, et permettraient aux animaux de s'orienter dans l'espace. Ces cristaux représentent un système de type condensateur et/ou parallèlement une réserve de type « coenzyme métallique » nécessaire à toute réaction enzymatique et seraient présent de façon naturelle chez tous les individus.

Moal est le seul à avoir travaillé sur ce sujet, au CHU de Brest. Il a effectué 30 prélèvements sur des cadavres frais (<24h) sur les points GI4, F3 et E36 sur 6 à 8mm. Ils ont été soumis, soit à une coloration de Perls, soit à l'Hémalin Eosine Safran (HES). Cinq de ses prélèvements se sont révélés positifs à ces deux colorants. Les grains apparaissent en noir en coloration de Perls et en jaune à HES. C'est donc une piste intéressante qui mériterait d'autres travaux afin de l'étayer.

E. Histologique

Les recherches ont commencé réellement avec le Dr Bossy anatomopathologiste et fondateur du DIU d'acupuncture à Nîmes et le Dr Rabischong dès 1975. Le Dr Bossy [29] a recherché, par dissection sur des cadavres des éléments sus-aponévrotiques, si le point d'acupuncture avait une structure macroscopique spécifique. Ses recherches ont montré qu'il n'y en avait pas. Cependant il retrouvait un pédicule vasculo-nerveux dans 37% des cas, un élément vasculaire dans 34% des cas, et un nerf cérébro-spinal dans 29% des cas, soit au total 66% d'entre eux révélaient être en rapport avec un élément nerveux.

En 1980, Plummer [30] a remarqué que le point d'acupuncture correspond au lieu où le nerf périphérique quitte le tissu sous-cutané qu'il parcourait, pour pénétrer dans le derme. Aussi il a noté la correspondance entre 33 points d'acupuncture et les endroits où sont habituellement injectés les anesthésiques locaux, afin d'obtenir un bloc nerveux régional ou local.

Il est intéressant de superposer une planche de points d'acupuncture avec une planche anatomique du réseau vasculo-nerveux, pour en effet visualiser cette concordance importante.

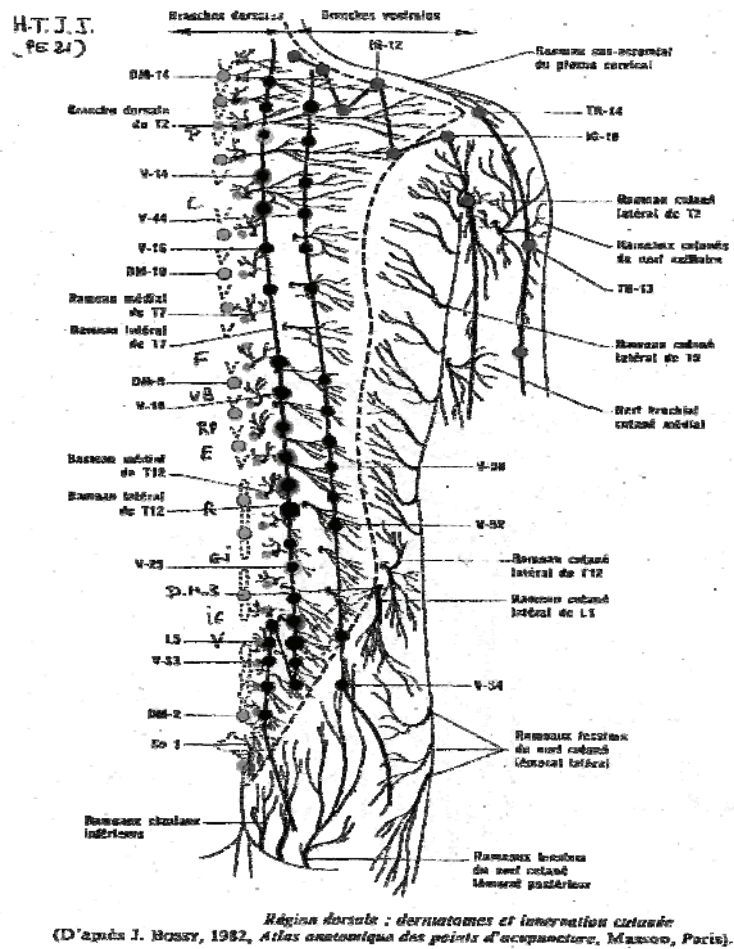


Figure 10 : Point Shu du dos et terminaisons nerveuses

Entre 1975 et 1989 Rabischong [31] et Senelar [32] ont disséqué des points d'acupuncture chez le lapin. Ils ont décrit une « cheminée neuro-vasculaire » qui monte vers la surface, présent sous 80% des points. Cette « cheminée » est formée d'un complexe neuro-vasculaire composé d'artérioles, de veinules, de vaisseaux anastomotiques, de fentes lymphatiques, entourée d'un réseau à mailles serrées de fibres nerveuses végétatives, formant un plateau dermo-épidermique auquel est rattaché une colonne torsadée, elle-même adhérent au plan aponévrotique sous jacent. La longueur de cet ensemble est comprise entre 1,2 et 2,5cm chez l'homme selon sa localisation. Cet ensemble est plongé dans un tissu conjonctif, caractérisé par la finesse de sa trame fibrillaire et sa richesse en fibroblastes. Cette structure peut expliquer la moindre résistance électrique cutanée, si l'on considère que la cheminée vasculaire constitue une colonne d'électrolytes, joignant la surface au réseau vasculaire profond. Contrairement à la peau adjacente qui est composée d'une juxtaposition de couche de fibre de collagène entraînant une forte résistance.

DDE : Disque dermo-épidermique
 RM : point où la résistance électrique est minimale
 RD : zone où la résistance décroît de la périphérie disque vers le centre
 CNV : complexe neurovasculaire
 AP : plan aponévrotique
 e : confluent artériel d'où nait l'artériole cutanée
 AR : artériole cutanée

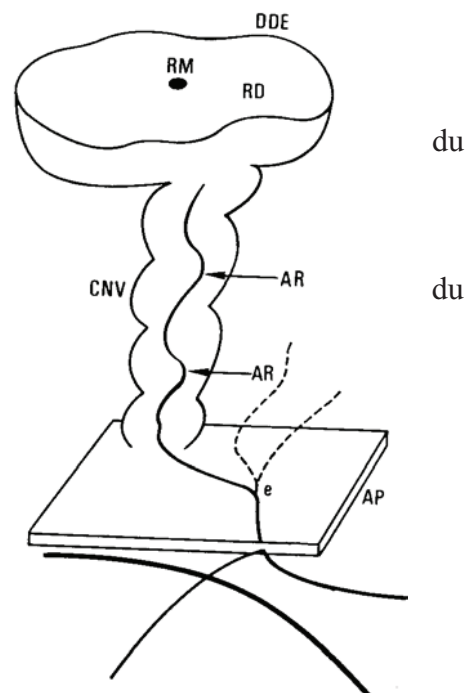


Figure 11 schéma de la "cheminée" neurovasculaire selon Senelar [32]

F. Mécanotransduction et « De Qi »

En 1996, une équipe chinoise a observé [33], que l'induction du De Qi au point *Zusanli* (E36), chez le cobaye provoquait un enroulement des fibres du tissu conjonctif avec la transformation et la dislocation des structures neuro-vasculaires adjacentes. Leur hypothèse était alors que le tissu conjonctif devait être le médiateur et la base biologique de l'acupuncture.

Le Dr Langevin, aux Etats-Unis, depuis 2001, a repris cette théorie et a beaucoup travaillé sur la question du mécanisme d'action de l'acupuncture. Elle rappelle que l'efficacité de l'acupuncture, d'après les ouvrages traditionnels ainsi que d'après la plupart des acupuncteurs modernes, serait liée à l'obtention du De Qi.



Figure 12

Ses travaux ont porté sur l'origine de cette sensation qu'on appelle le De Qi : le De Qi est obtenu par une manipulation de l'aiguille qui entraîne une sensation par l'acupuncteur que l'aiguille est « saisie » par la peau et une sensation par le patient de tension, lourdeur, parfois désagréable voir même douloureuse au niveau de la poncture. On objective l'obtention du De Qi en tirant légèrement sur l'aiguille, celle-ci tire sur la peau mais ne se retire pas (figure 9).

Langevin et coll. ont fait l'hypothèse que les effets locaux et distants de l'acupuncture peuvent s'expliquer par ce phénomène biomécanique. Le saisissement de l'aiguille est du à un couplage mécanique entre l'aiguille et le tissu conjonctif, qui s'enroule autour d'elle, grâce aux fibres de collagène et aux fibres élastiques. La manipulation de l'aiguille transmet, via le signal mécanique déclenché par les cellules du tissu conjonctif, une mécanotransduction qui engendre à son tour une modification du milieu intra et extracellulaire, entraînant toute une cascade de neuromodulation.

Pour confirmer cette théorie, ils ont prélevé des biopsies de 4cm x 4cm de paroi abdominale totale (muscle, tissu conjonctif et peau) de rats immédiatement après leur mort, qu'ils ont placé à l'étuve dans des conditions de conservation proche du vivant. Puis ils ont poncturé avec une aiguille d'acupuncture soit sans rotation (image a) soit avec 32 rotations (image b, c, d), fixée une minute après poncture au formol. Les images ci-dessous montrent les résultats de leurs recherches. Les images **a** et **b** résultent d'une coloration à hématoxyline/éosine et les images **c** et **d** sont également colorées au trichrome masson qui colore les fibres de collagène en bleu. L'image **d** étant un grossissement de l'image **c**. On voit donc très nettement les fibres de collagènes enroulées autour de l'aiguille.[34]

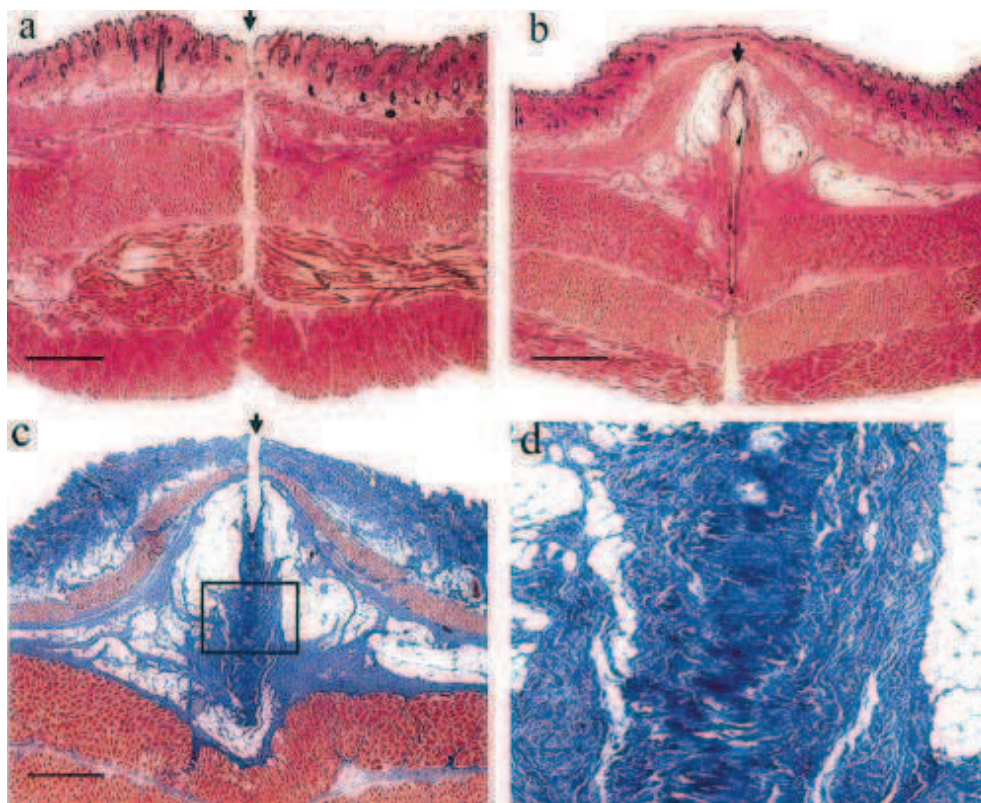


Figure 13

Dans ses travaux suivant, Langevin a objectivé que cette réaction était plus importante si la manipulation de l'aiguille est unidirectionnelle, plutôt que bidirectionnelle [35], mais elle ne dit pas si l'effet thérapeutique est meilleur quand cette mécanotransduction est importante.

L'étape suivante [36] a été de déterminer si cette force de retrait était liée au tissu conjonctif ou à une contraction musculaire. Ils ont utilisé un appareil assisté par ordinateur qui poncture, manipule, et retire l'aiguille de manière automatique. La profondeur de poncture et la vitesse de rotation sont programmables. Ils ont donc utilisé cet appareil sur 60 volontaires sur des points en région lombaire (tissu musculaire) et d'autres points en région sacrée (tissu conjonctif) et ont démontré que la force de retrait de l'aiguille était plus importante dans le groupe de points en région sacrée. On peut conclure que cette force de retrait est bien liée à l'enroulement du tissu conjonctif autour de l'aiguille, lorsqu'elle est manipulée en rotation dans un seul sens après une pénétration suffisamment profonde.

Puis en 2005, l'équipe de Langevin [37] a étudié les changements du cytosquelette des fibroblastes, engendrés par l'étirement du tissu cellulaire sous cutané lors des mécanismes de mécanotransduction. Ils ont examiné le comportement du tissu sous-cutané de souris ex vivo et in vivo. Les fibroblastes, dans les tissus étirés in vivo et ex vivo, avaient un corps plus grand en forme de feuille avec des prolongements plus courts, les lamellipodes. Alors que dans les tissus non étirés, ils ont une forme plus dendritique avec un corps cellulaire plus globuleux. Ex vivo l'ajout de colchicine ou de cytochalasine D annule les transformations observées, ce qui prouve que les microtubules et les microfilaments d'actine en sont responsables.

En 2006, Langevin [38] affine ce mécanisme d'action grâce à l'étude de la rotation de l'aiguille sous microscopie confocale, des explants de tissu sous cutané, de souris sacrifiées. L'effet de la stimulation acupuncturale est à son apogée avec deux rotations et diminue de manière statistiquement significative à 4, 8 ou 12 rotations. Tout est bloqué par les inhibiteurs pharmacologiques de la contractilité de l'actinomyosine, de la Rho-Kinase (Y-27632 et H-1152) et de la protéine Rac-1.

Puis ils observent [39] la distribution de l' α et β -actine dans les fibroblastes du tissu sous cutané ex vivo. Les fibroblastes normaux exposent uniformément une immunoréactivité α -actine des muscles lisses. En cas d'étirement du tissu, ces fibroblastes n'auront pas de forme F-actine (actine filamenteuse), ni d'organisation en fibre distincte de stress. Le manque de fibres de stress a été confirmé par la microscopie électronique, indiquant que ces cellules fibroblastiques observées dans le tissu étiré, n'étaient pas des myofibroblastes. Dans le tissu non étiré, l' α -actine est diffuse et granulaire. Après étirement de 30 min, l' α -actine a formé

une structure en forme d'étoile, centrée par le noyau, suggérant la formation de fibre de stress, mais sans la classique polymérisation de l'actine. Alors que la β -actine se prolongeait dans tout le cytoplasme incluant le cortex cellulaire et les lamellipodes. Cette réponse duale de l' α -actine et β -actine peut être un composant majeur des mécanismes cellulaires de la mécanotransduction, appliquée au tissu conjonctif, entraînant une restructuration du cytosquelette du fibroblaste.

En conclusion et pour résumer ce mécanisme de mécanotransduction, en réponse à une rotation d'aiguille d'acupuncture dans le tissu conjonctif, on constate :

- enroulement et attraction du tissu de la périphérie vers l'aiguille attirant la matrice extracellulaire vers les fibroblastes aux points de contacts focaux.
- la plaque d'adhésion cellulaire opère au travers des récepteurs transmembranaires : les intégrines.
- puis formation de lamellipode, Rac induite, dans les régions de la cellule qui sont mécaniquement stimulées.
- augmentation de la contraction de l'actinomyosine, Rho induite.
- pas de formation de fibres de stress.
- migration de micro-tubule et stabilisation.
- augmentation de la tension intracellulaire, avec expansion du fibroblaste et aplatissement en un tissu plat jusqu'à atteindre une nouvelle tension d'équilibre, actinomyosine induite.
- ainsi les fibroblastes génèrent des médiateurs spécifiques actifs sur le fibroblaste lui-même (effet autocrine) ou sur les cellules proches et la matrice extracellulaire (effet paracrine)

G. Transduction

La mécanotransduction entraîne ensuite une réaction de transduction, avec des sécrétions de protéines, des modifications cellulaires, des modifications de l'expression de gènes, et des modifications de facteurs trophiques. Plusieurs études ont démontré l'expression de gènes entraînant des modifications de protéines, sur les rats traités par acupuncture, réunies dans une revue de littérature par Stephan [40].

Une atteinte de la muqueuse gastrique, stress induite par immersion dans l'eau et immobilisation de rats, a été traitée par électroacupuncture par des points du méridien d'Estomac (groupe Estomac), par des points du méridien de Vésicule Biliaire (groupe vésicule Biliaire), et randomisée avec trois autres groupes (groupe normal n = 8 ; groupe modèle n = 8 ; groupe sérum n = 12). Yang et coll. observent que l'expression du gène du récepteur de l'epidermal growth factor receptor (ARNm EGFR) est plus élevée de manière statistiquement significative ($p < 0,01$) dans le groupe Estomac par rapport aux quatre autres groupes.[41]

Une autre étude a objectivé que l'électroacupuncture appliquée sur le E36 influence l'expression de la brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dans l'hippocampe d'un groupe de rats exposés à un stress d'immobilisation dans des sacs en plastique. Le BDNF est la protéine encodée par le gène de la cytokine NGF (Nerve Growth Factor) et peut être aussi le ligand d'un récepteur à la tropomyosine tyrosine kinase B. L'analyse de la réaction de polymérase et l'isolation de la transcription de l'ARN montrait que la stimulation par électroacupuncture restaurait de manière statistiquement significative l'expression de l'ARNm du BDNF chez les rats soumis à un stress d'immobilisation.[42]

Les récepteurs NMDA (composés d'une combinaison de sous-unités NR1 et de sous-unités NR2 et/ou NR3) sont des récepteurs ionotropiques activés par le glutamate et impliqués dans la toxicité excitatrice cérébrale post-ischémique. Le NGF (nerve growth factor) appartient à la classe des facteurs de croissance neurotrophiques. C'est une cytokine qui est impliquée dans la survie cellulaire et dans la neuro-protection via la voie des ERK (Extracellularly Regulated Kinase) ou celle de la phosphatidylinositol 3-kinase activée par le récepteur au NGF, la TRK-A (Tropomyosin-Related Kinase A). [43] L'électroacupuncture diminue l'expression élevée de la sous-unité NR1 des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et régule le niveau de TRK-A chez le rat avec occlusion moyenne de l'artère

cérébrale. L'électroacupuncture entraîne une neuro-protection grâce à la stimulation de la voie de l'PI3-kinase, mais pas par celle des ERK [43].

Akt est une protéine kinase à sérine/thréonine qui favorise la prolifération cellulaire et la survie, s'opposant donc à l'apoptose. Cette protéine est incontournable dans la voie PI3-Kinase, une des voies majeures de conduction des signaux oncogéniques, tels ceux initiés par les récepteurs EGF-R et erbB2. L'électroacupuncture aux points DM20 et DM26 va activer la voie de survie Akt, par phosphorylation de l'Akt chez le rat normal. La phospho-AKT est augmentée 8h et 24h après EA au niveau du gyrus dentelé de l'hippocampe, du noyau caudé et du secteur CA1 du cortex [44].

Les facteurs de croissance sont des polypeptides ou des protéines de faible poids moléculaire qui stimulent la multiplication cellulaire des tissus. Il en existe plusieurs espèces, la plupart découvertes fortuitement dans des tumeurs (TGF alpha, EGF, NGF, PDGF, IGF-1, etc..). Les TNF (Tumor Necrosis Factor) sont aussi des facteurs de croissance pour les lymphocytes ou les fibroblastes. Ces facteurs sont reconnus par des récepteurs membranaires spécifiques qui sont le plus souvent des tyrosines kinases.

L'activité de la protéine tyrosine kinase (PTK) est augmentée par l'électroacupuncture au E36 (*Zusanli*) et au *Lanwei* (point extra 33) chez des rats traumatisés, au bout de 5 secondes, avec un pic de réponse à 45 secondes, dans la fraction sous-cellulaire des lymphocytes T activés. L'électroacupuncture contribue ainsi au signal de transduction des lymphocytes T, et prévient l'inhibition de l'activation de la PTK habituellement induite par un stress de traumatisme [45].

Dans une autre étude sur deux groupes de 7 rats (Groupe EA, électroacupuncture 1,5Hz 30 mn toutes les 16 heures pendant deux jours sur E36 ; groupe contrôle), Kim et coll. ont identifié 154 gènes en réponse à l'EA. L'expression de l'ARNm de la PTK est augmentée de manière statistiquement significative ($p < 0,05$), alors que celles de la protéine tyrosine phosphatase (PTP) et de la tyrosine phosphatase 1 (SHP-1) sont diminuées (elles participent à l'extinction des signaux des tyrosines kinases), entraînant une augmentation de l'activité des cellules NK (Natural Killers) du système immunitaire. A noter aussi l'augmentation très significative de l'expression de l'ARNm de la VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) qui est le ligand de nombreuses intégrines (ITGA4, ITGB1..), des lymphocytes B circulants,

mais aussi qui est exprimée dans les cellules endothéliales activées par les cytokines, et régulées par l'interféron gamma (INFG) [46].

Stephan [47] résume ce phénomène par ce schéma :

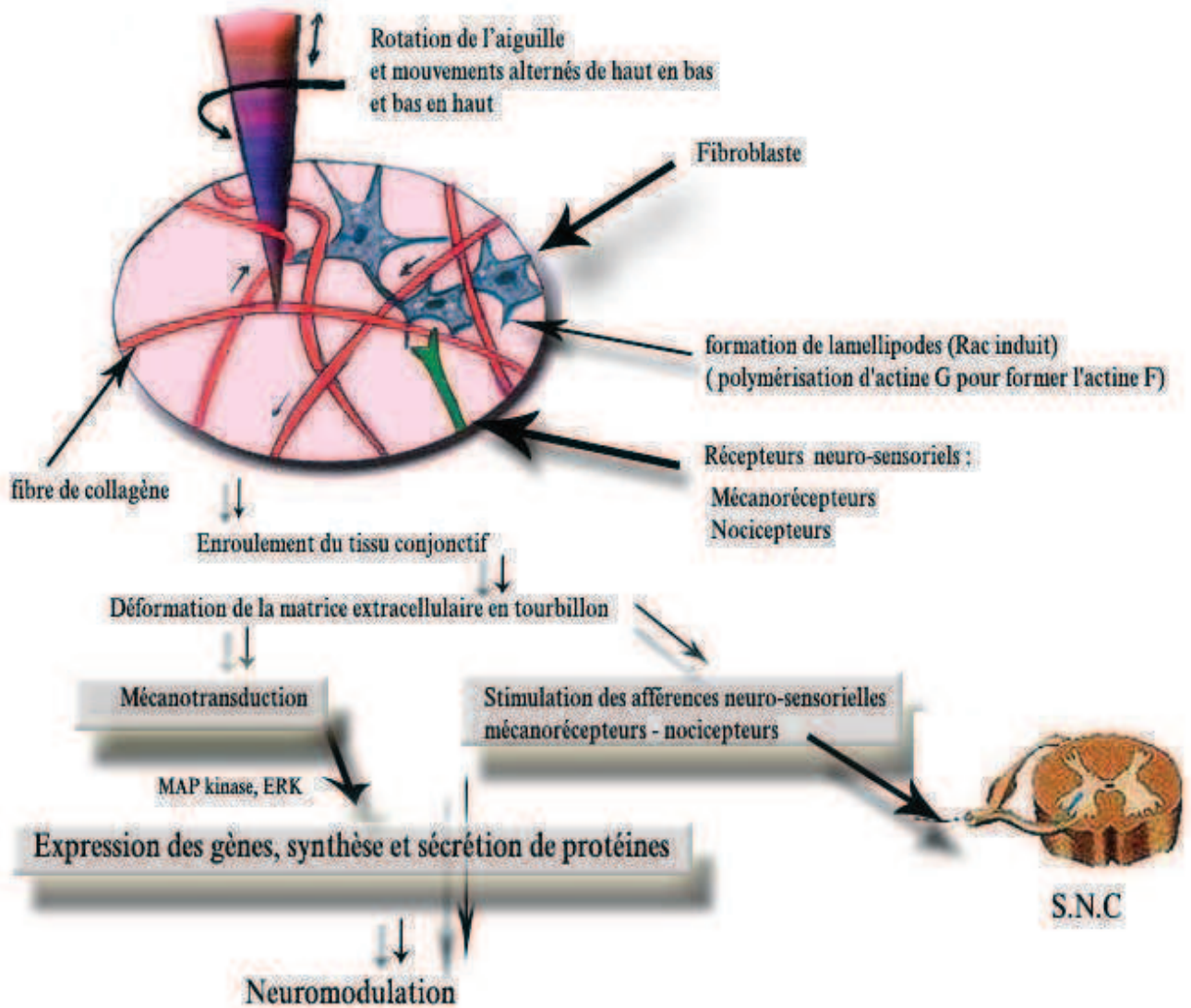


Figure 14 : mécanotransduction et transduction[47]

IV. REALITE DU MERIDIEN D'ACUPUNCTURE

La médecine traditionnelle chinoise décrit un réseau de méridien circulant à la surface du corps, reliant les différents points d'acupuncture entre eux et aux organes profonds dont ils dépendent. Le « Qi » circulerait dans ces méridiens.

A. Trajet nerveux

Les recherches occidentales sur les méridiens n'ont pas mis en évidence de structure anatomique correspondant aux trajets des méridiens. Cependant le trajet de certains méridiens suit globalement le trajet de nerfs : par exemple le trajet du méridien de Vessie au niveau de la jambe suit le trajet du nerf sciatique en S1, alors que le méridien de Vésicule Biliaire suit le trajet du nerf sciatique en L5. Aussi le trajet de Maître Cœur sur l'avant bras est superposable au nerf médian.

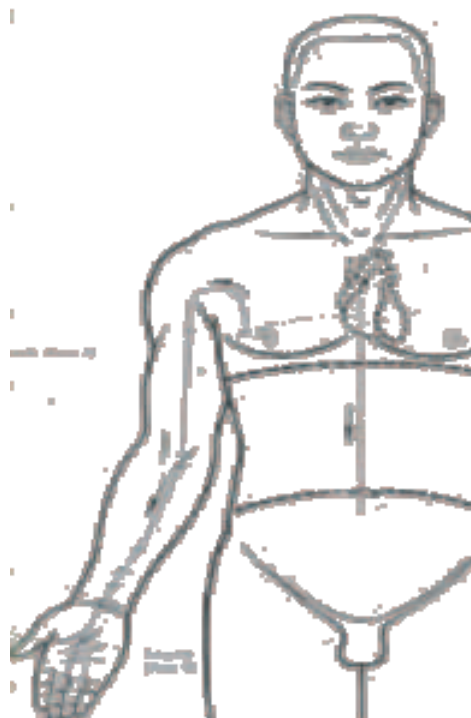


Figure 15 : méridien de Maître Cœur

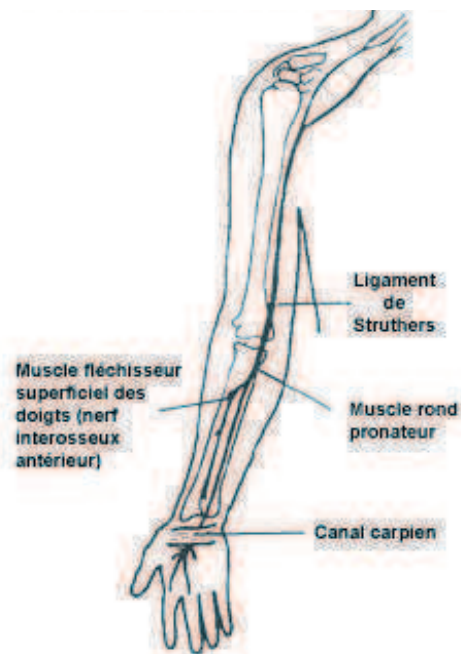


Figure 16 : Nerf médian

B. Isotopes

Les travaux de De Vernejoul [48] en France montrent une migration d'un radio isotope injecté au point d'acupuncture, selon le trajet du méridien, qui ne peut être mis en relation, ni avec une migration vasculaire, ni une migration lymphatique. De même en Espagne, Kovacs [49] a montré sur le chien les mêmes migrations selon un trajet correspondant au méridien d'acupuncture des radio-isotopes et qui ne se superpose pas aux trajets vasculaire ou lymphatique, alors qu'un radio-isotope injecté en dehors des points d'acupuncture diffuse de façon centrifuge homogène sans direction préférentielle.

De plus la stimulation unilatérale d'un point d'acupuncture du méridien concerné entraîne une augmentation de la vitesse de migration du radio isotope, et ce que la stimulation soit homo ou controlatérale.[49]

C. Imagerie infrarouge

D'autre part en thermographie, les méridiens d'acupuncture peuvent apparaître sous forme de lignes thermiques spécifiques, différentes de celles de la peau avoisinante, sur laquelle elles apparaissent en surimpression. Schlebusch en 2005 [50] publie une étude où il montre que la stimulation de points d'acupuncture par moxibustion (technique consistant à chauffer un point d'acupuncture avec un bâton d'armoise) entraîne une propagation de la chaleur le long du méridien concerné.

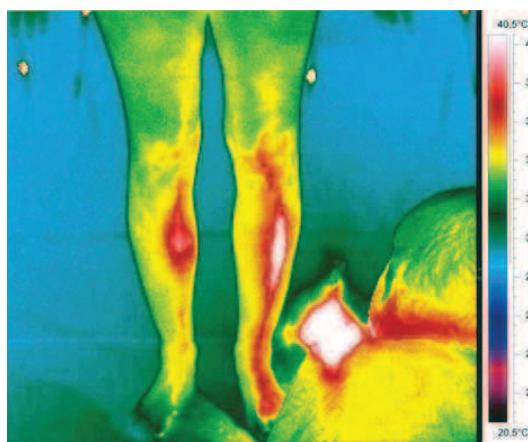


Figure 17 : moxibustion sur le méridien de l'Estomac au niveau de la jambe[50]

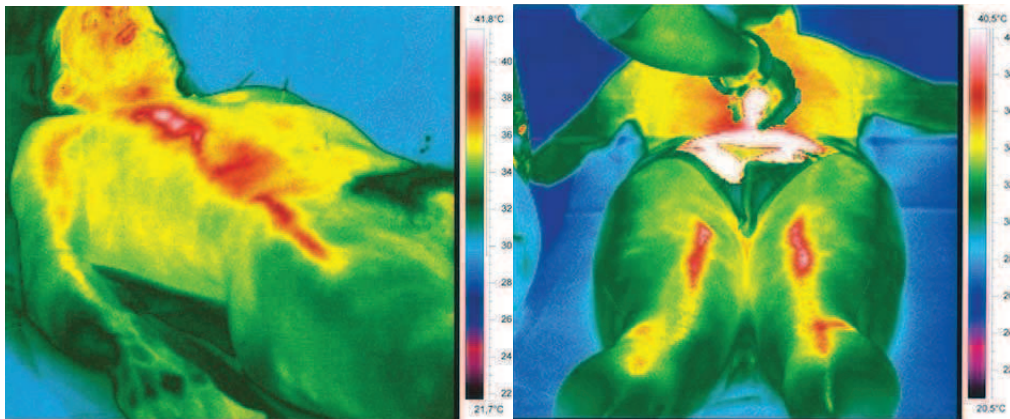


Figure 18 : moxibustion au niveau du méridien de l'Estomac et Vessie au niveau lombaire[50]

Cependant on peut reprocher à cette étude un manque de rigueur. On ne sait pas exactement quel point a été traité ni pendant combien de temps. Il n'y a pas de comparaison avec la moxibustion d'un point qui ne serait pas un point d'acupuncture.

Une autre étude essaye de démontrer le lien entre le point d'acupuncture d'un méridien et son lien avec l'organe du méridien en question [51]. Il filme, à la caméra infrarouge, chez 30 patients, l'image thermique corporelle. Si une zone est plus chaude alors est décidée la poncture d'un point d'acupuncture en accord avec les principes de la médecine traditionnelle chinoise sur le méridien correspondant à l'organe hyperthermique, mais éloigné géographiquement de cette zone. Par exemple chez un patient qui souffre de gastralgies et dont la zone de l'estomac est hyperthermique, on pique le point Rte6, qui est un point en relation avec les organes Rate et Estomac selon la médecine traditionnelle chinoise. Alors on voit, d'après l'auteur, à la camera à infrarouge la zone de l'estomac se normaliser en dix minutes.

En France, Alimi en 2006 a fait une expérience démontrant un lien entre les 2 points les plus éloignés d'un même méridien. Il a objectivé une augmentation de la température de la peau de 4°C en moyenne, mesuré par thermographie infrarouge, au niveau du point V67 (point situé à 0,1 cun en arrière du coin de l'angle sur le coté externe de l'extrémité du petit orteil), lorsqu'on applique une stimulation d'acupression sur le point V2 (situé dans le creux à l'extrémité interne du sourcil, juste au dessus du cantus interne). Cette augmentation de température est spécifique et n'est pas retrouvée lorsque la stimulation est faite sur un point « placebo » soit GI4 ou un non point d'acupuncture proche de V2 [52].

Plus récemment Agarval a montré que l'acupuncture sur GI 4 entraînait localement une augmentation de la température locale de 2°C, alors que la poncture de point placebo, cutané ou musculaire ainsi que l'absence de stimulation du point entraînait une diminution de la température [53].

La colonne 1 montre la main avec piqure sans stimulation, la colonne 2 la piqure du GI4 avec recherche du De Qi, la colonne 3 la piqure cutanée au niveau d'un point sham (l'intersection métacarpo-phalangienne de l'index), et la colonne 4 la piqure d'un point musculaire sham (muscle abducteur court du pouce).

La ligne a montre les thermogrammes avant intervention, la ligne b montre les thermogrammes au moment de la poncture, la ligne c à 5 min après poncture, ligne d à 10 min après poncture, ligne e à 20 min après poncture, et ligne f à 30 min après poncture.

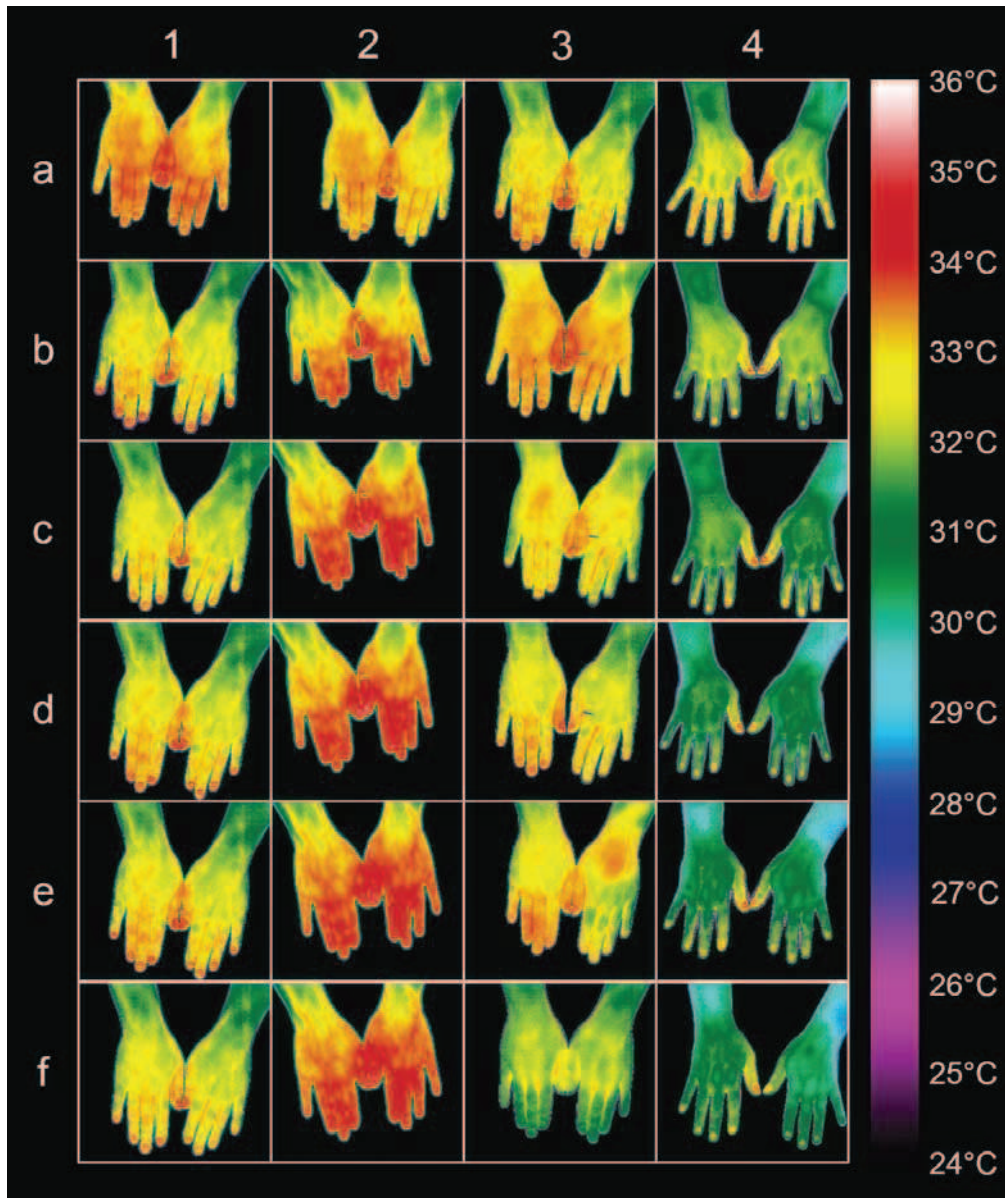


Figure 19 : Thermogrammes [53]

D. Tissus conjonctif

Langevin a également travaillé sur l'hypothèse des méridiens. Elle formule l'hypothèse que les méridiens et les points d'acupuncture peuvent être vu comme une représentation du réseau formé par le tissu conjonctif interstitiel. Cette hypothèse est appuyée par des images échographiques montrant les plans de clivages du tissu conjonctif aux points d'acupuncture chez des sujets sains, par exemple au point VB32, mais non visible sur un point de contrôle situé à 3cm sur le muscle vaste latéral. (voir fig 5)

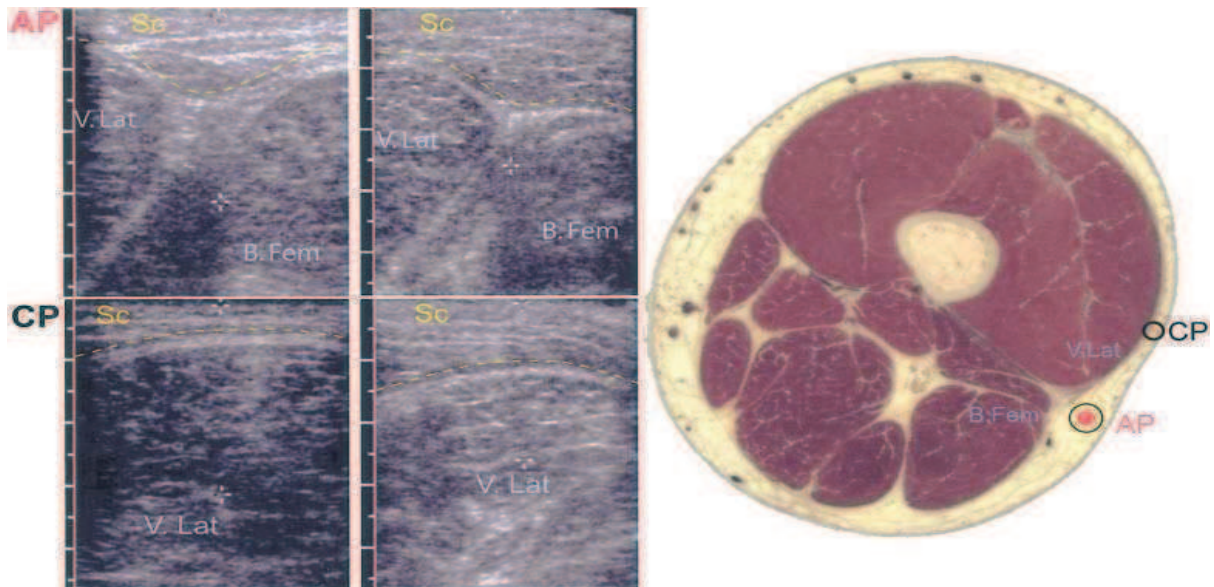


Figure 20 : image échographique d'un point d'acupuncture (AP) et d'un point contrôle (CP) et localisation sur une coupe de la cuisse au niveau du VB32 entre le Vaste latéral et le Biceps fémoral

Pour confirmer cette hypothèse, Langevin et coll. ont étudié les points d'acupuncture sur des sections anatomiques du bras humain en post mortem. Ils ont trouvé une correspondance de 80% entre le point d'acupuncture et l'emplacement des plans de clivage des tissus conjonctifs intermusculaires ou intramusculaires. [54]

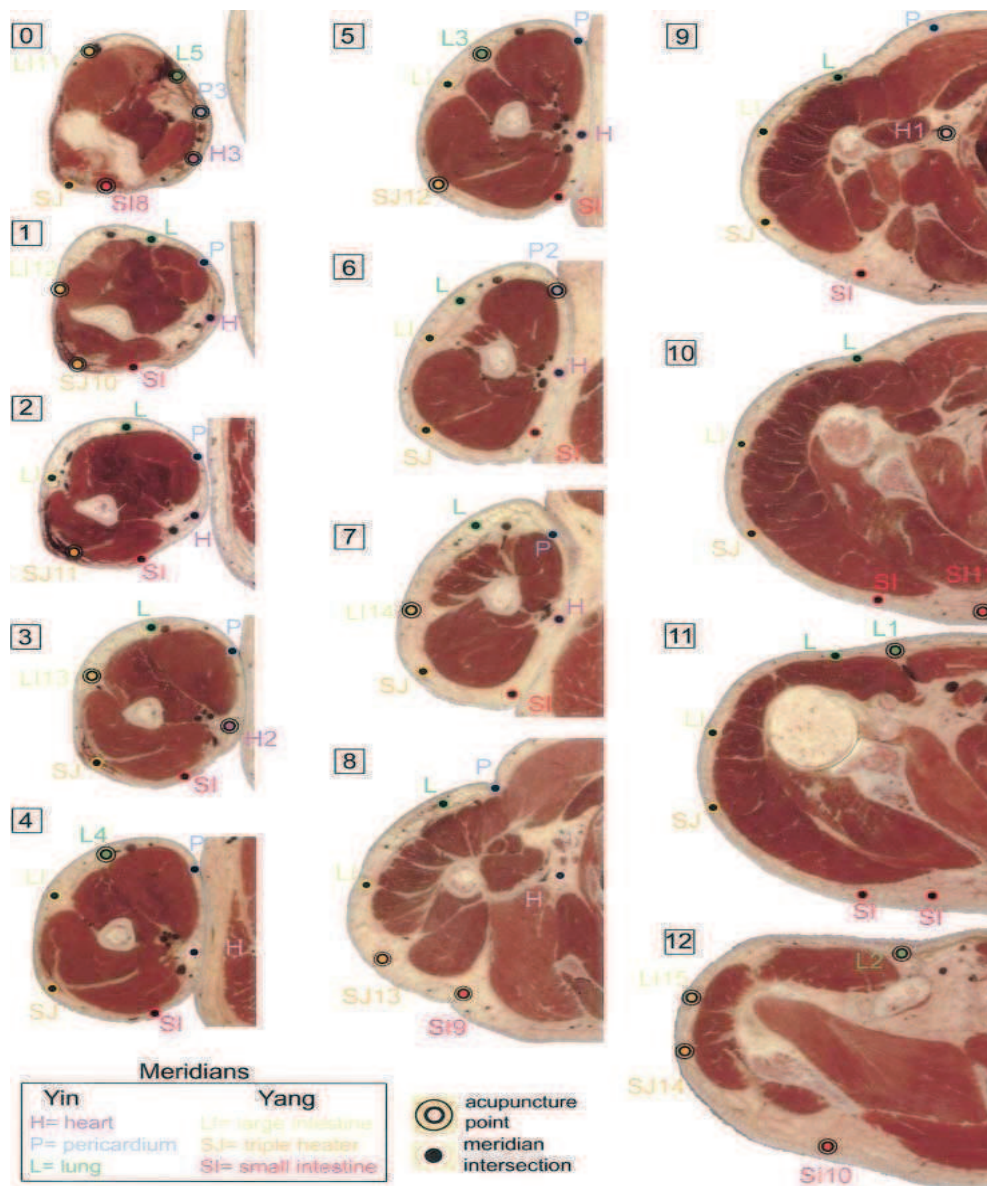


Figure 21 : localisation des points d'acupuncture et des méridiens sur une série de coupes anatomiques du bras humain séparée d'un cun chacune, entre l'olécrane(0) et l'épaule(12).

Ainsi pour Langevin l'acupuncture n'a d'effet que par la recherche du De Qi. La rotation unidirectionnelle de l'aiguille entraîne un signal mécanique qui se propage à distance comme une vague de contraction du tissu conjonctif le long des plans de clivages, par l'intermédiaire de la polymérisation de l'actine des fibroblastes.

Dans une autre étude Langevin et coll. [55] se sont intéressés à la conductance des méridiens, proposant comme théorie une meilleure conductance des méridiens par rapport aux zones cutanées « non méridien ». Ils ont, pour valider cette théorie, utilisé quatre électrodes en ligne qu'ils ont testé sur le méridien du Maître Cœur (sur l'avant bras) et sur le méridien de la Rate (face interne de la jambe) et à 2cm en dehors de ces méridiens. Ils obtiennent effectivement une meilleure conductance au niveau du méridien du Maître Cœur mais pas au niveau du méridien de la Rate par rapport à leur témoin respectif. Ils expliquent que les électrodes n'étaient peut être pas assez profondes pour le méridien de la Rate. Cette étude est intéressante et mériterait d'être étendue à tous les méridiens ainsi qu'à différents niveaux afin de réellement pouvoir tirer des conclusions.

V. EFFETS NEUROLOGIQUES DE L'ACUPUNCTURE

A. Voie afférente du système nerveux central, périphérique et système nerveux autonome.

En 1973 Sato montrait déjà que la stimulation d'un nerf afférent appartenant à différent segment médullaire excitait à la fois précocement le réflexe spinal et tardivement le réflexe supra-spinal par le rameau communicant blanc [56]. Il est véhiculé par les fibres A.

En 2002 Sato étudie la réponse réflexe autonome à l'électroacupuncture [57]. Il montre que sur des rats la stimulation de l'abdomen entraîne une inhibition de la mobilité gastrique empruntant les voies de la corde spinale. Cependant la stimulation au niveau du pied facilite la mobilité gastrique qui emprunte le trajet des nerfs sciatiques et fémoraux puis le nerf vagal via les voies supra-spinales. Puis il montre que la stimulation du pelvis entraîne une inhibition de la contractilité de la vessie, mais que la stimulation sur d'autres zones de l'abdomen ne fait rien. Aussi la section chirurgicale des nerfs pudendaux et nerfs pelviens entraînent l'inefficacité de l'acupuncture. L'auteur avait déjà montré que le pincement de la peau chez les rats entraînait une augmentation des sécrétions des catécholamines alors que l'effleurement de la peau entraînait une diminution de ces sécrétions [58].

B. Acupuncture et analgésie

Plusieurs études suggèrent que le mécanisme d'action de l'acupuncture passe par le système nerveux central. Pendant les années 70, l'occident s'est intéressé surtout aux effets antalgiques et analgésiques de l'acupuncture. En effet l'acupuncture avait été révélée via les interventions chirurgicales sous acupuncture en Chine. Des équipes de médecins (chirurgicale et anesthésique) et vétérinaires ont rapporté ces techniques. Cela a été la base de tous les premiers travaux sur l'acupuncture, ce qui explique la grande part des études expérimentales chez l'animal et chez l'homme en analgésie.

Wang en 2008 [59] fait le point, dans une revue de littérature, des études mettant en évidence le rôle du système nerveux dans l'efficacité de l'acupuncture. Il cite Pomeranz qui a fait une série d'études entre 1976 et 1987 qui permettent de conclure que l'électroacupuncture stimule les fibres afférentes A- δ et C des muscles, entraînant un signal qui est transmis au niveau de la moelle épinière, entraînant une sécrétion locale de dynorphine et enképhaline. Cette voie afférente remonte ensuite jusqu'aux hémisphères cérébraux, déclenchant une séquence d'excitation et d'inhibition de médiateur dans la moelle, tel que la sérotonine, la dopamine ou la norépinephrine, entraînant une inhibition pré et post synaptique et la suppression de la transmission de la douleur. Quand le signal atteint l'hypothalamus et la glande pituitaire, il entraîne la sécrétion de l'ACTH (Adreno Cortico Tropic Hormone) et d'endorphine.

Toujours d'après la revue de littérature de Wang [59], en 1973 une des premières études en Chine montrait l'efficacité de l'acupuncture sur les points E36 et GI4 versus la morphine sur des patients volontaires à qui l'on avait provoqué artificiellement une douleur aiguë. Les deux techniques étaient aussi efficaces pour stopper la douleur, mais l'acupuncture devenait inefficace si l'on injectait un produit anesthésique au niveau du point d'acupuncture avant la séance. Aussi la douleur était d'autant mieux contrôlée qu'il y avait plus de points poncturés. L'acupuncture avait par contre été inefficace chez les 13 patients paraplégiques de l'étude. Ce qui a permis de conclure la probable implication du système nerveux pour expliquer le mécanisme d'action de l'acupuncture.

Une autre étude en 1973 a consisté à faire une séance d'acupuncture à visé analgésique sur des lapins, puis à prélever leur liquide céphalo-rachidien (LCR) et à l'injecter au niveau d'un ventricule latéral cérébral d'un autre lapin, n'ayant pas eu d'acupuncture. Alors le lapin récepteur a également une diminution de sa douleur. L'expérience renouvelée avec du LRC de lapin, n'ayant pas eu de séance d'acupuncture, n'entraîne pas de diminution de douleur chez le lapin récepteur. Il existe donc une substance antalgique dans le LCR des lapins ayant bénéficié de séances d'acupuncture.[59]

En 1976 Pomeranz [60], puis Mayer en 1977 [61] démontrent que les effets de l'électroacupuncture sont annulés par une injection de Naloxone® démontrant que l'organisme sécrète de opioïdes endogènes [59]. En fait l'effet de l'acupuncture n'est que partiellement inhibé par la Naloxone®, suggérant ainsi d'autres voies d'action.

Plusieurs études ont démontré la sécrétion de différents peptides à la suite d'électroacupuncture, qui diffèrent selon la fréquence de stimulation utilisée. L'électroacupuncture à basse fréquence (2Hz) favoriserait la sécrétion d'enképhaline et de β -endorphine et active les récepteurs Mu et Delta, alors que la stimulation à haute fréquence (100Hz) induirait la sécrétion de dynorphine et active les récepteurs Kappa, et la stimulation à 15Hz entraîne une activation des trois récepteurs. [62], [63], [64]. L'électroacupuncture à basse (2Hz) et haute (100Hz), chacune pendant 3 secondes, entraîne donc une sécrétion endogène d'enképhaline, β -endorphine, endomorphine, dynorphine et sérotonine, ayant une action synergique entraînant un effet antalgique puissant.[65].

Toutes ces études permettent donc de valider l'efficacité de l'électroacupuncture dans l'analgésie. Cependant, peu d'entre elles comparent l'électroacupuncture et l'acupuncture manuelle. En 1992, Wang [66] compare l'électroacupuncture à l'acupuncture manuelle et au TENS (Transcutaneous Electric Nerve Stimulation). Ces résultats indiquent une efficacité moindre de l'acupuncture manuelle pour une efficacité équivalente entre le TENS et l'électroacupuncture. L'utilisation de l'électroacupuncture permet par contre une meilleure reproductibilité des études.

En 1995 Andersson publie une revue de littérature expliquant les fonctionnements de l'acupuncture [67]. Sa première hypothèse est que l'acupuncture déclenche artificiellement des mécanismes biologiques naturels. Il explique que l'insertion d'une aiguille entraîne une activation des fibres myélinisées A- δ . Ces fibres sont habituellement naturellement stimulées lors de la contraction forte des muscles striés. Dès lors on peut imaginer que l'acupuncture entraîne des effets similaires à ceux entraînés par un effort physique important.

C. Acupuncture et système nerveux autonome

L'acupuncture entraîne une diminution de la tension artérielle chez des rats anesthésiés normo-tendus, ainsi que chez des rats hypertendus, et des patients en bonne santé.

Piquemal en 2007 [68] montre que l'insertion de trois aiguilles d'acupuncture entraîne une amélioration de la régulation du système nerveux végétatif. L'insertion se fait au niveau des points dit « shu antique » et « shu du dos » en réalisant un tripôle électrique. Il utilise la mesure de l'intervalle RR à l'électrocardiogramme qui reflète l'activité adaptative des tonus ortho et parasympathiques.

Kagitani [69] montre que l'acupuncture empreinte le trajet des nerfs cutanés et musculaires. Aussi il met en évidence que selon les fibres A- δ ou C utilisées, les actions sont soit sur les récepteurs somato-moteurs soit sur les viscères. Enfin il montre que l'acupuncture manuelle n'excite qu'une simple fibre.

Sakatani [70] en 2010, montre que l'acupuncture du point GI4 entraîne une diminution de la fréquence cardiaque, révélant une augmentation de l'activité du parasympathique. Et dans le même temps il met en évidence une modification du signal à l'IRM du cortex préfrontal.

D. Imagerie neurologique

L'imagerie par résonance magnétique est utilisée, en recherche sur l'acupuncture, depuis 1992 ainsi que dans une moindre mesure la tomographie par émission de positon (TEP ou PET en anglais). Ces techniques ont bouleversé l'imagerie médicale et ont permis d'objectiver des effets immédiats d'une stimulation d'un point d'acupuncture.

1. IRM

L'IRM fonctionnelle est fondée sur l'observation en temps réel des variations de l'oxygène du sang. Les contrastes obtenus sur la base de ces propriétés ont été baptisés « BLOD » (Blood Oxygen Level Dependent). Marqueur indirect

En 1998, Cho fut l'un des premiers à établir une correspondance entre l'activation des lobes occipitaux et la stimulation des points d'acupuncture, spécifiques de la vision [71]. Les premiers travaux montraient que la poncture des points V67, V66, V65 et V60 (points sur le pied) illuminaient les mêmes zones du cerveau qu'une stimulation lumineuse visuelle. Par contraste, il n'y a pas d'activation des aires visuelles lors de la stimulation de non point d'acupuncture (entre 2 et 5 cm en dedans de V67).

Plusieurs études ont repris ces travaux dans les années suivantes [72], et nombre d'entre elles ont confirmé ces résultats. Cependant dans le même temps, d'autres travaux n'ont pas pu obtenir les mêmes résultats. En effet plusieurs facteurs peuvent influencer les résultats, tels que la recherche ou non du De Qi, le niveau d'attention du sujet, les mouvements oculaires, etc....

En 2005 Yan recherche l'action des points d'acupuncture sur le cerveau grâce à l'IRMf [73]. Il met en évidence que les zones activées ou désactivées sont différentes selon les points d'acupuncture et qu'elles sont également différentes des points « sham ».

Fang en 2008 [74] teste 3 points d'acupuncture sur le dessus du pied à l'IRM (F2, F3, E44). L'acupuncture, produit pour tous les points, une forte désactivation du système limbique, paralimbique et néocortex, ainsi que des points de désactivations disséminés dans le cortex préfrontal, le lobe temporal, le cortex médial postérieur, le cortex sensitivomoteur, le thalamus et l'insula. Ils estiment que l'implication de ces structures explique les effets de l'acupuncture antalgique, relaxant, déstressant, mais aussi ces circuits jouent un rôle important dans la régulation et l'intégration des émotions, de la mémoire, des systèmes autonomes, endocrine, immunitaires et sensitivomoteurs.

Asghar en 2009 [75] montre que la poncture avec recherche du De Qi de GI4 entraîne une diminution de signal à l'IRMf au niveau du système limbique, des structures sous corticales et du cervelet. Par contre une stimulation douloureuse de ce point entraîne un

mélange d'activations et de désactivations de ces structures. Le De Qi a donc une empreinte neurologique propre différente d'une sensation douloureuse. Les structures concernées sont habituellement impliquées dans les mécanismes de la douleur et leur désactivation par l'acupuncture pourrait expliquer les effets analgésiques de l'acupuncture.

D'autres auteurs ont confirmé ces résultats de désactivations des systèmes limbique, paralimbique, et néocortex [76], [77]. Cho en 2010 met en évidence la différence entre la stimulation des points par acupressure et acupuncture. Outre le fait que les zones sont différentes selon les points testés, il apparaît que l'acupuncture active le système limbique alors qu'il n'est pas activé lors de l'acupressure des mêmes points [78].

En 2009 Hui a également recherché les structures impliquées dans l'acupuncture [79]. Outre le fait de mettre en évidence les mêmes structures qui sont désactivées, leur étude a également mis en avant le fait que l'acupuncture stimulait des parties du cerveau appelées le « réseau en mode par défaut ». Il s'agit d'un réseau de régions du cerveau, qui ne sont actives que lorsque l'individu n'est pas axé sur le monde extérieur, et que le cerveau est en mode « repos éveillé ». Ces régions sont également activées quand l'individu est en relaxation profonde ou en état d'hypnose. Cette étude a également mis en évidence que l'acupuncture entraînait une désactivation des régions qu'on ne pouvait induire par simple stimulation tactile.

En conclusion, l'IRMf a permis de mettre en évidence la stimulation quasi permanente du système limbique. Aussi il apparaît qu'elle met en jeu des zones du cerveau en mode par défaut. L'IRMf n'est qu'un témoin indirect de la fonction cérébrale et de nombreuses variables peuvent modifier les paramètres. Cependant la spécificité du point d'acupuncture à l'IRMf est encore à l'état de la recherche et nécessite des protocoles standardisés pour en limiter les variables.

2. PET-scan

Les études ayant analysé l'acupuncture au PET-scan s'accordent également pour dire que certaines zones du cerveau sont activées alors que d'autres sont désactivées. Ces zones sont non seulement spécifiques de l'acupuncture, mais dépendent aussi des points choisis. Park vient de publier une étude où il observe la consommation de glucose du cerveau par le PET-scan [80]. Il met en évidence après stimulation de F3 et E44 (points du pied) une

augmentation du métabolisme du glucose dans les régions de l'insula gauche, du thalamus en bilatéral, de la région frontale supérieure du lobe frontal droit, et de la région inférieure du lobe frontal gauche. Après acupuncture, il y a diminution du métabolisme du glucose dans la cingula et le parahippocampe.

3. EEG

En 2006, Chen [81] compare à l'EEG (Electro Encéphalogramme) le point GI4 à un point de contrôle, la stimulation à haute fréquence versus à basse fréquence. Aussi il recherche si l'acupuncture à une onde spécifique à l'EEG, et si l'acupuncture stimule une zone préférentielle du cerveau. Ils ont mis en évidence la diminution des ondes thêtas avec la stimulation à haute fréquence (100Hz) de GI4 mais pas du point placebo, majoritairement au niveau de la zone frontale du cerveau, et la zone frontale de l'hémisphère droit controlatéral (système limbique et cingulum), cette variation s'efface lors de l'arrêt de la stimulation. A basse fréquence (2Hz) les ondes thêtas sont augmentées aussi bien avec GI4 que le point placebo.

E. Organisation métamérique

Une des théories du mécanisme d'action de l'acupuncture est une action, via les métamères. Le métamère est organisé autour d'un segment de moelle épinière, lui-même défini par l'émergence des racines ventrales et dorsales s'unissant pour constituer, de chaque côté le nerf spinal du système nerveux sympathique. Toutes les structures anatomiques qui dépendent de ce segment spinal forment le métamère. Il comporte donc un dermatome (zone de la peau innervée par le même nerf sensitif), le myotome (muscle innervé par le même nerf moteur et la même boucle d'arc réflexe), le sclérotome (os et articulation), l'angiotome (vaisseaux), le viscérotome (viscères). Les viscères répondent moins bien à cette segmentation à cause du système nerveux parasymphatique, qui a une organisation transmétamérique.

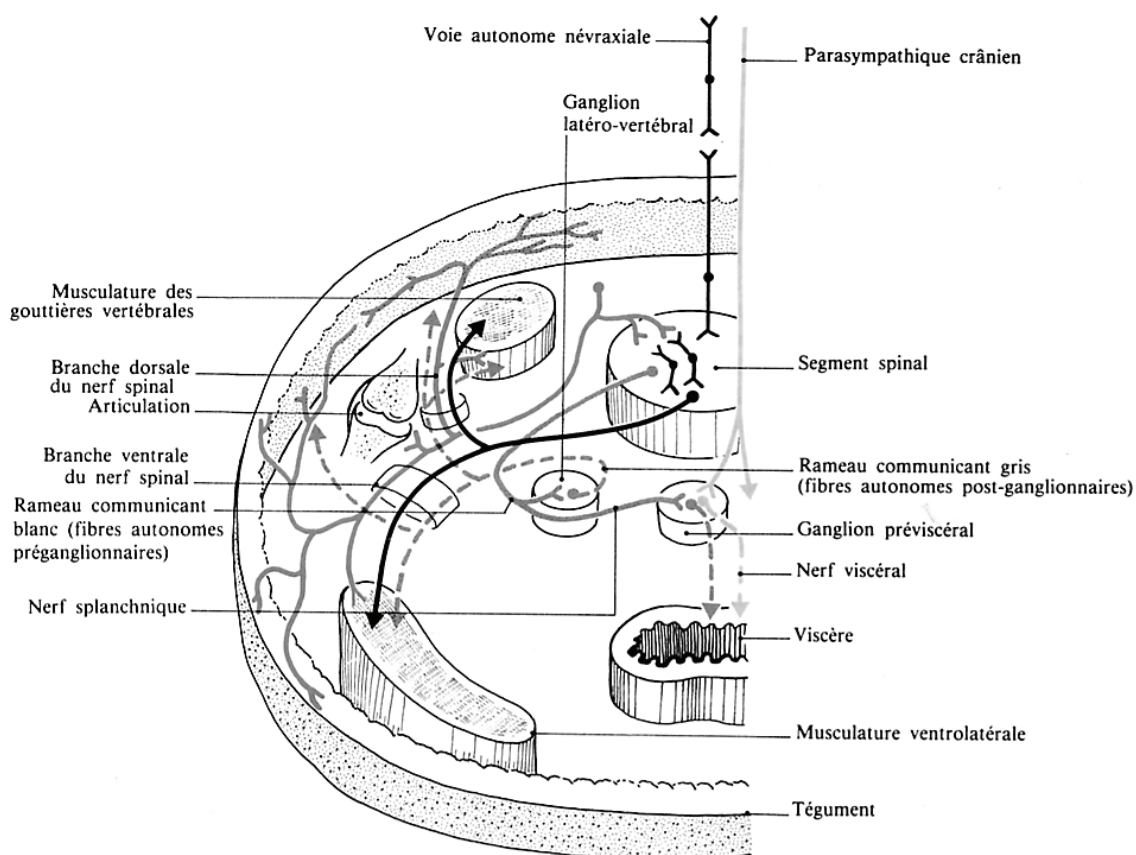


Figure 22 : coupe du métamère selon Jean Bossy

La théorie des métamères permet de comprendre que l'utilisation des points d'acupuncture au niveau de la peau a des effets sur les organes dépendant du même métamère.

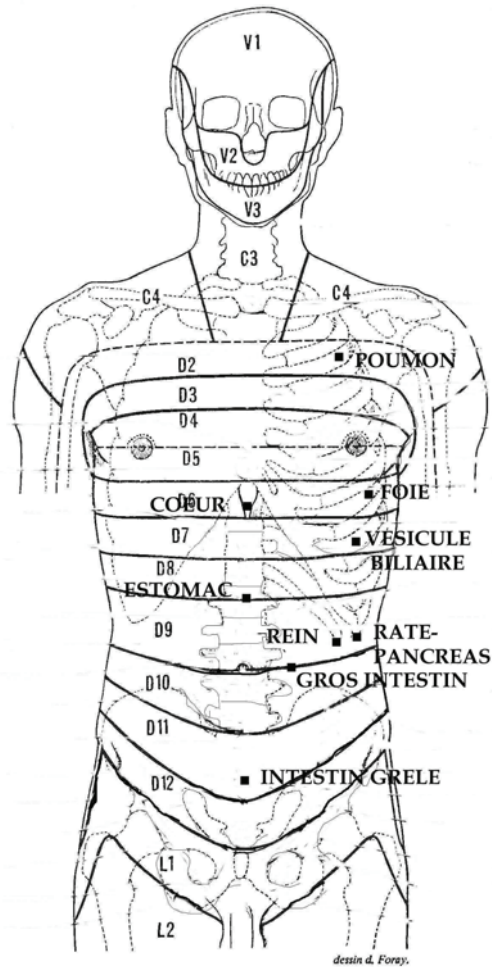


Figure 23 : point "Mu" et métamère

Ce schéma indique les points « *Mu* », qui sont considérés comme les points régulateurs des organes correspondants. Il montre bien la relation métamérique entre l'organe désigné et la localisation sur le corps.

Une autre façon d'utiliser l'organisation métamérique est illustrée par Bossy, comme un arrangement transversal de la pénétration des fibres radiculaires dans la moelle épinière. Cette organisation montre la répartition possible des méridiens, dans la substance gélatineuse de la corne dorsale de la moelle épinière.

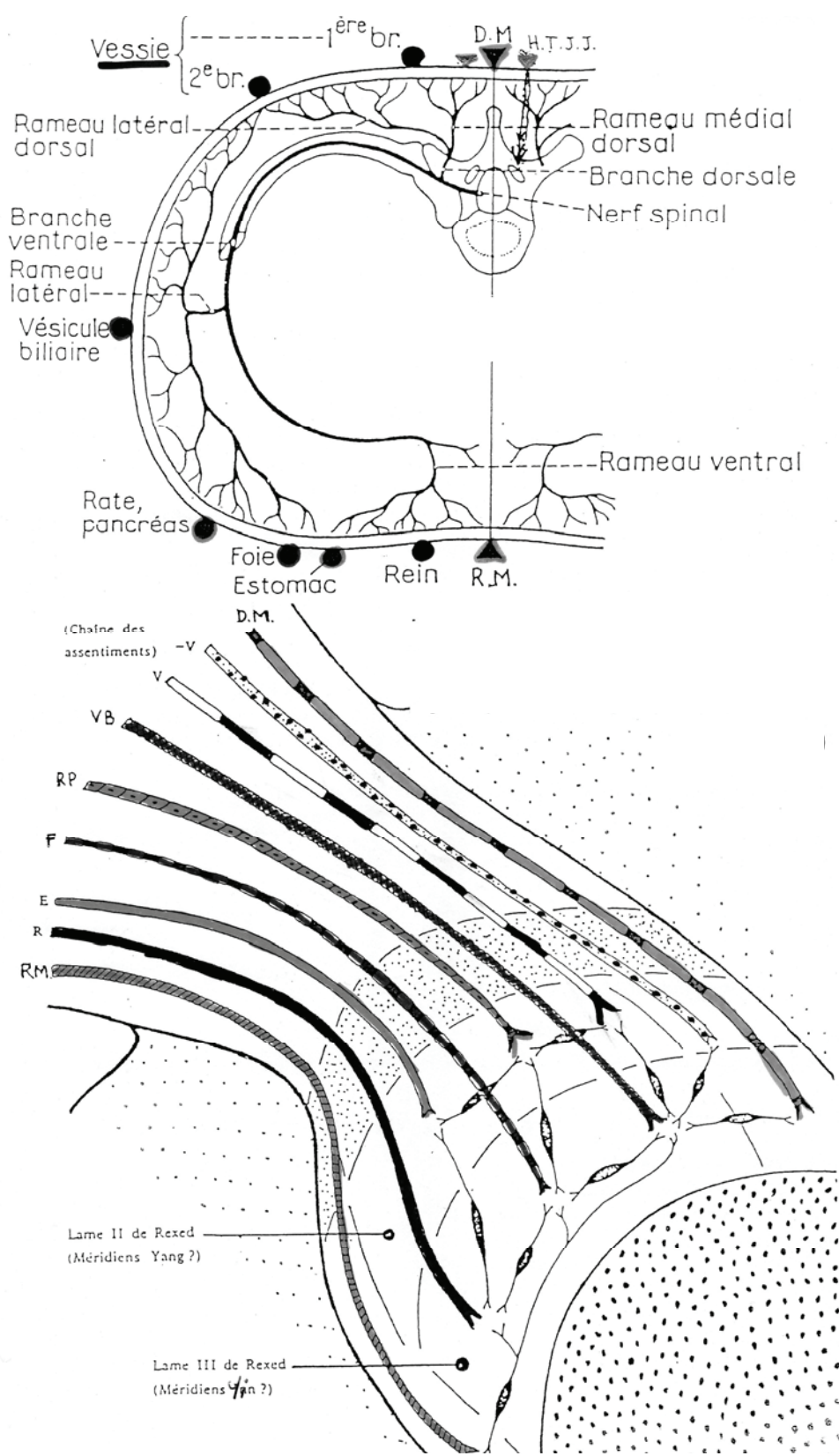


Figure 24 : Répartition des branches d'un nerf thoracique sur une coupe horizontale semi-schématique (Bossy 1970)

F. Immunologie

Différentes études ont montré les effets de l'acupuncture au niveau de l'immunité. Kim dans une revue de littérature fait le point des dernières découvertes [82].

Le traitement par électroacupuncture augmente l'activité des lymphocytes NK : L'électroacupuncture entraîne l'expression de la protéine Tyrosine Kinase, laquelle active l'activité des lymphocytes NK (Natural Killer), à travers l'induction de complexe CD94/NKG2C. En même temps l'électroacupuncture entraîne l'inhibition de l'expression de l'ARNm de la protéine Tyrosine phosphatase-1 elle-même inhibitrice de l'activité du lymphocyte NK. Aussi l'électroacupuncture augmente l'expression du gène de la molécule d'adhésion des cellules vasculaires-1, laquelle joue un rôle important dans l'accrochage des lymphocytes NK aux cellules cibles, par l'augmentation des taux d'INF- γ et par la sécrétion de β -endorphine. [82]

L'électroacupuncture entraîne une modulation de la balance entre les lymphocytes Th1 et Th2 (T Helper Cells). Plusieurs maladies seraient liées à un déséquilibre de cette balance, telles que les maladies autoimmunes [83] ou les problèmes d'allergie [84]. Plusieurs études ont montrés une amélioration de l'état de santé des patients bénéficiant d'acupuncture dans des pathologies telles que l'asthme [85], l'urticaire chronique ou la rhinite allergique [82]. L'amélioration de ce type de pathologie peut être expliquée par une diminution des Th2 avec augmentation simultanée des Th1. Une étude démontre sur des souris qu'une électrostimulation du E36 réduit de façon significative les taux sanguin d'IgE, et supprime la sécrétion des cytokines telle que l'interleukine-4 [86].

Nous avons également démontré plus haut les effets de l'électroacupuncture sur les neurotransmetteurs ainsi que sur l'hypothalamus qui ont le sait sont en étroite relation avec le système immunitaire [82].

G. Conclusion

Au regard de cette recherche sur l'action de l'aiguille d'acupuncture, nous pouvons résumer son action. Chaque point agit sur quatre niveaux chaque fois par le mécanisme neuronal et humoral :

- Action locale : via l'action réflexe directe et la libération locale de l'histamine.
- Action segmentaire : au niveau du métamère concerné dans le segment de la moelle épinière et par la libération des endorphines
- Action général : la stimulation des centres spécifiques du SNC et la libération des enképhalines, spécifiquement dans une structure cérébrale précise, en fonction d'un point stimulé (les points « homéostatiques »)
- Action selon le trajet du méridien d'acupuncture

De plus à chaque niveau la stimulation du point entraîne quatre effets :

- Antalgique.
- Antispasmodique : décontraction musculaire (muscles striés ; muscles lisses (y compris ceux dans les organes et dans les parois de vaisseaux sanguins) ; muscles du myocarde)
- Stimulation d'irrigation sanguine
- Normalisation de la sensibilité de récepteurs (transformation de l'hypersensibilité de récepteurs aussi bien que de leur hyposensibilité)

LES FECONDATIONS IN VITRO ET L'ACUPUNCTURE

L'acupuncture est couramment utilisée en gynécologie et obstétrique pour traiter des troubles tels que les dysménorrhées, les nausées et vomissements gravidiques du premier trimestre, les lombalgies de la femme enceinte, les versions fœtales, ou l'aide à l'accouchement...[87], [88]. Récemment de nouvelles études ont prouvé l'intérêt de l'acupuncture dans la prise en charge de l'infertilité et ont commencé à expliquer ses mécanismes d'action.

Dans le long parcours de procréation médicale assistée, 29% des couples ont recours à une médecine complémentaire, parmi eux 22% ont recours à l'acupuncture, 17% à la phytothérapie, 5% à une médecine manuelle (chiropraxie, ostéopathie, massages), et 1% à la méditation [89]. Aussi il a été montré que l'acupuncture avait un impact positif sur l'anxiété, le vécu de l'infertilité et les traitements [90].

I. FERTILITE ET ACUPUNCTURE

A. A. Modification de la GnRH

En 1992, Gerhard [91] montre que sur 45 patientes présentant des troubles de l'ovulation, l'auriculo-acupuncture est aussi efficace que le traitement hormonal sur le taux de grossesse. En 1997, Chen observe que l'électroacupuncture normalise l'axe hypothalamo-pituitaire ovarien par la diminution des sécrétions de GnRH et LH, l'augmentation de sécrétion d'Estradiol et de cortisone plasmatique, et l'augmentation de β -endorphine centrale chez des rates ovariectomisées [92].

B. Impédance vasculaire

Stener-Victorin a beaucoup travaillé sur le sujet de la fertilité et de l'acupuncture. En 1996 elle mesure chez 8 femmes l'impédance vasculaire des artères utérines chez des patientes infertiles traitées par GnRH, avant et après deux séances par semaine pendant 4

semaines d'électroacupuncture [93]. L'impédance vasculaire utérine est exprimée par l'index pulsatile, mesuré par une sonde ultrasonographique à écho-Doppler. Elle serait le témoin de la réceptivité de l'endomètre [94]. Il a été démontré qu'un index pulsatile, supérieur à 3.0 au niveau des artères utérines, était un facteur de prédiction négative de grossesse [95]. Les résultats de l'étude en montrent une diminution nette après les séances d'électroacupuncture, dont 6 femmes avec index inférieur à 2.6, qui reste stable au moins jusqu'à 10-14 jours plus tard [93].

C. OPK

En 2000, Stener-Victorin met en évidence que le traitement par électroacupuncture permettrait une meilleure ovulation chez les femmes au syndrome des ovaires polykystiques, résistantes au traitement par Clomifène®. Les femmes répondant bien au traitement par électroacupuncture (9 femmes sur 24, soit 38%) ont un désordre métabolique peu prononcé, un indice de masse corporel moins élevé, et un taux d'androgène moins élevé que les patientes n'ayant pas répondu. Malgré tout, celles n'ayant pas eu d'amélioration de leur ovulation ont vu leurs valeurs métaboliques se rapprocher de la normale après traitement, telles que la diminution de concentration de β -endorphine, la diminution du taux de testostérone, et la diminution du rapport LH/FSH. Les résultats de cette étude suggèrent de proposer l'acupuncture en complément des traitements classiques du syndrome des ovaires polykystiques, pour augmenter les chances d'ovulation et de normalisation de la fonction ovarienne [96].

Pour mieux comprendre le mécanisme d'action de l'électroacupuncture, Stener-Victorin l'a expérimenté sur des rates aux ovaires polykystiques induits (par une injection d'estradiol valerate) [97]. Les rates sont anesthésiées pour le groupe l'électroacupuncture ainsi que pour le groupe test. Ils n'ont pas pratiqué d'électroacupuncture placebo car les techniques placebos ne sont pas inertes et l'anesthésie lors du traitement permet de s'affranchir des conditions environnementales et émotionnelles liées au traitement ou non. Les points utilisés sont des points localisés sur le métamère correspondant aux ovaires. Cette étude montre que les séances répétées d'électroacupuncture entraînent une diminution de l'hyperactivité du nerf sympathique périphérique, révélé par la réduction des concentrations du NGF (nerve Growth Factor) dans les ovaires à un taux normal, contrairement au groupe contrôle. [97]

D. Axe hypothalamo-pituitaire ovarien

En 2002 Chang, [98] aux Etats-Unis cherche à comprendre le rôle de l'acupuncture dans le traitement de l'infertilité féminine. L'acupuncture selon lui joue un rôle au niveau de l'axe hypothalamo-pituitaire ovarien, via des effets régulateurs des taux de β -endorphines et de GnRH circulantes [92]. Elle régule également le système nerveux sympathique en diminuant son activité, entraînant une diminution des taux de norépinephrine, une diminution de la température cutanée, une diminution de la pression sanguine, une augmentation des seuils de tolérance de la douleur [99]. Elle améliore les conditions d'implantation comme l'a montré l'étude de Stener-Victorin en diminuant l'index de pulsatilité [93]. Enfin l'acupuncture a un effet notoire démontré sur le stress, et l'on sait que le stress est un facteur aggravant de l'infertilité, ainsi que les traitements mis en place qui aggravent le stress et la frustration [100]. Chang estime qu'il existe suffisamment de preuve pour introduire l'acupuncture en complément des traitements occidentaux dans la prise en charge de l'infertilité féminine, et encourage la recherche à continuer ses investigations [98].

E. Vascularisation

En 2003 Stener-Victorin met en évidence que l'électrostimulation a des effets variables sur le flux sanguin ovarien, ainsi que la tension artérielle, selon la fréquence et l'intensité de stimulation [101]. La section du nerf sympathique de l'ovaire entraîne une annulation de l'augmentation du flux sanguin ovarien obtenu par électroacupuncture à faible fréquence (2Hz), mais n'entraîne pas d'annulation de la diminution de ce flux obtenu par électroacupuncture à forte fréquence (80Hz). On peut donc en conclure que l'électroacupuncture à faible fréquence entraîne une augmentation du flux sanguin ovarien comme une réponse réflexe du nerf sympathique ovarien, alors que l'électroacupuncture à haute fréquence entraîne une diminution du flux sanguin ovarien comme une réponse passive liée à des changements systémiques de l'appareil circulatoire [101].

F. Prolactine et progestérone

Une étude préliminaire chinoise, en 2007, sur des rates, a montré que l'acupuncture augmentait les taux de prolactine, de progestérone, l'expression de l'ARNm des récepteurs de progestérone et de récepteur de prolactine, tout en étant associée à un meilleur taux de grossesse [102].

G. Action globale

Dans une récente méta-analyse Stener-Victorin décrypte les effets et les mécanismes de l'acupuncture sur l'appareil reproducteur pouvant expliquer l'action de l'acupuncture lors des fécondations in vitro [103]. Nous avons déjà décrit les différents modes d'action de l'acupuncture précédemment. La stimulation du système nerveux périphérique via les fibres A- δ et C [69], la sécrétion d'endorphines endogènes similaires à celles sécrétées lors de l'exercice physique [67], la sécrétion de neuropeptides (substance P, calcitonine) [104], le neuropeptide Y, et surtout la régulation de β -endorphine.[96] Elle résume l'action de l'acupuncture par ce schéma :

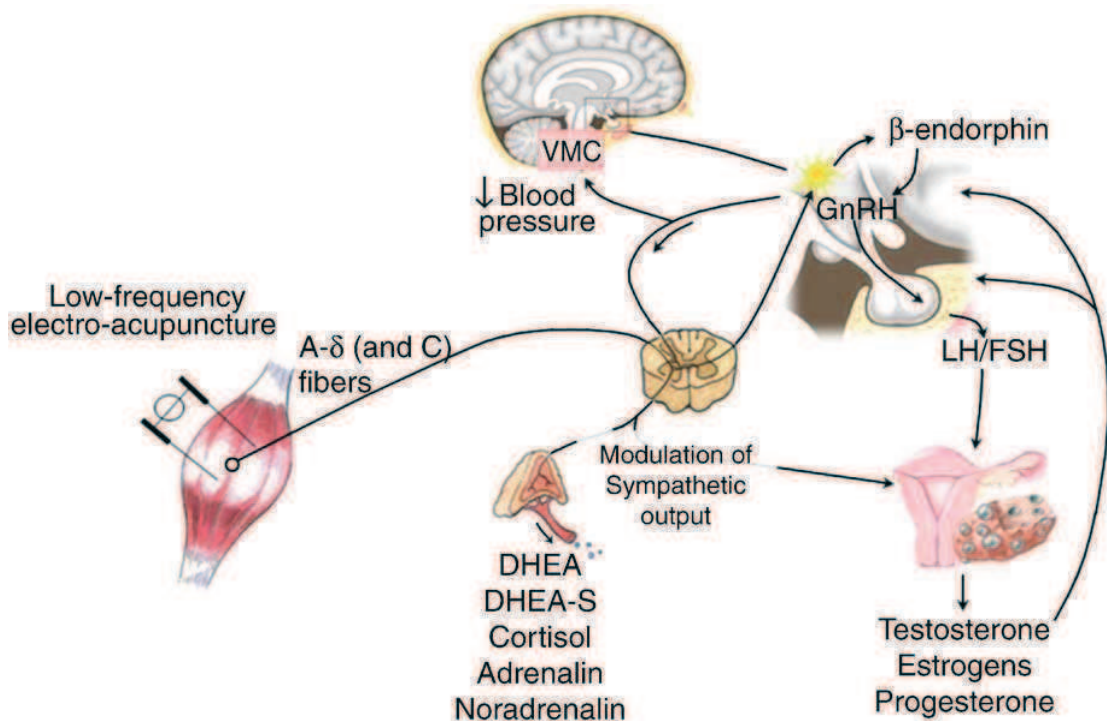


Figure 25 : Model hypothétique de l'action de l'électroacupuncture à faible fréquence.

L'électroacupuncture, sur des aiguilles insérées au niveau de la peau et des muscles, excite des ergo-récepteurs (sensibles aux phénomènes mécaniques), qui via les fibres afférentes A- δ et C au niveau de la moelle épinière entraînent une réponse réflexe. Les aiguilles sont placées au même niveau d'innervation que les ovaires et entraînent une diminution de l'activité sympathique ovarienne, qui entraîne une diminution de la sécrétion et du relargage des androgènes ovariens.

En parallèle, l'activité des plus gros systèmes de contrôle est modulée directement ou par la sécrétion d'opioïdes, en particulier la β -endorphine, ce qui entraîne un changement dans le fonctionnement de différents organes. Dans le cas du syndrome des ovaires polykystiques, l'activité sympathique et la production de β -endorphine est augmentée. L'électroacupuncture à faible fréquence diminue la libération centrale de β -endorphine, une importante diminution de l'activité sympathique, et l'amplitude et la fréquence du pic de LH, ainsi que la production ovarienne d'androgène [105].

En 2009, Ho réalise une étude à propos de l'électroacupuncture sur l'impédance du flux sanguin des artères utérines chez la femme infertile [106]. L'électroacupuncture est appliquée 2 fois par semaine les 2 semaines précédant le prélèvement d'ovocyte sur des points choisis selon les principes de la médecine traditionnelle chinoise parmi une liste de points préchoisis (F3, Rte6, E28, R6, R4). Sur 30 femmes ils montrent une diminution nette de l'impédance vasculaire mais sans amélioration du taux de grossesse. Or il a été montré qu'une moindre impédance de la circulation sanguine était corrélée à un meilleur taux d'implantation [94]. Cependant toutes les patientes du groupe acupuncture (30 sur 30) ont eu une réponse ovarienne et un prélèvement possible, alors que quatre patientes du groupe contrôle (4 sur 14) ont eu une ponction blanche. On notera que 2 points correspondent au protocole de Paulus et que le point E28 est à 1cm du point E29.

H. Stress et immunité

Nous avons vu que l'acupuncture avait des effets sur l'immunité cellulaire, ainsi que sur le stress. Une étude en 2001 de Gallinelli [107] a montré que le stress entraînait une diminution de la capacité d'adaptation du système immunitaire, et une augmentation de la quantité de cellules T circulantes dans le sang. Ces conditions sont défavorables à l'implantation d'embryon chez des femmes en fécondation in vitro. Ils ont démontré que les patientes, qui n'avaient pas eu d'implantation embryonnaire, avait un taux de lymphocytes T beaucoup plus élevé dans le sang, mais sous la forme non activée. Le rapport lymphocyte T-helper/T-suppresseur augmente en cas d'implantation. Aussi le taux d'implantation était plus élevé chez les patientes présentant une meilleure adaptation au stress. Aux vues des effets de l'acupuncture tant sur le système immunitaire que sur le stress, on peut déduire que l'acupuncture pourrait améliorer le taux d'implantation en jouant sur ces facteurs.

I. Connexine 43

En mars 2010 une étude a montré le lien entre la connexine 43 et les effets de l'acupuncture sur l'amélioration du taux d'implantation des blastocystes chez des rates [108]. Elle met en évidence que la quantité de connexine 43 est plus importante au niveau des points d'acupuncture que sur les non points d'acupuncture au niveau des « gap-junction » des kératinocytes. Leur expérience montre que l'acupuncture augmente significativement le taux d'implantation des blastocystes chez des rates, avec des troubles de l'implantation et a une tendance à augmenter les taux de grossesse inhibant l'action de la Mifepristone® (substance abortive). En 2007 un autre abstract montre également que l'acupuncture permet de contrecarrer l'effet de la Mifepristone® dans l'implantation des blastocystes chez des rates [109].

J. Cortisol et prolactine

Magarelli [110] a également mis en évidence une augmentation des taux de cortisol et de prolactine respectivement au 7ème et 5ème jour après une séance d'acupuncture chez des patientes suivies pour infertilité. De plus les patientes ayant bénéficié d'acupuncture ont un taux de grossesse significativement plus élevée que celles du groupe contrôle sans acupuncture, respectivement 51% et 37% ($p < 0.05$).

II. ACUPUNCTURE PENDANT LE TRANSFERT D'EMBRYON

A. Introduction et vue d'ensemble

Depuis 2002 avec la sortie de l'étude de Paulus, de nombreuses études sont venues compléter la recherche sur l'utilisation de l'acupuncture dans le cadre des fécondations in vitro. De nombreuses études ont été réalisées ensuite, amenant confortation et controverses. La méta-analyse de Manheimer en 2008 a établi que l'acupuncture apportait un bénéfice au moment du transfert.

1. Etude de Manheimer

Etude	Nb total	Protocole d'acupuncture	Groupe contrôle	Taux grossesse clinique	Odd ratio
Paulus 2002 ECR prospective	160	2 séances : une 25 min avant, une 25 min après TE (n=80)	Pas de traitement (N=80)	42.5%-26.3% P=0.03	1.62 (1.04-2.53)
Paulus 2003 ECR prospective contre placebo	200	2 séances : une 25 min avant, une 25 min après TE (n=100)	Piqure superficielle même points (n=100)	43.0%-37.0% P=0.39	1.16 (0.83-1.63)
Westergaard 2006 ER prospective	300	Groupe 1 : une séance 25 min avant, 25 min après TE (n=95) Groupe 2 : idem groupe 1+ une séance 2J après TE (n=91)	Pas de traitement (n=87)	39%-36%-26% P=0.038	1.67 (1.09-2.55)
Dieterle 2006 ECR prospective	225	2 séances : une immédiatement après TE et une 3 jours après (n=116)	Acu sur des points non indiqués (n=109)	33.6%-15.6% P<0.01	2.16 (1.30-3.58)
Smith 2006 ECR, simple aveugle	228	3 séances : au 9 ^{ème} J des stimulations, puis idem Paulus	Mêmes points aiguilles placebo	31%-23%	1.5
Benson 2006 ER prospective, simple aveugle	258	2 séances : idem Paulus 2 grp tests : ACU et Laser	3 groupes : Laser placebo Relaxation Pas de traitement	54.7%-47%- 46.2%-42%- 44% P=0.24	1.24 (0.84-1.85)
Domar 2007 ECR simple aveugle	83	2 séances idem Paulus	Pas de traitement	53.84%-52.94% p>0.05	

2. Etude incluse en plus par El-Touky :

Craig 2007 ER multicentrique, prospective	107	2 séances : idem Paulus	Pas de traitement	78.3%/52.1% P<0.01	0.65 (0.45-0.94)
---	-----	-------------------------	-------------------	-----------------------	---------------------

3. Etudes récentes apparues depuis :

So 2009 ER en double aveugle contre placebo	370	2 séances : idem Paulus	Aiguille placebo	55.1%-43.8% P=0.038	1.578 (1.047-2.378)
Moy 2010 ECR en double aveugle	160	2 séances : idem Paulus	Piqure en dehors des méridiens	45.3%-52.7% P=0.353	
Andersen 2010 ECR multicentrique prospective en double aveugle	635	2 séances selon la MTC	Aiguille placebo	27%-32%	

B. L'étude première : Paulus

Paulus a établi en 2002, un protocole d'encadrement de Fécondation In Vitro (FIV) dans un essai comparatif randomisé en Allemagne sur 160 femmes [5]. Les patientes incluses sont celles devant avoir un transfert d'embryon de bonne qualité (grade 1 ou 2). Elles sont randomisées par un programme informatique en deux groupes. Un groupe reçoit deux séances d'acupuncture de 25 minutes encadrant le transfert, la première juste avant et l'autre 25 minutes après, le groupe contrôle ne reçoit pas d'acupuncture mais reste également allongé 25 minutes. Les points utilisés sont le : MC6 (*Neiguan*), Rte8 (*Diji*), F3 (*Taichong*), DM20 (*Baihui*), E29 (*Guilai*) pour la première séance et E36 (*Zusanli*), Rte6 (*Sanyinjiao*), Rte10 (*Xuehai*), GI4 (*Hegu*) pour la deuxième. De plus 4 points d'auriculo-acupuncture sont ponctionnés pendant 25 minutes : Point 55 (*Shenmen*), point 58 (*Zhigong*), point 22 (*Neifenmi*), point 34 (*Naodian*), dont deux points sur l'oreille droite et deux autres sur l'oreille gauche. Une grossesse est obtenue dans 42,5% des cas dans le groupe acupuncture, contre 26,3% dans le groupe contrôle.

L'année suivante Paulus a recommencé son étude sur 200 patientes dont 100 recevait le même protocole et les 100 autres recevait une « fausse acupuncture » avec des aiguilles rétractables posées au niveau des mêmes points. Le taux de grossesse dans le groupe vrai acupuncture est de 43%, et dans le groupe fausse acupuncture de 37%. Il n'y a pas de différence statistique entre ces deux groupes. Paulus explique que la fausse acupuncture entraîne une stimulation des points effective, ce qui explique que le taux de grossesse soit tout de même supérieur aux taux habituels de réussite de FIV [111].

Puis Paulus a voulu comprendre comment l'acupuncture améliorerait le taux d'implantation. Il émet l'hypothèse que l'acupuncture diminue la contractilité utérine. Il visualise donc la motilité de l'endomètre utérin aux ultrasons, sur les patientes avant et après acupuncture selon le même protocole, et chez des patientes témoins. Il n'a pas trouvé de différence entre le groupe acupuncture et le groupe témoin [112].

C. Confirmation par Westergaard et Dieterle et autres essais

1. Westergaard

Westergaard et all. [113] sont les premiers en 2006, à avoir suivi ce protocole à la suite de Paulus. Leur étude a porté sur 300 patientes, randomisées en trois groupes de 100, l'un recevant de l'acupuncture selon le protocole de Paulus (ACU1), l'autre recevant de l'acupuncture le jour du transfert selon le protocole de Paulus et une autre séance deux jours plus tard (ACU2), et le troisième ne recevant pas d'acupuncture (contrôle). Les points de la séance à J2 après transfert sont DM20, RM3, E29, Rte10, Rte6, E36, F4. Les résultats montrent un taux de grossesse dans les groupes AC1, ACU2, et contrôle respectivement de 39%, 36% et 24%. Mais le taux de fausse couche était de 15%, 33% et 21%. Donc le taux de grossesse aboutie était meilleur pour le groupe ACU1, mais identique dans le groupe ACU2 et le groupe contrôle. Il semblerait donc qu'une deuxième séance d'acupuncture deux jours plus tard annulerait les effets positifs de la première séance, voire augmenterait le taux de fausse couche. Ceci est intéressant car même si cette étude n'est pas faite contre placebo on peut difficilement penser que l'acupuncture ait un effet placebo un jour et un effet anti-placebo deux jours plus tard. Par ailleurs les différences de taux de grossesses sont encore plus marquées lorsqu'ils sélectionnent les patientes de moins de 38 ans. Dans le groupe contrôle le taux de grossesse clinique est de 23% et dans le groupe ACU1 de 49%. Alors que pour les femmes de plus de 38 ans il n'y a pas de différence significative du taux de grossesse : 25% pour le groupe contrôle et 26% pour le groupe ACU1. Ce fait élimine une action placebo car il n'y a aucune raison pour que l'effet placebo soit plus important sur les femmes de moins de 38 ans et soit sans effets sur les patientes de plus de 38ans.

Une explication non proposée par les auteurs serait que l'acupuncture soutient des processus physiologiques, et comme les femmes sont plus fertiles avant 38 ans, l'acupuncture est plus efficace car le potentiel de grossesse est plus important.

Afin de comprendre ces résultats ils ont publié peu après un complément de leur étude [114]. Ils ont dosé chez les trois groupes de patientes le taux d'œstrogène, de progestérone et de protéine placentaire 14 (marqueur de réceptivité de l'endomètre à l'implantation [115]) dans le sang des patientes le jour de l'ovulation, le jour du transfert et 2 jours après le

transfert. Les chiffres ne montrent pas de réelle différence entre les trois groupes ce qui permet de conclure que l'effet de l'acupuncture n'est pas médiée par le système endocrinien [114]. Cependant on peut discuter de cet effet contre-positif de cette séance au regard de la médecine chinoise. En effet les points Rte6 et F3 sont des points contre indiqué dans la grossesse car ce sont des points dit abortifs, efficace pour le déclenchement en fin de grossesse, ils augmentent la vascularisation de l'utérus. Le jour du transfert ils sont utilisés dans le protocole de Paulus, leur effet est probablement antispasmodique et l'apport d'énergie au niveau de l'utérus est favorable à ce moment, cependant 2 jours plus tard alors que la nidation se met en place ces points ne sont plus les bienvenus.

2. Magarelli

Dans deux études rétrospectives [116], [117], Magarelli et all. ont exploré les effets de l'acupuncture dans les fécondations in vitro avec ce protocole. La première étude [116] visait à évaluer l'impact de l'acupuncture chez les patientes à « faible réponse aux FIV ». Leur résultat montrent que les patientes à faible réponse au FIV se rapproche des chances de grossesse des patientes à bon pronostic. Une augmentation significative des grossesses a été observée dans le groupe acupuncture (53% vs. 38%, $P < 0.01$).

La seconde étude visait à évaluer l'intérêt de l'acupuncture chez les patientes présentant un bon pronostic [117]. Les techniques utilisées étaient le protocole de Paulus en pré et post transfert [5], mais aussi le protocole de Stener-Victorin pour l'index pulsatile [93] ainsi que l'auriculo-acupuncture, utilisé seuls ou en combinaison. Ils ont noté une augmentation des grossesses dans le groupe acupuncture (51% vs. 36%, $P < 0.05$) et une diminution des fausses couches (8% vs. 20%, $P < 0.05$) dans le groupe acupuncture. On peut cependant reprocher à ces études des biais de sélection qui peuvent influencer sur les résultats.

3. Dieterle

Dieterle et all [118], dans une étude allemande, en 2006, ont étudié l'efficacité de l'acupuncture à la phase lutéale pour les patientes bénéficiant d'une fécondation in vitro avec ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection). Il s'agit d'une étude prospective randomisée contre placebo sur 225 patientes. Un premier groupe reçoit une séance d'acupuncture selon les principes de la médecine chinoise à la phase lutéale du cycle, et le deuxième groupe reçoit à la même phase de l'acupuncture placebo c'est-à-dire de l'acupuncture sur des points n'ayant à priori aucun effet sur la fécondité. Les deux groupes reçoivent une séance d'acupuncture

après le transfert de l'embryon et trois jours après. Les points utilisés dans le groupe « vraie acupuncture » le jour du transfert sont RM4, RM6, E29, MC6, Rte10, Rte8 Et les points 3 jours après le transfert sont GI4, Rte6, E36, R3, F3. Aussi des points d'oreille sont stimulés par l'application d'un remède médicinal chinois (graine de Caryophyllaceae). Ils sont laissés en place pendant 2 jours et pressés 2 fois par jour pendant 10 minutes : point 55 (*Shenmen*), point 58 (*Zigong*), point 22 (*Neifenmi*), point 33 (*Pizhixia*). Dans le groupe « fausse acupuncture » les points utilisés sont les mêmes le jour du transfert ainsi que 3 jours plus tard : Rte9, Rte12, VB31, VB32, VB34. Les points d'oreille utilisés sont le point 17 (*Shangzhi*), point 14 (*Fengsi*), point 8 (*Sisheng*), point 53 (*Jian*). Les résultats montrent un taux de grossesse de 33,6% dans le groupe acupuncture contre 15,6% dans le groupe fausse acupuncture et aussi une augmentation du taux de grossesse évolutive, 28,4% dans le groupe acupuncture, contre 13,8% dans le groupe fausse acupuncture.

4. Quintero

Trois microanalyses testent ce protocole. En 2004, Quintero publie son étude sur 17 patientes randomisées en groupe acupuncture et fausse acupuncture [119]. Il y a 70% de grossesse dans le groupe acupuncture contre 25% dans le groupe fausse acupuncture. Cependant les effectifs sont trop petits pour en tirer des conclusions.

5. Wang

En 2005 Wang [120] réalise une étude sur 64 patientes avec des points globalement similaires aux études précédentes mais il réalise une séance d'acupuncture dès le 5ème jour du cycle avant le transfert jusqu'à 2 semaines après le transfert à raison de 2 séances par semaines. Ces résultats ne montrent pas d'amélioration du taux de grossesse par rapport au groupe contrôle.

6. Udoff

Udoff en 2006 publie un rapport d'un court essai, randomisé en aveugle contre acupuncture placebo, sur 19 patientes, qui montre un effet très favorable (80% vs 11%) de l'acupuncture. De fait cette étude a une très faible puissance [121].

D. Doutes et attentes de Domar, Myers, Collins

1. Domar

Domar [122] critique ces études précédentes. Celle de Paulus [5] n'a pas été réalisée contre de l'acupuncture placebo. A propos de la deuxième étude de Paulus [111] contre placebo, il réfute le fait que les aiguilles rétractables puissent avoir un effet. Il critique les études de Magarelli [116], [117] car ce sont des études rétrospectives et non randomisées. Il met en avant l'étude de Wang qui ne montre pas d'efficacité. Il critique l'étude de Dieterle [118] mettant en avant que l'acupuncture placebo a peut-être des effets néfastes sur le groupe contrôle...Puis il s'étonne à propos de l'étude de Weestergaard [113] sur le fait que l'acupuncture puisse avoir un effet négatif quand il y a une deuxième séance. Domar conclut que l'effet positif de l'acupuncture sur les fécondations in vitro n'est qu'un effet placebo et qu'elle peut par contre avoir un effet nuisible.

Les questions que se posent Domar sont justifiées quand il s'agit d'évaluer l'efficacité de l'acupuncture dans son ensemble. Cependant, quand on analyse les études sans se demander si l'acupuncture est un traitement efficace mais simplement si le traitement proposé est un bon traitement, alors ces questions paraissent presque polémique. De la même façon lorsqu'un laboratoire teste son médicament il ne recherche pas s'il a un effet, car il le sait déjà, l'ayant testé en première phase. Il s'interroge sur la bonne posologie pour l'homme, la fréquence d'administration et les effets secondaires. Le fait qu'on puisse avoir des effets négatifs n'est-il pas un argument pour valider le fait que l'acupuncture a un effet réel, qui n'est pas seulement placebo ? Tout traitement a ses effets secondaires et ses posologies qu'il convient de respecter. Il est grand temps de reconnaître l'acupuncture comme un outil et de l'évaluer comme il se doit, non pas comme « est-ce que ça marche ou non ? » mais comme « quel est le meilleur protocole ? », « quelle est la bonne posologie ? ».

2. Myers

Myers commente également les études précitées en 2006 [123]. Il estime que les études de Westergaard et Dieterle sont de bonne qualité méthodologique et bien standardisée. Bien que ces deux articles apportent des explications sur le mécanisme d'action de l'acupuncture, il reste des questions en suspens. Il se demande si la différence de protocole utilisé entre les deux études a un impact ? L'auteur estime que les arguments de Westergaard contre un effet

placebo ne sont pas valides. Il estime qu'il est probable que l'effet placebo entraîne des changements endocriniens qui entraînent des conditions plus favorables de l'environnement utérin. Et qu'il est possible que cet effet change selon le moment entre le transfert et l'implantation. D'autre part un effet placebo âge dépendant n'est pas improbable si l'effet placebo est médié par des changements endocriniens.

Personnellement j'estime qu'il est facile d'attribuer les améliorations cliniques systématiquement à l'effet placebo. Il est évident qu'il peut être très puissant. On sait même qu'il a des effets biologiques. Peut-on dire que l'acupuncture n'en aurait pas ou seulement grâce à l'effet placebo ? Pourquoi mettre des aiguilles alors qu'il suffit de parler et de tenir la main aux patientes pour améliorer leur environnement endocrinien ?

Myers estime que d'autres études sont à attendre pour pouvoir conclure de l'efficacité ou non de l'acupuncture dans cette indication.

3. Collins

Collins en 2006, critique également les études de Westergaard et Dieterle, et considère que malgré quelques imperfections de méthodologies les études permettent tout de même de considérer les résultats comme satisfaisants. Cependant plus d'études doivent confirmer ces résultats [124].

E. Réplique d'Anderson

Anderson réplique aux articles ci-dessus dans une lettre à éditeur [125]. Il remarque que les critiques de Domar [122] et Myers [123] ne concernent que des questions méthodologiques et statistiques a propos des études de Dieterle [118], Westergaard [113] et Smith [126]. Pour Anderson la vraie limite de ces études est liée au protocole utilisé. Il reproche que les traitements administrés soient trop légers. En effet seul deux séances d'acupuncture lui paraissent insuffisantes alors que les traitements d'acupuncture sont plutôt préconisés à raison de 2 séances par semaines pendant plusieurs semaines ou mois. Il pense qu'un traitement plus fort permettrait peut-être de montrer plus de différence.

Aussi il reproche un protocole standard qui est contraire aux règles de médecine chinoise. Il soutient qu'il faudrait inclure un diagnostic de médecine traditionnelle chinoise et appliquer des points en fonction. Pour Anderson un protocole fixe est une perte de chance pour les patientes.

Enfin il critique même les points choisis dans le protocole qui ne lui paraissent pas les mieux adaptés, et assez éloignés des textes traditionnels. De même que le choix des points Rte6 et GI4 qui, comme nous l'avons déjà signalé, sont des points contre indiqué dans la grossesse, lui paraissent bien osé. Et il explique la diminution du taux de grossesse dans le groupe recevant une séance d'acupuncture 2 jours après le transfert dans l'étude de Westergaard [113] comme lié à la présence de ces 2 points.

Anderson avec cette lettre à l'éditeur soulève toute la question de la recherche en acupuncture qui se retrouve face au dilemme de faire des études le plus standard possible pour coller aux critères demandés pour avoir un haut degré de preuve, face au fait que le traitement est censé être adapté à chaque patient.

F. Nouvelles études : Smith, Domar et Benson

1. Smith

Smith en 2006 réalise une étude basée sur le protocole de Paulus, mais en ajoutant en plus des points d'acupuncture choisis en fonction des tableaux pathologiques des patients, randomisée, en aveugle, avec acupuncture vs fausse acupuncture (avec aiguilles rétractables), sur 228 patientes [126]. Les résultats montrent une grossesse dans 31% des cas dans le groupe acupuncture contre 23% dans le groupe témoin, et un meilleur taux de grossesse viable dans le groupe traité (28% vs. 18%). Cependant ils estiment ces taux non statistiquement significatifs. Ils estiment que l'acupuncture a un effet positif mais moins important que laisse penser Paulus et qu'il faudrait donc doubler l'effectif pour en démontrer l'efficacité. Cependant ils notent que les effets secondaires de l'acupuncture exprimés par les patientes étaient la relaxation, le calme, la paix, et plus d'énergie.

2. Benson

Benson en 2006, propose lui aussi d'évaluer ce protocole selon une étude en simple aveugle, sur 258 patientes randomisées sur 5 groupes [127]. Le premier groupe était le groupe

acupuncture classique, le second groupe recevait de l'acupuncture avec laser, le troisième groupe de l'acupuncture avec laser placebo, le quatrième groupe avait de la relaxation et le cinquième groupe n'avait rien. Les résultats montrent une augmentation non significative du taux de grossesse clinique dans le groupe acupuncture vrai par rapport au groupe sans traitement (54% vs 44%)

3. Domar

Domar réalise en 2006 sa propre étude contrôlée, prospective, randomisée, en simple aveugle (médecins), sur 83 patientes [128]. Les taux de grossesse sont comparables dans les deux groupes avec 53,84% de grossesse dans le groupe acupuncture contre 52,94% dans le groupe contrôle sans acupuncture. Les différences de son étude avec celle de Paulus sont que toutes les patientes sont incluses et non seulement celles qui ont un bon grade embryonnaire, tout le personnel de la clinique est en aveugle vis-à-vis du traitement par acupuncture ou non, toutes les patientes remplissent un questionnaire sur leur état psychologique et leur espoir de voir cette tentative aboutir. A noter que l'étude a été financée par les laboratoires Organon USA®, contrairement aux autres études qui sont autofinancées.

G. Méta-analyses de Manheimer et Cheong : amélioration significative

1. Manheimer

En 2008, Manheimer regroupe les résultats des études sus citées dans une méta-analyse. Il examine toutes les études mais n'en retient que 7 de bonne qualité méthodologique répondant aux critères reconnus par les pairs [129], dont l'étude de Benson [127], Dieterle [118], Domar [128], les deux études de Paulus [5] [111], Smith [126], et Westergaard [113]. Il estime au vu de ces études que le traitement par acupuncture apporte une amélioration significative du taux de grossesse clinique avec l'odd ratio de 1,65 (95% intervalle de confiance 1,27 à 2,14), une augmentation du taux de grossesse à terme avec l'odd ratio à 1,87 (IC 1,40 à 2,49), et augmentation du taux de naissance vivante avec l'odd ratio à 1,91 (IC 1,39 à 2,64). Cet odd ratio indique que le taux de grossesse est augmenté de 65% par rapport au groupe témoin. Aussi le nombre de patient à traiter est de 10, ce qui signifie qu'il faut faire de l'acupuncture à 10 patientes pour obtenir une grossesse supplémentaire.

Une analyse en sous groupe comprenant les 3 études où le taux de grossesse du groupe contrôle est élevé [127], [128], [111], ne met en évidence qu'une minime augmentation du taux de grossesse non significatif. Une explication possible avancée par Manheimer est que l'acupuncture permet d'optimiser les chances de grossesse, mais si le traitement est déjà optimal, elle n'apporte pas de plus value.

Manheimer estime sa méta-analyse de forte puissance car le nombre de publications est important et elles recrutent un grand nombre de patientes, aussi les protocoles de traitement sont assez homogènes, enfin le critère d'efficacité utilisé est un critère objectif et mesurable. Aussi les effets de l'acupuncture sont les mêmes si on les compare à de l'acupuncture placebo ou à un groupe sans traitement. De plus une comparaison indirecte de la proportion de grossesse dans chaque groupe, ne montre pas que les femmes dans les groupes fausse acupuncture sont plus enceintes que dans les groupes sans traitement. Aussi il indique que les études contre placebo sont importantes quand le critère d'évaluation est subjectif mais qu'il a été démontré [130] qu'il n'influencerait pas les résultats des études évaluant un critère objectif, tel que le taux de grossesse.

Les limites de sa méta-analyse sont multiples. Tout d'abord se pose le problème de l'hétérogénéité du taux basal de grossesse, qui peut s'expliquer par les diverses localisations géographiques des différentes études, entraînant donc des pratiques de traitements allopathiques variables, ainsi que l'hétérogénéité des groupes de patientes qui ne sont pas sélectionnées selon les mêmes critères selon les centres. Ensuite ils ne peuvent exclure que des études négatives n'aient pas été publiées donc ne puisse pas être analysées. Aussi ils relèvent le fait que les auteurs peuvent influencer positivement les résultats par l'espoir et la motivation qu'ils ont dans leur entreprise. Enfin ils regrettent que 3 études ne soient publiées que par le biais d'abstract ce qui limite leur interprétation.

Par ailleurs, aucun effet indésirable n'a été relevé lors des études sus cités. Aussi une étude en début de grossesse a montré que l'acupuncture n'entraînait pas d'effet indésirable notable, ni de risque pour la grossesse [131].

Enfin, le coût de l'acupuncture est négligeable comparé au coût d'un cycle de fécondation in vitro. Au regard qu'il faut traiter 10 femmes pour une grossesse supplémentaire le coût de l'acupuncture reste inférieur [129].

En conclusion Manheimer estime que l'acupuncture en association des traitements classiques de fécondation in vitro a un effet positif significatif, mais qu'il s'agit d'un résultat préliminaire. Il est nécessaire de conduire de nouvelles études randomisées pour améliorer les résultats et évaluer la relation entre le taux de base de grossesse et l'efficacité de l'ajout de l'acupuncture. Aussi les futures études devront adhérer au guide CONSORT (CONsolidated Standart Of Reporting Trial) [132], ainsi que s'appuyer sur le protocole de Paulus [5].

2. Cheong

Cheong [133] a fait également une méta-analyse en 2008 en collaboration avec « la cochrane database », et abouti aux mêmes conclusions que Manheimer et calcul un odd ratio de 1.86 (95% IC 1.29 à 2.77) pour l'augmentation du taux de grossesse par l'acupuncture cependant il précise que rien ne permet d'éliminer un effet placebo seul.

H. Nouveaux résultats et controverse

1. Craig

Fin 2007, un abstract non répertorié par Manheimer vient contrecarrer ses résultats. Craig réalise une étude prospective multicentrique sur 107 patientes, randomisées en groupe acupuncture selon Paulus plus RM6 avant et R3 après, et groupe témoin sans traitement [134]. Seule 94 patientes ont terminé l'étude. Il y a 36/46 patientes enceintes dans le groupe contrôle soit 78.3% contre 25/48 patientes soit 52,1% dans le groupe acupuncture. On peut s'étonner des chiffres très élevés dans le groupe contrôle qui sont tout à fait inhabituels vu le nombre patientes. Quel est le type de patientes ? Comment font-ils pour avoir un si bon taux de grossesse alors que la moyenne mondiale est de 25% ? Peut-on réellement améliorer un score pareil ?

2. El-Touky

En 2008 El-Touky fait également une grande méta-analyse [135]. Il analyse aussi bien les études concernant le temps de l'ovulation que celles concernant le temps du transfert d'embryon. Les études autour du transfert d'embryon diffèrent quelque peu de celle analysée par Manheimer, et concernent les deux études de Paulus [5],[111], Westergaard [113], Smith [126], Dieterle [118], Domar[128], Benson [127] et Craig [134]. L'introduction de l'analyse

de Craig entraîne inévitablement l'annulation des résultats positifs de l'acupuncture dans le calcul globale d'efficacité, ce qui est très bien illustré par leur tableau.

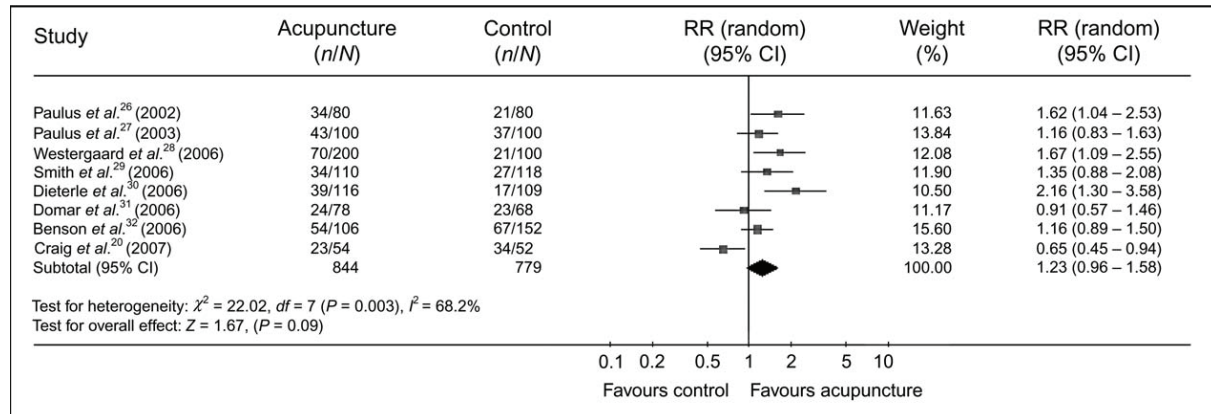


Figure 26 : Tableau récapitulatif des études en acupuncture au moment du transfert d'embryon [135]

Nous avons noté quelques erreurs dans cette méta-analyse. Une erreur de référence sur les études de Paulus où la référence renvoie à son étude sur la mobilité utérine [112] et non à celle contre placebo [111]. Aussi une affirmation que Benson n'utilise que l'auriculothérapie dans son étude [127] or il est vrai que Benson n'a pas du tout précisé quel protocole d'acupuncture était testé, aussi il y a 5 groupes dans l'étude de Benson et le tableau rassemble les chiffres en 2 groupes mélangeant les groupes acupuncture vrai et acupuncture laser.

A noter que nous avons retrouvé à la lecture de l'article de Domar [128], un taux de 53,84% pour le groupe acupuncture contre 52,94% dans le groupe contrôle, ce qui place donc le point de l'autre coté de la ligne médiane, et donc révèle une erreur dans la méta-analyse d'El-Touky.

Ce n'est d'ailleurs pas la seule erreur retrouvée, entre autre, une erreur de référence sur les études de Paulus où la référence renvoie à son étude sur la mobilité utérine [112] et non à celle contre placebo [111]. Aussi une affirmation que Benson n'utilise que l'auriculothérapie dans son étude [127] or il est vrai que Benson n'a pas du tout précisé quel protocole d'acupuncture était testé, aussi il y a 5 groupes dans l'étude de Benson et le tableau rassemble les chiffres en 2 groupes mélangeant les groupes acupuncture vrai et acupuncture laser.

On peut douter de l'impartialité d'El-Toukhy qui propose d'analyser en sous groupe les résultats de la méta-analyse en éliminant l'étude de Dieterle sous prétexte qu'elle pratique l'acupuncture au 9^{ème} jour du cycle. On ne voit pas pourquoi l'éliminer, à part qu'elle est la plus marquée au niveau de l'efficacité de l'acupuncture. Par contre, il ne propose pas d'évaluer en sous groupe, en éliminant l'étude de Craig [134], qui a des chiffres étonnants élevés à propos du groupe contrôle.

En conclusion El-Toukhy estime les études citées comme insuffisantes pour prouver l'efficacité de l'acupuncture dans l'augmentation du taux de grossesse.

I. Réhabilitation : Ng

Ng en 2008 [136] dans sa méta analyse sur les 5 études précédentes Paulus [5, 111], Dieterle [118], Smith [126] et Westergaard [113], considère que l'acupuncture augmente significativement le taux d'implantation avec un odd ratio (OR) de 1.42 (intervalle de confiance (IC) 1,17-1,72). En analysant plus finement il révèle que l'acupuncture administrée le jour du transfert augmente l'odd ratio de 1.83 (IC 1,40-2,39) mais que l'acupuncture administré le jour de la ponction ovocytaire n'augmente pas les chances de grossesse OR 1,07, 95% (IC 0,81-1,42). On remarquera que Ng n'a pas intégré Craig dans sa méta-analyse ce qui explique les scores favorables à l'acupuncture.

J. Le placebo plus fort que l'acupuncture : So

So, Ng et collaborateur en 2009, font une étude prospective randomisée en double aveugle entre acupuncture et acupuncture placebo [137]. Le groupe acupuncture reçoit le même protocole que celui décrit par Paulus, hors les points d'oreille, et le groupe placebo est testé avec des aiguilles de Streitberger sur les mêmes points d'acupuncture (aiguilles rétractables cf chapitre placebo). Les critères étudiés sont le taux de grossesse biologique, clinique, les fausses couches, et naissances, mais aussi l'indice de vascularisation de l'endomètre et subendométriale, le taux de cortisol avant et après transfert, l'anxiété. Les résultats montrent une augmentation significative du taux de grossesse biologique dans le groupe « fausse acupuncture » par rapport au groupe « vraie acupuncture » 55,5% vs 43,8% et aucune différence statistique de tous les autres paramètres entre les deux groupes. Cependant la vascularisation de l'endomètre et de la région subendométriale, les concentrations de

cortisol et le niveau d'anxiété sont abaissés entre le temps avant séances d'acupuncture et après de façon statistiquement significative ($p < 0.001$).

Le fait que l'acupuncture placebo comme la vraie acupuncture ait fait varier les valeurs objectives telles que la vascularisation ou le cortisol permet aux auteurs d'affirmer que l'acupuncture placebo avec l'utilisation des aiguilles de Streitberger n'est pas inerte. Afin d'éliminer le facteur repos sur la possible modification de ces taux ils ont dans un deuxième temps mesurer ces valeurs chez 27 patientes avant et après 25 minutes de repos allongé. Ils n'ont retrouvé aucun changement ni de la vascularisation ni des taux de cortisol.

So explique l'effet de l'acupuncture placebo par le fait que les aiguilles exercent tout de même une acupression et qu'il a été montré dans différentes études que l'acupression pouvait être efficace. Dans leur étude la sensation de De Qi a été retrouvée par les patientes recevant l'acupuncture placebo.

Il est dommage que cette étude n'ait pas inclus un troisième groupe sans traitement ainsi l'on aurait pu aisément mettre en évidence l'effet réel de l'acupuncture.

K. Dernières études : Moy et Andersen

1. Moy

Moy a publié en juin 2010 une étude contrôlée randomisée, en double aveugle indépendante des observateurs [138]. Il effectue sur 160 patientes en FIV ou ICSI répartie en groupe « vrai acupuncture » et « fausse acupuncture ». Dans cette étude la fausse acupuncture consiste à piquer des points proches de ceux du protocole mais non situés sur les méridiens d'acupuncture. La description de la localisation n'est pas plus précise. Le groupe vrai acupuncture reçoit le même protocole que celui décrit par Paulus. Leurs résultats montrent un taux plus important de grossesse dans le groupe fausse acupuncture mais sans différence statistique significative. Les taux de grossesses sont de 45,3% pour le groupe vrai acupuncture et de 52,7% pour le groupe fausse acupuncture. Les auteurs considèrent que le placebo n'est pas inactif.

Une explication possible est que les aiguilles étant placée non loin des vrai points d'acupuncture, il est possible qu'elles soient localisées sur le même métamère ou le même trajet nerveux, ce qui peut entraîner des effets similaires utilisant les mêmes circuits nerveux. Cependant la description de la localisation des faux points n'est pas précisée, on ne peut donc pas conclure.

2. Andersen

La dernière étude en date vient de sortir par Andersen [139]. Il s'agit d'une étude contrôlée, 635 patientes, randomisée en double aveugle. Les deux groupes reçoivent une séance selon les principes de la médecine chinoise, mais le groupe placebo reçoit est piqué avec des aiguilles placebo de Streitberger. Ce n'est donc pas le protocole de Paulus qui est testé. Les résultats montrent un taux de grossesse de 27% dans le groupe acupuncture vrai contre 32% dans le groupe acupuncture placebo. La différence n'est pas significative. Ces résultats suggèrent qu'il n'y a pas d'amélioration par l'acupuncture.

Ces deux dernières études ne trouvent pas de différences entre les groupes acupuncture vrai ou fausse. Cependant elles diffèrent par trois points. Tout d'abord Moy évalue le protocole de Paulus, alors qu'Andersen n'évalue pas de protocole mais laisse l'acupuncteur libre des points qu'il pique ce qui fait qu'on ne sait pas quels points ont été utilisés. Ensuite le placebo choisi est différent dans chaque étude mais il n'y a pas de différence statistique entre les groupes « vraie ou fausse acupuncture ». Enfin les taux de grossesses sont très différents entre les deux études, là où Moy a un taux de grossesse autour de 50%, Andersen n'a qu'un taux aux alentours de 30%. Il est regrettable de ne pas avoir de groupe contrôle sans traitement pour avoir la valeur de base de taux de grossesse des centres de FIV où se déroulent les études.

L. Conclusion

Il n'est pas évident de tirer des conclusions tranchées pour plusieurs raisons. Premièrement les effets positifs de l'acupuncture comparés à l'absence de traitement ne sont pas spectaculaires mais permanents. Ensuite les études contre placebo au lieu d'éclaircir les résultats les rendent encore plus flou avec parfois le placebo qui donne de meilleurs résultats que les groupes tests, nous en reparlerons plus loin. Enfin les critiques des études révèlent beaucoup de passion et parfois des analyses polémiques plus que scientifiques.

Notre avis est que l'acupuncture permet aux patientes d'être au meilleur de leurs possibilités pour le transfert d'embryon. L'acupuncture n'améliore pas la technique médicale mais elle permet à la patiente d'être la plus réceptrice possible. Elle optimise les conditions biologiques, physiques et psychologiques de la patiente. L'acupuncture ne permet pas à une femme stérile d'avoir un enfant par contre elle permet à la femme infertile d'augmenter sa capacité à concevoir. Aussi l'acupuncture minimise les effets secondaires des traitements de l'infertilité.

L'étude idéale pour valider ou invalider de façon définitive ce protocole dans les fécondations in vitro devrait être une étude prospective, randomisée en double aveugle, contre placebo. Le placebo qui mettrait tout le monde d'accord serait d'utiliser des aiguilles rétractables (très bon placebo validé pour les patients), mais sur des « non points » d'acupuncture, qui ne dépendraient pas des métamères correspondants aux points utilisés dans le protocole. Il faudrait trois groupes : acupuncture vrai, acupuncture placebo et groupe témoin, ainsi qu'un nombre de patientes suffisamment important. L'aveugle au niveau de l'équipe est réalisé, par le fait que l'admission dans un groupe ou l'autre n'est révélé qu'une fois la patiente installée et que toutes restent le même temps en salle. L'étude devra appliquer les règles STRICTA [140]. Ces conditions sont possibles et nécessitent que les médecins occidentaux acceptent de se lancer dans des études de grande envergure en acupuncture, et travaillent avec des médecins acupuncteurs dans leurs équipes. De plus ces études ne devraient pas être très coûteuses. Toutes les études précédentes ne sont que préliminaires, permettent de donner de bons espoirs et devraient motiver les médecins occidentaux. En attendant l'acupuncture peut être proposée, mais ne peut pas prétendre encore à l'être systématiquement.

III. ACUPUNCTURE, « SHAM » ACUPUNCTURE ET EFFET PLACEBO

L'étude randomisée, en double aveugle, contre placebo est considérée comme le gold standard des études pour déterminer l'efficacité d'un traitement et pour mettre en évidence l'effet placebo présent dans tout traitement. Un bon placebo doit être strictement identique que le traitement testé mais sans effet thérapeutique, pour un médicament il doit avoir, la même forme, la même taille, le même couleur, le même goût, mais ne doit pas contenir de principe actif. Trouver un bon placebo, quand le traitement à tester est lié à une intervention physique (psychothérapie, kinésithérapie, ostéopathie, chirurgie...) est plus compliqué. Plusieurs techniques de traitement placebo ont été proposées en acupuncture mais sont-elles satisfaisantes. Sont-elles de bon placebo pour le patient, et sont-elles bien inertes ?

A. L'acupuncture minimum

Il existe plusieurs techniques d'acupuncture placebo [141]. Une première est qualifiée de « minimal acupuncture » ou acupuncture minimum. Il s'agit de planter les aiguilles superficiellement sans recherche du De Qi sur les mêmes points que le groupe test. La plupart des études utilisant cette technique ne trouve pas de différence entre l'acupuncture minimum et la vraie acupuncture. Ce n'est pas très étonnant car cette technique d'acupuncture est couramment utilisée par nombre d'acupuncteur au quotidien et ils n'estiment pas faire de la « fausse acupuncture ».

Même, au Japon, il s'agit de la technique apprise à l'école d'acupuncture. En effet l'acupuncture japonaise utilise des aiguilles très fines piquées très superficiellement tout en douceur sans douleur et avec une manipulation très légère. Le patient ne sent même pas la poncture [142]. Aussi il a été montré que lors du traitement de la douleur chronique avec sensibilisation du système nerveux central et périphérique, la réponse acupuncture est augmentée. L'acupuncture superficielle est aussi efficace que l'acupuncture profonde [143]. Elle active probablement deux types de fibres tactiles C de la peau, en comparaison l'acupuncture profonde active toutes les fibres afférentes ($A\beta$, $A\delta$, et C). Aussi l'électroacupuncture comme la acupuncture superficielle active la structure limbique [141].

Plusieurs études sur la migraine, les lombalgies et l'arthrose du genou ont montré une activité équivalente ou légèrement inférieure de l'acupuncture minimum par rapport à l'acupuncture standard, elles sont bien résumées dans l'étude de Lund [144]. On voit très nettement que les deux techniques sont supérieures aux placebos médicamenteux, à l'absence de traitement, et même au traitement standard habituel.

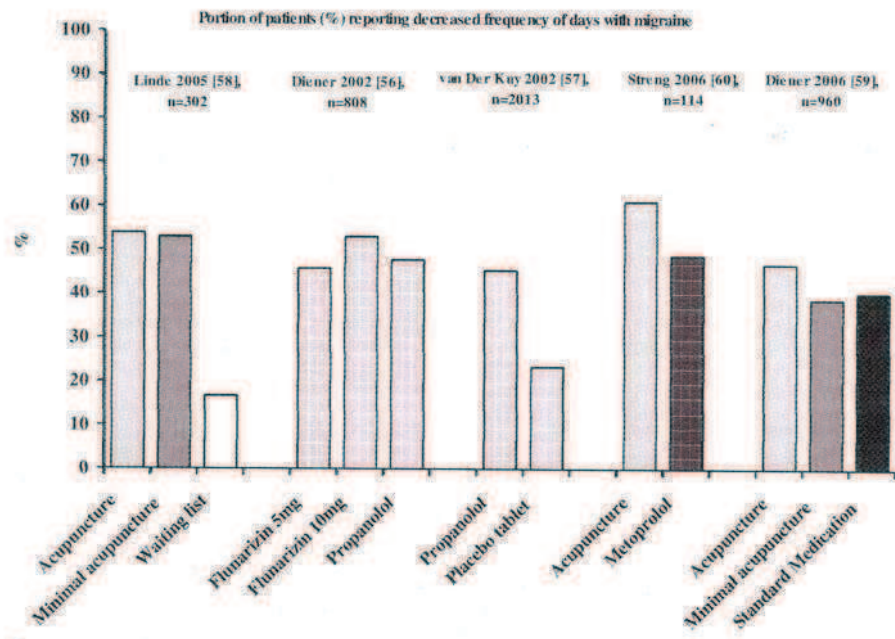


Figure 27 : Rapport du taux de réponse de différentes études sur la migraine traitée par différentes interventions.[144]

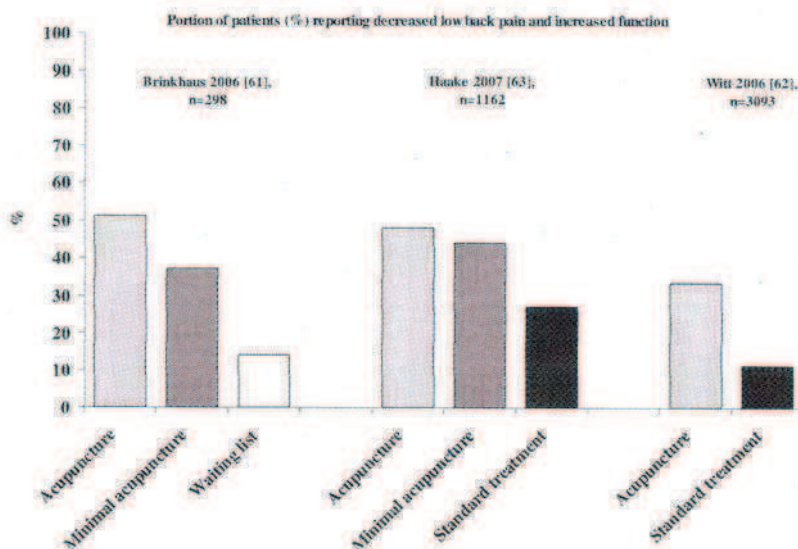


Figure 28 : Rapport du taux de réponse de différentes études sur les lombalgies traitées par différentes interventions [144]

On ne peut donc raisonnablement pas utiliser l'acupuncture minimum comme placebo. Par contre cette technique est intéressante pour tester l'intérêt d'une poncture profonde ou superficielle pour traiter un symptôme. Par exemple dans le soulagement de la douleur, il a été montré que l'acupuncture superficielle pouvait être plus efficace que l'acupuncture profonde, dans certain cas.

B. Acupuncture sur des points d'acupuncture non indiqués

Une autre technique consiste à piquer des points n'agissant pas dans l'indication de la maladie à traiter en question. C'est comme si on testait un médicament avec un autre traitement en guise de placebo, ce qui ne correspond pas à la définition. En effet nous pensons d'un point de vu occidental que lorsque l'aiguille pénètre la peau, elle déclenche une cascade de sécrétions de neurotransmetteur, et a des effets locaux, régionaux, et généraux quelque soit le lieu où elle a été piquée. Certains points ont probablement une action spécifique liée à leur localisation, par exemple pour soulager une douleur au niveau du même métamère par action réflexe directe. Mais il est probable que tous les points du corps, avec une intensité variable, entraînent par leur poncture une sécrétion de neurotransmetteurs. Nous ne sommes pas certains que les propriétés antalgiques soient spécifiques d'un point, bien que certains soient sûrement plus puissant que d'autres.

C. Acupuncture en dehors des points d'acupuncture

Cette technique consiste à piquer sur des points en dehors des points décrits et en dehors des méridiens. Souvent il s'agit de points à 3 cm du point testé. Or s'il appartient au même dermatome peut-il avoir la même fonction ? Là encore peut-on être sûr que nous sommes sur des points inactifs ? Ce n'est pas parce qu'ils n'ont pas été décrit que ce ne sont pas des points actifs. La médecine chinoise a peut-être 5000 ans mais elle évolue encore, et de nouveaux points, que l'on classe comme points hors méridien, sont découverts régulièrement et répertoriés. Par exemple la poncture de « Trigger points », différents des points d'acupuncture a montré des effets remarquables [145].

En 2009 une équipe allemande a monté un protocole d'expérimentation pour vérifier si l'électroacupuncture, en dehors des points indiqués avait des effets. Ils ont testé sur 11

patients sains volontaires, droitiers, l'électroacupuncture sur le point GI4 (acupuncture vraie) ou sur des points de la main n'étant pas connu comme points d'acupuncture (fausse acupuncture). Ils ont trouvé que les sujets avaient ressenti également le De Qi à la même intensité. L'électroacupuncture sur GI4 entraîne une diminution significative ipsilatérale de la vitesse d'écoulement du sang de l'artère cérébrale, se prolongeant après le retrait de l'aiguille. Dans le groupe fausse acupuncture la diminution de la vitesse d'écoulement diminue également mais seulement après le retrait de l'aiguille. Par ailleurs les deux groupes montrent une diminution significative du rythme cardiaque. Cette étude montre donc que la stimulation d'aiguilles d'acupuncture, placées à des endroits différents des points d'acupuncture décrits, présente également des effets physiologiques.

Une autre étude en 2008 [146] a évalué la fausse acupuncture « sham » avec des points qui ne sont pas des points d'acupuncture et sans pénétration de la peau mais sensation de piqûre. Ils ont trouvé une réduction des récepteurs aux μ -opioïdes centraux dans le groupe acupuncture mais pas dans le groupe « sham ». La douleur était diminuée de la même quantité dans les deux groupes. Ils pensent que l'acupuncture « sham » entraînait une diminution des récepteurs au niveau local.

En 2009, Madsen, dans une méta-analyse sur la douleur, conclue que l'acupuncture est efficace pour diminuer la douleur qu'on utilise des points d'acupuncture ou n'importe quel autre point du corps [147]. Aussi cette technique ne peut donc être validée comme placebo.

D. Aiguille de Streitberger

Une quatrième technique est utilisée, grâce à des aiguilles rétractables mise au point par le Dr Streitberger. Ces aiguilles permettent d'être un bon placebo pour le patient, à condition qu'il n'ait jamais reçu d'acupuncture auparavant. Elles ne sont pas fixées au manchon de cuivre et remontent dedans, au lieu de s'enfoncer dans la peau, la pointe est émoussée mais quand l'aiguille touche la peau le patient ressent une piqûre. L'étude de Streitberger montre que 13 patients sur 30 ont tout de même ressenti le De Qi avec ces aiguilles. Ces aiguilles ont été validées par Streitberger lui-même et font référence aujourd'hui. Nous remarquerons que Streitberger commercialise ces aiguilles. En 2005 une étude a de nouveau validé ces aiguilles. Ils les ont étudiées sur 50 patients, sur le même point d'acupuncture que Streitberger (GI4). Les patients ne font pas la différence entre les deux

types d'aiguille [148]. On peut donc valider ces aiguilles comme un bon placebo pour le patient. Mais est-ce inactif ?

Cette sensation de piquer à la peau provoque une activation des récepteurs sensoriels, et il a été montré qu'il y avait également une activation du système limbique [141]. On est donc dans la même situation que l'acupuncture minimum. Or nous avons expliqué qu'elle n'était pas inactive.

En 2002, Park met au point sa propre aiguille placebo (Park Sham Device) sur le même principe [149]. Il soutient que cette aiguille est un bon placebo pour le patient, et qu'elle est inactive. Cependant en 2006, Kaptchuk évalue cette aiguille versus un placebo médicamenteux et montre qu'il y a plus d'effet antalgique avec l'aiguille de Park[150].

Alors comment trouver une technique qui piquerait sans piquer, qui serait dans la peau sans y être, qui provoquerait le De Qi mais serait inactive et où le patient ne verrait pas la différence ? A ce jour la technique du placebo en acupuncture reste un problème, et les études contre placebo doivent être analysées à la lumière de ces remarques.

E. Laser

Une cinquième technique est utilisée pour tester l'acupuncture contre placebo grâce au laser. Le laser est une technique d'acupuncture n'utilisant pas d'aiguille mais un laser d'une fréquence déterminée. Cet outil peut permettre de faire facilement de l'acupuncture « vraie » ou « fausse » simplement en activant ou pas le laser. Reste encore à valider que le laser est équivalent aux aiguilles, en terme d'efficacité.

F. Méta-analyse

Au vu de ces différents types de placebo, peut-on envisager de faire des méta-analyses regroupant le même sujet d'étude mais avec des traitements variables et des placebos à chaque fois différents ? Dincer estime au vu de son étude que toutes les techniques d'acupuncture placebo se valent car il retrouve le même rapport entre l'acupuncture « vraie » et l'acupuncture « sham » entre 1.39 et 1.59. Il estime que cette faible différence conforte l'idée que l'acupuncture placebo n'est pas inactive [151].

G. Acupuncture ou protocole ?

Mais un autre problème vient du fait même de l'évaluation de l'acupuncture [151]. En effet, évaluer l'efficacité d'un point pour un symptôme, comme il a été fait pour le MC6 dans les nausées et vomissements (gravidiques, post-chimiothérapie, postopératoire), est possible et en accord avec les principes de la médecine traditionnelle chinoise. D'ailleurs les preuves sont aujourd'hui importantes et irréfutables pour cet exemple (grade A selon l'EBM) [152] [153] [154] [155]. Mais peu de points répondent à ce critère, et l'acupuncture traditionnelle est normalement un traitement utilisant un regroupement de points, choisis avec discernement, en fonction de l'état de santé du patient.

Aussi évaluer l'efficacité de « l'acupuncture » dans une maladie, devient moins évident. En effet par exemple peut-on évaluer l'efficacité de l'acupuncture dans l'asthme chez l'enfant, en testant, pour le groupe acupuncture le seul point VC17, et pour le groupe témoin un point non indiqué ? L'asthme est une pathologie complexe. Le point VC17 a des indications dans l'asthme mais un acupuncteur n'utiliserait jamais le VC17 seul pour traiter une personne asthmatique [85]. Donc comment peut-on se permettre de l'utiliser seul pour évaluer « l'acupuncture » dans cette indication ! Seule l'efficacité de ce point est évaluée pour cette indication. Des effets positifs ont été trouvés ce qui montre que ce point est effectivement intéressant dans cette indication, mais le traitement n'est pas complet.

Aussi certaines études ne testent l'acupuncture que sur une séance alors qu'il en faudrait plusieurs, notamment dans le cas des maladies chroniques. Dincer dans sa méta-analyse a dû éliminer plusieurs études qui évaluaient l'acupuncture « vrai » selon des protocoles qui paraissent invraisemblable et insuffisant [151]. On ne peut évaluer un traitement si on ne le donne pas à la bonne posologie

L'étude de l'acupuncture dans les fécondations in vitro n'évalue pas l'acupuncture en général, mais un protocole. Est-il le meilleur ? Est-il adapté à toutes les patientes ? La médecine occidentale module ses protocoles de traitement dans les FIV, en fonction des patientes. Ne devrait-on pas également permettre aux acupuncteurs de modifier leur traitement administré, si on veut réellement tester l'acupuncture et non pas un protocole. Encore faudrait-il l'étudier dans plusieurs centres avec différents acupuncteurs, puisque

chaque médecin évaluera à sa façon. Aussi il n'est pas certain qu'en médecine occidentale une même patiente bénéficie du même protocole de FIV selon le médecin qui la recevra.

On trouve dans la littérature des études chinoises qui vont dans ce sens, et qui testent tel point versus tel autre point pour une indication, ou tel protocole contre un autre protocole. Il est vrai que pour les chinois, la question de l'efficacité de l'acupuncture ne se pose pas. Ils recherchent donc quel est le meilleur traitement d'acupuncture par rapport à un autre ou quelle technique de poncture est la meilleure. Par exemple cette étude de Wang qui recherche les points les plus efficaces pour activer les neurones de l'hypothalamus sécrétant la GnRH [156].

H. Effet placebo, relationnel et empathie...

Accuser également l'acupuncture de n'être qu'un effet placebo outre le fait que c'est abusif, n'est finalement peut-être pas si grave. En effet si l'acupuncture permet une amélioration de 10% du taux de réussite des fécondations in vitro par pur effet placebo, il est quelque part dommage de ne pas en profiter. De même on pourrait tout autant dire que le psychologue de l'équipe n'est là que pour améliorer l'effet placebo de la technique de FIV, ce qui est également faux. Les patientes décrivent toutes une amélioration de leur état et supportent mieux les traitements. Si ce n'est que placebo alors pourquoi ? Est-ce seulement l'écoute de l'acupuncteur qui apporte tant aux patientes ? Il serait alors grand temps d'améliorer ce facteur en médecine occidentale. Nous savons bien que le traitement de notre patient commence dès que nous avons ouvert la porte du cabinet et que le relationnel est tout aussi important que le traitement donné lui-même. L'acupuncteur a peut être un « pouvoir » placebo plus important que le médecin occidental, grâce à ce temps d'écoute, mais est-ce le seul facteur responsable de l'augmentation du taux de grossesse ?

Cependant en Chine, l'acupuncture moderne a des facettes très différentes de l'idée qu'on s'en fait en occident. En effet les consultations chinoises sont plus courtes qu'en France. L'acupuncteur chinois prend les pouls des patients, regarde la langue et décide du traitement avec ces deux seules informations, qui d'après les bases de la médecine chinoise renseignent sur l'équilibre physique et énergétique de tous les organes. Pas d'interrogatoire pendant 20 minutes ni d'examen clinique poussé. Et les médecins ont des résultats intéressants.

I. Psychologique ou organique ?

L'effet placebo est puissant et le corps humain reste encore un mystère en ce qui concerne ses connections entre le psychologique et l'organique.

Malgré l'analyse de nombreuses études, Enck, en 2008, conclut que la compréhension de l'effet placebo et nocebo est encore à ses balbutiements [157]. Il reste à répondre aux importantes questions de « où, quand, comment et pourquoi » l'effet placebo se met en action. Si tous les symptômes et toutes les maladies sont sensibles à l'effet placebo. Il reste à découvrir quels mécanismes neurologiques en sont responsables.

Quelques auteurs ont fait des démonstrations intéressantes de la puissance de l'esprit sur le corps et la guérison. Citons Balint dans « *le Médecin, le Malade et la Maladie* » [158] qui soutient que le psychologique est à l'origine de nombreux symptômes cliniques chez nos patients, peut-être une piste dans les infertilités d'origine inexplicée. Aussi Cathébras [159] qui donne des pistes de réflexions ainsi que des clés pour la prise en charge des troubles psychosomatiques et Canguilhem [160] qui a analysé finement et philosophiquement ces frontières.

J. Conclusion

Pour conclure, nous devons rester modéré et modeste dans l'analyse des études. L'acupuncture est une très ancienne médecine en orient, mais elle est toute jeune en occident et commence à révéler ses mystères aux regards des scientifiques. Nous finirons par en comprendre tous les mécanismes, à condition de s'en donner les moyens et de laisser de côté les divergences d'opinion souvent dues à l'ignorance. Nous laisserons le mot de la fin pour ce chapitre à Claude Bernard (1813-1878) : « Quand les faits vont à l'encontre de la règle, il faut suivre les faits et abandonner la règle. »

IV. ANALYSE DES POINTS D'ACUPUNCTURE DU PROTOCOLE

Les points utilisés dans le protocole de Paulus sont choisis dans la logique de la médecine traditionnelle chinoise. Nous allons décrire les points de ce protocole pour en comprendre le choix. La description de la localisation des différents points est extraite du précis d'acupuncture chinoise dit « le pékin » [161], ouvrage de référence.

Nous avons ensuite donné leur rapport nerveux et action métamérique, et leur action locale ou générale sur le trajet du méridien.

Nous n'avons pas donné l'indication chinoise des points comme elle est décrite dans les ouvrages chinois, car la lecture est très hermétique pour un médecin occidental. Cependant le langage chinois commence aussi à être décortiqué et mis en parallèle à la médecine occidentale. Ainsi par exemple le Yin et le Yang dans le corps sont rapprochés des fonctions du système nerveux parasympathique et sympathique. Le Qi est un concept difficilement interprétable qui s'apparente à « la force en action ». Il pourrait représenter toutes les énergies identifiées par la science occidentale, auxquelles il faudrait ajouter l'énergie psychique qui, à travers les émotions, met le corps en action.[162] Le Qi n'est ni énergie pure ni matière mais il est la matière qui devient énergie (catabolisme) et l'énergie qui devient matière (anabolisme). Les termes désignant les organes ainsi que le Sang signifient approximativement la même chose qu'en occident avec en général plus une idée de la fonction de l'organe que l'organe en lui-même. Pour qu'il n'y ait pas de confusion, et de façon conventionnée les termes sont habituellement écrits avec une majuscule quand on utilise le concept chinois du mot.

Puis nous avons sélectionné les études se référant aux points utilisés lorsqu'elles existent, et qui mettent en avant l'indication occidentale et l'efficacité de certains de ces points.

A. Description des points de la première séance

Dans le système chinois, le Rein domine le système reproducteur, le Foie régule le Qi, et la Rate et l'Estomac sont la source du Qi et du Sang. Le point Rte6 est un point de croisement réunion des méridiens Rate, Rein et Foie et est considéré comme un point de traitement des infertilités. La poncture des points Rte6, Rte8, Rte10, E36 et E29 ont pour but d'augmenter la perfusion sanguine et de « nourrir » le Sang ainsi que d'augmenter le Qi de l'utérus. La poncture des points GI4 et F3 est appelée « les 4 barrières » et est couramment utilisées pour ouvrir les méridiens et calmer l'Esprit. Aussi la combinaison des points MC6 et DM20 relaxent fortement le patient, apaisent l'esprit, et chassent l'anxiété.

MC 6, neiguan (porte interne)

Localisation : Situé à 2 cun du premier pli de flexion du poignet entre le tendon du grand palmaire et celui du petit palmaire

Rapports anatomiques : Ce point est en regard du nerf médian, et il est à la jonction entre les dermatomes C5, C6, C7, C8 et Th1 ce qui peut expliquer un rayon d'action très large pour ce point.

Indications: Vomissement, gastralgie, insomnie, palpitation, angine de poitrine, hystérie, épilepsie, point de coté, douleur hypocondre, hoquet.

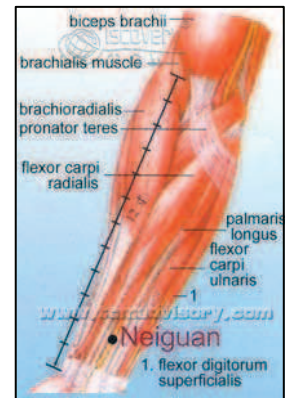


Figure 29

Ce point a montré son efficacité sur le stress. Lee l'a étudié en électroacupuncture conjointement au point C3 [163]. Il a montré que leur stimulation conjointe diminuait l'expression stress induite de la protéine c-fos dans les aires du cerveau.

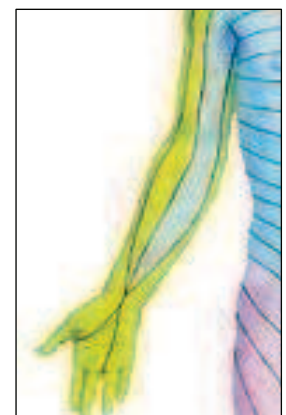


Figure 30

Une autre étude a montré que la stimulation du MC6 à gauche à l'électroacupuncture modifiait le signal à l'IRM de certaines régions du cerveau tel que le gyrus cingulaire, le lobe frontal supérieur droit, le lobe frontal médial et la lingula à droite.[164]

L'HAS (Haute Autorité de Santé) a validé l'efficacité du MC6 en acupuncture pour les nausées du premier trimestre chez la femme enceinte [152]. Cette recommandation en grade

A selon l'EBM fait suite à plusieurs revues de littérature dont une par la Cochrane [154] et une par Neri en 2005 en Italie [155]. Aussi de nombreuses études ont montré l'efficacité de ce point dans les nausées de chimiothérapie et post opératoire également.[153]

Rte 8, diji (pivot de la terre)

Localisation : Situé à 3 cun au dessous de la dépression située sur la face interne de la jambe au dessous de la tubérosité interne du tibia, sur le bord postérieur du tibia.

Rapports anatomiques : Ce point est profondément piqué dans le muscle du jumeau interne et appartient au métamère L4.

Indications : lombalgie, ballonnement abdominal, dysménorrhée, hyperménorrhée.

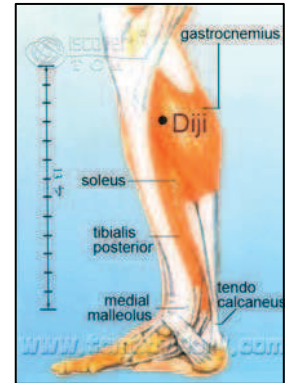


Figure 31

Ce point a été utilisé dans quatre études chinoises retrouvées dans Medline, dont on ne peut lire que l'abstract, l'article étant en chinois, avec toutes les réserves liées à ce problème. Mais trois d'entre-elles montrent l'intérêt de ce point avec le Rte6, utilisé également dans notre protocole. Dans ces études, on provoque artificiellement des dysménorrhées à des souris qui sont soulagées dans le groupe acupuncture. Une étude Yang met en évidence une modification significative du taux de l'ARNm des récepteurs de l'ocytocine et de la vasopressine après stimulation des points Rte8 et Rte6 [165]. Dans une étude suivante il a confirmé ces résultats apportant en plus la notion que l'effet de l'acupuncture était plus marqué chez les rats n'ayant pas d'anomalie au niveau de la connexine 43 [166]. Liu montre que l'acupuncture des points RM4, Rte6 et Rte8 améliore les taux de LH, FSH et d'estrogène, qui étaient perturbés chez les rates en dysménorrhées induites [167].

Une autre étude utilise également ces deux points parmi d'autres sur des patientes dans un protocole d'électroacupuncture, comparé à un groupe d'auriculo-électro-acupuncture pour des dysménorrhées avec endométriose. L'étude montre une amélioration des douleurs ainsi qu'une diminution des taux plasmatiques de prostaglandine2 et une augmentation de la 6-Keto-PGF1 alpha, qui sont des marqueurs de gravité de l'endométriose [168].

F3, taichong (assaut suprême)

Localisation : Situé à 2 cun au dessus de la commissure entre le premier et le deuxième orteil.

Rapport anatomique : Ce point est situé en regard du nerf plantaire interne dans le métamère L5. C'est un point qui est piqué profondément.

Indications : Céphalées, vertiges, épilepsie, convulsion infantile, ophtalmopathie, hernie, métrorragie, mastite.

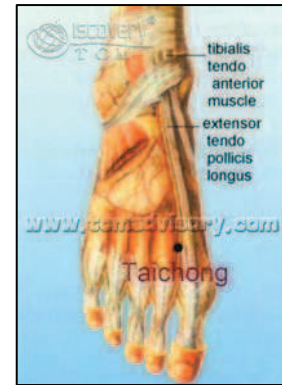


Figure 32

Ce point a fait l'objet d'une étude intéressante dans les dysménorrhées [169]. Il a été testé par simple acupressure versus un point placebo pour soulager les douleurs chez des patientes dysménorrhéiques, à raison d'une séance par jour les 5 jours précédant les règles. Les résultats montrent une amélioration significative du syndrome prémenstruel à partir du deuxième cycle.

Ce point a également montré son intérêt dans la dépression. Fu a fait une étude comparant l'acupuncture sur les points F3 GI4 DM20 et *Yintang*, comparé au Prozac® et à un groupe sans traitement sur 440 patients randomisés. Il montre une amélioration de l'échelle de dépression d'autodiagnostic (SDS), plus importante chez les patients traités par acupuncture par rapport à ceux traité par Prozac® et par rapport au groupe témoin. Cette amélioration reste plus importante pour le groupe acupuncture après 1, 2 et 3 mois de traitements. Mais aussi le groupe acupuncture n'a pas plus d'effets secondaires que le groupe témoin [170]. Cette étude montre donc que l'association de ces quatre points, dont trois font partis de notre protocole, améliore grandement les symptômes dépressifs.

DM20, baihui

Localisation : Situé à 7 cun au dessus du bord postérieur du cuir chevelu, au milieu de la ligne unissant les deux sommets de l'oreille situé au sommet de la tête.

Rapport anatomique : Ce point est innervé par la branche supérieure du trijumeau, il est en regard de la fontanelle bregma.

Indications : Epilepsie, schizophrénie, apoplexie, céphalées.

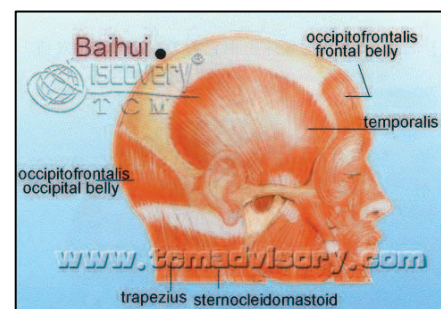


Figure 33

Ce point est surtout reconnu pour ses indications dans la dépression, les troubles psychologiques et psychiatriques, c'est aussi un point de réanimation. La plupart des études testent ce point dans ces indications. Une étude intéressante teste conjointement DM20 et Rte6 dans la dépression en électroacupuncture [171]. L'étude met en évidence une régulation de l'expression de la 5-Sérotonine et de l'Acétylcholinestérase dans la région CA 4 de l'hippocampe, qui explique l'amélioration des symptômes dépressifs chez les rats.

E29, guilai (le retour)

Localisation : Situé à 4 cun au dessous de la ligne horizontale passant par l'ombilic, et à 2 cun en dehors de la ligne médiane.

Rapport anatomique : Ce point est situé en regard de la base du grand droit pour le plan superficiel, et des ovaires pour le plan profond. Il dépend du métamère Th12.

Indications : Aménorrhée, dysménorrhée, prolapsus utérin, épидидymite aigüe, pelvipéritonite chronique, hernie.

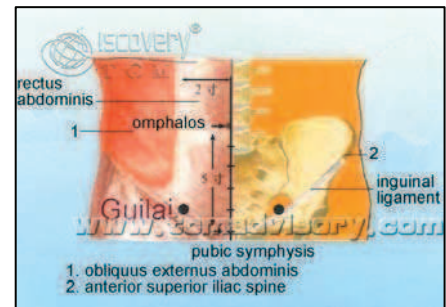


Figure 34

Les seules études retrouvées sur ce point montrent d'une part que la stimulation de E29 à 10Hz entraîne une augmentation du flux vasculaire dans l'artère testiculaire [172]. Et d'autre part que la stimulation de ce point dans un protocole associé aux points Rte6, E36, TR5 et E28 permettent une récupération de la fonction vésicale plus importante après une hystérectomie totale, ainsi qu'une diminution des risques d'infections urinaires associées, et un raccourcissement de l'hospitalisation [173]. Ces deux études permettent de conclure que le point E29 a une action locale sur la sphère gynéco-urinaire.

On note donc que les points utilisés lors de la première séance ont pour but de favoriser une bonne vascularisation de l'utérus, d'améliorer la fonction de l'utérus, et de rétablir une meilleure fonction hormonale. Par ailleurs les points vont aussi permettre une détente et une relaxation de la patiente lui permettant d'aborder plus sereinement le transfert.

B. Description des points de la deuxième séance :

E36, zusanli (trois miles du pied)

Localisation : Situé à 3 cun directement au dessous de l'œil externe de la rotule et à un travers de doigt en dehors de la crête tibiale.

Rapports anatomiques : Ce point dépend du métamère L5, et pénètre dans le muscle tibial antérieur.

Indications : C'est un des très grands points d'acupuncture. Il a de multiples indications. Affection du tube digestif tel que gastralgie, vomissement, distension abdominale, constipation, dysentérie bacillaire, entérite... Ce point tonifie l'organisme tout entier.

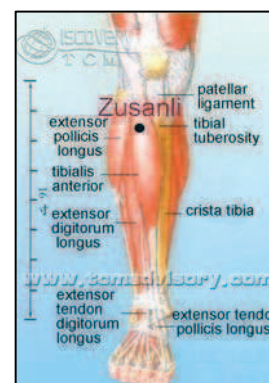


Figure 35

Ce point a prouvé qu'il diminuait le stress de façon importante. Stephan dans une revue de littérature relate plus d'une dizaine d'études qui utilisent *Zusanli* sur des rats à qui l'on fait subir un stress [174]. Les rats traités par électroacupuncture sur ce point montrent tous une diminution du stress, quelque soit le facteur testé : réduction des ulcères gastriques, augmentation de la prostaglandine I2, diminution du TNF (Tumor Necrosis Factor), diminution du thromboxane, diminution de l'activité de nerf pneumogastrique (nerf X), diminution du cortisol plasmatique, augmentation des sécrétions de peptides opioïdes endogènes, diminution de l'hypertension artérielle stress induite [174].

Rte 6, sanyinjiao (réunion des trois yin)

Localisation : Situé à 3 cun au dessus de la pointe de la malléole interne, au bord postérieur du tibia.

Rapport anatomique : Ce point dépend du dermatome L4, il pénètre le muscle tibial postérieur.

Indications : C'est un grand point d'acupuncture utilisé aussi bien dans la sphère digestive que pour redonner de l'énergie à l'organisme tout entier. Distension abdominale, diarrhée pâteuse, règles irrégulières, pertes séminales, pollakiurie, rétention urinaire, hémiplegie, neurasthénie. C'est un point de déclenchement de l'accouchement qui est par conséquent contre indiqué dans la grossesse.

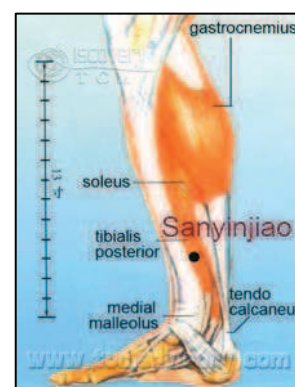


Figure 36

Ce point a été repéré comme le deuxième meilleur point pour favoriser la sécrétion de GnRH par les neurones de l'hypothalamus, suivit immédiatement par E36. [156]

Une étude très récente en attente vient de montrer que l'électroacupuncture sur les points Rte6 et E36, étaient plus efficace que le Célecoxib dans la diminution de la douleur neurologique, chez des rats à qui on a ligaturé le nerf spinal. Ils montrent une diminution supérieure de la COX-2 chez les rats traité par électroacupuncture [175].

Deux récentes études chinoises ont montré l'efficacité de l'acupressure de Rte6 dans les dysménorrhées de l'adolescente. La première a révélé une forte diminution des douleurs et de l'irritabilité sur les 3 cycles étudiés par rapport au groupe témoin sans traitement [176]. L'autre étude a comparé l'efficacité de l'acupressure soit de GI4-Rte6, soit E36 seul, soit GI4 seul sur les dysménorrhées des adolescentes [177]. Ils ont montré que l'association de GI4-Rte6 était la plus efficace pour soulager les douleurs mais aussi sur le stress et l'anxiété liés au syndrome prémenstruel. Les stimulations seules de GI4 et E36, soulagent également les douleurs mais ont un effet moindre sur les autres symptômes.

Une étude expérimentale, sur les rats traités par Mifepristone®, a montré que l'acupuncture bilatérale sur les points Rte6 et E36 rétablissait des taux normaux hormonaux de LH, de la Progestérone, de l'expression du VEGF (Vascular Endometrial Growth Factor), de l'expression de l'ARNm du récepteur de la LH et du VEGF [178].

Ce point est également utilisé pour accélérer le travail et soulager les douleurs de l'accouchement. Une étude a testé également son efficacité par simple acupressure dans une étude sur 120 primipares randomisées [179]. L'acupressure de Rte6 par rapport au groupe placebo (contact simple de la peau sans massage) entraîne une diminution de la douleur et de la durée du travail, moins de césarienne, une diminution du nombre de patientes nécessitant de l'ocytocine et une diminution des doses d'ocytocine utiles.

Rte 10, xuehai (mer du Sang)

Localisation : Situé à 2 cun au dessus du bord interne de la rotule, au milieu de la proéminence du muscle du vaste interne.

Rapport anatomique : Ce point dépend du dermatome L3, et il pénètre dans le muscle vaste médial.

Indications : règles irrégulières, endométrite, métrorragies fonctionnelles, urticaire.

Les études retrouvées sur ce point abordent essentiellement les propriétés sur le sang, mis à part l'étude de Xu [180] (cf GI4).

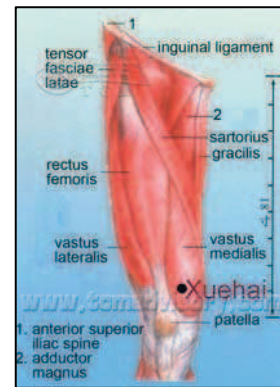


Figure 37

Une étude a montré chez les rates l'intérêt de l'association de l'acupuncture à la médecine conventionnelle pour améliorer les symptômes d'endométriose [181]. L'association de ces deux traitements permet de diminuer la taille et le nombre de plaque d'endométriose, ainsi que la diminution de l'expression de la Metalloprotéinase Matricielle -2 (MMP-2).

GI 4, hegu (vallée qui se rencontre)

Localisation : Situé au milieu du bord radial du deuxième métacarpien.

Rapport anatomique : ce point dépend du territoire de C8-Th1, et pénètre dans le muscle interosseux dorsal.

Indications : C'est un très grand point d'acupuncture.

Il est le point le plus étudié dans les essais cliniques que ce soit chez l'homme ou chez l'animal. Il est réputé pour diminuer la tension artérielle que ce soit chez les patients

hyper ou normo-tendus. Il est utilisé pour les céphalées, le stress, l'agitation, la dépression, la congestion, la rhinite, la pharyngite, la paralysie faciale, l'épilepsie... Ses indications sont très nombreuses et variées. Il est contre indiqué dans la grossesse. C'est un point antalgique général et un point de déclenchement et antalgique pour l'accouchement [182] [183].

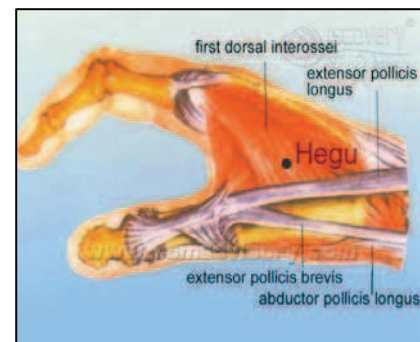


Figure 38

Une étude compare l'effet analgésique des points Rte6, GI4 et Rte10 sur des rates dysménorrhéiques induites [180]. L'électroacupuncture est appliquée sur 3 groupes de rates : groupe GI4, groupe Rte10, groupe Rte6, et deux groupes sans électroacupuncture, le groupe

contrôle et le groupe sérum physiologique qui ne reçoit pas l'injection d'estradiol benzoate pour induire la dysménorrhée, mais du sérum physiologique. Les résultats montrent très peu d'efficacité du Rte10 sur l'activité et l'amplitude des contractions utérines, une meilleure efficacité du Rte6, et une très grande efficacité du GI4.

En 2008, Li compare trois traitements différents sur des jeunes filles dysménorrhéiques [184]. Le groupe qui reçoit en traitement la combinaison de points F3-GI4 et le mieux soulagé. Ils estiment que l'amélioration de la douleur et liée à une amélioration de la vascularisation utérine ainsi qu'à une diminution de la production de prostaglandines.

Il est à noter que Rte6 et GI4 sont des points contre-indiqués pendant la grossesse. Or là ils sont utilisés pour aider à l'implantation de l'embryon. On comprend l'intérêt de ces points par leurs propriétés tel que l'effet antispasmodique de GI4 ou l'effet régulateur sur l'utérus de Rte6, mais c'est peut être aussi pour cette raison qu'il n'est pas indiqué de faire ce même protocole 2 jours plus tard comme dans l'étude de Westergaard [113].

Les points de la deuxième séance sont donc des points qui favorisent la bonne vascularisation du sang de l'utérus, et relâchent les tensions abdominales. Ce sont également des grands points d'acupuncture qui ont une action générale sur le corps redonnant de l'énergie.

En conclusion les points d'acupuncture de ce protocole ont tous une action reconnue soit dans le domaine de la gynécologie ou de l'anxiété. Certains (Rte6, GI4, Rte10, Rte8, F3, E29) ont été testés pour les douleurs d'endométriose ou les dysménorrhées et ont montré leur soulagement. Ils ont également montré de manière objective des modifications hormonales, des modifications vasculaires et des modifications de la contractilité utérine sur des études chez l'animal. D'autres (DM20, MC6, E36)) ont montré des effets notables dans le stress, et permettent non seulement une détente d'un point de vu subjectif, mais également les marqueurs de stress sont améliorés de façon objective. Nous avons déjà vu que le stress était un facteur péjoratif d'implantation. L'analyse occidentale de ces points permet donc de comprendre l'intérêt du choix de ces points dans ce protocole.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude prospective, de cohorte, non randomisée. Les patientes sont suivies dans le cadre d'une infertilité à la clinique Monplaisir puis Natécia à Lyon, entre janvier 2006 et décembre 2009. Il s'agit de la même équipe qui s'est occupée de toutes les patientes, seulement les locaux et le nom de la clinique ont changé en juin 2009. Elles ne sont pas sélectionnées, ni selon la cause d'infertilité (syndrome des ovaires polykystiques, trompes endommagées, cause inconnue, infertilité masculine...), ni selon l'âge, ni le grade embryonnaire, ni le rang de FIV.

Un dossier de PMA est remis aux patientes quand elles sont prises en charge par le service. Il donne des informations sur les protocoles mais aussi les aides proposées par le service tel que le psychologue, la consultation médicale d'acupuncture ou l'hypnose. Elles viennent spontanément ou sont adressées par les gynécologues de la clinique pour des motifs variables tels que l'anxiété majeure, des échecs à répétition, cas difficile, ou à la demande des patientes. L'acupuncteur a accueilli toutes les patientes désirant de l'acupuncture sans restriction.

I. LES TRAITEMENTS DES PATIENTES

Toutes les patientes qui ont bénéficié de l'acupuncture ont été vues par leur gynécologue et ont été suivies de la même façon que s'il n'y avait pas eu d'acupuncture. Certaines patientes ont reçu soit un protocole long, avec une phase de blocage par des analogues de la GnRH (Decapeptyl®) débuté à J21 du cycle précédent, puis stimulation par gonadotrophine (Puregon®, Gonal-F®), soit un protocole court, sans phase de blocage et début des gonadotrophines à J+2 du début de cycle (Pergoveris®), soit pour quelques rares cas pas de stimulation hormonale. (cf. annexe)

Toutes les patientes reçoivent une dose gonadotrophine chorionique humaine (hCG) (Ovitrelle®) 36h avant la ponction d'ovocyte.

Les ovocytes sont retirés sous contrôle échographique par ponction-aspiration transvaginale.

Dans le cas d'infertilité masculine, le biologiste utilise la technique d'injection du spermatozoïde intracytoplasmique (ISCI) pour la fertilisation des ovocytes.

Après 2 à 3 jours de culture le transfert à lieu. Deux embryons maximum sont transférés et sont choisis ceux de meilleure qualité, les autres sont mis à la cryoconservation. Parfois le biologiste préfère prolonger la culture et faire un transfert de blastocystes (J+5 ou J+6). Les patientes sont mises en décubitus dorsal, et le transfert se fait par les voies naturelles et est écho-guidé par une sonde échographique abdominale maintenue en position par la patiente.

On prescrit aux patientes de la progestérone (Utrogestan®) par voie vaginale 2 fois par jour pour soutenir l'implantation, dès le lendemain de la ponction et pendant 2 mois en l'absence de règles.

L'acupuncteur n'intervient à aucun moment ni dans le choix du traitement médical, ni dans le moment du transfert. Il suit l'équipe et se montre disponible pour encadrer, le temps du transfert, par les séances d'acupuncture.

II. PROTOCOLE D'ACUPUNCTURE

Les patientes peuvent être vues en amont de la date d'implantation, en fonction de leur parcours, soit plusieurs semaines avant la mise en route du protocole, soit avant la phase de blocage et en début de phase de stimulation, et enfin le jour du transfert d'embryon. Les points poncturés les jours précédants le transfert sont choisis en fonction de l'état général de la patiente en accord avec les principes de la médecine traditionnelle chinoise, et sont en accord avec le protocole de Paulus [5] le jour du transfert.

Les résultats sont recueillis sur les classeurs de 2006 à 2008 et sur logiciel Excel® pour l'année 2009 tenus à jour par les médecins et laborantins de la clinique. Les deux populations sont comparées par test de Chi-2.

Les patientes sont ensuite vues le jour du transfert d'embryon ou de blastocystes. Une première séance d'acupuncture est réalisée pendant 20 à 30 minutes avant le transfert. Les points utilisés sont en accord avec le protocole de Paulus [5] : MC6, Rte8, F3, DM20, E29.

On enlève les aiguilles et le transfert est réalisé par le gynécologue ayant suivi la patiente.

Une deuxième séance de 20 à 30 minutes suit immédiatement le transfert, toujours selon le protocole de Paulus avec les points : E36, Rte6, Rte10, GI4.

Les aiguilles utilisées sont stériles, à usage unique, en acier inoxydable, avec un manchon en cuivre (au nom commercial « Wujiang Jia Chen », Acupuncture Device Co). On utilise deux tailles différentes : pour MC6 et GI4 on utilise des aiguilles de 0,20 x 13 mm et pour les autres points des aiguilles de 0,25 x 25 mm.

La ponction des points recherche le *De Qi* (sensation de saisissement de l'aiguille). Les aiguilles sont enfoncées d'un *cun* au moins (unité de mesure chinoise équivalente à un pouce du patient).

Les séances d'acupuncture ont toutes été administrées par le médecin acupuncteur expérimenté ou moi-même pour quelques unes.

Les séances d'acupuncture sont réalisées quel que soit le grade embryonnaire, si le biologiste estime le transfert possible.

Un questionnaire est remis aux patientes. La première partie du questionnaire concerne les antécédents de la patiente et l'apport de l'acupuncture dans leur démarche de FIV. La deuxième partie correspond à l'échelle d'anxiété d'Hamilton [185]. Elle renseigne sur leur état psychique et physique le jour du transfert, avec une évaluation par la patiente et le médecin acupuncteur (cf. annexe). Les items ne sont pas, à proprement parler, définis, mais à chacun d'entre eux correspond une liste de symptômes donnés à titre d'exemples et aboutissant à leur définition par extension. Ils sont évalués à l'aide de cinq degrés de gravité, de l'absence (0) jusqu'à l'intensité invalidante (4). La note globale va de 0 à 60. Il existe une note d'anxiété psychique (items 1 à 6 et 14) l'humeur anxieuse, la tension, les peurs, l'insomnie, les fonctions cognitives, l'humeur dépressive et une note d'anxiété somatique item 7 à 13), symptômes musculaires et sensoriels, cardiovasculaires, respiratoires, gastro-intestinaux, urinaires et du système nerveux autonome. Le dernier item est évalué par le médecin en regard du comportement de la patiente et donne également une note d'anxiété de 0 à 4. Le seuil admis en général pour une anxiété significative est de 20 sur la note totale.

RESULTATS

Les résultats sont récupérés manuellement via les classeurs tenus par l'équipe de procréation médicale assistée de la clinique Monplaisir pour les années de 2006 à 2008 et sur le logiciel Excel pour l'année 2009. Ils concernent les patientes des trois gynécologues principaux de la clinique, susceptibles de les adresser en acupuncture. Sont exclues celles des médecins attachés à la clinique, ne travaillant jamais avec l'acupuncture.

La période étudiée débute en janvier 2006 et se termine en décembre 2009. Les patientes étudiées sont admises dans les protocoles de fécondation in vitro simple (FIV) ou avec injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI). Toutes les patientes ayant prévu un soutien par acupuncture le jour du transfert, en ont bénéficié et sont incluse dans l'étude quelque soit le stade embryonnaire ou blastocystes, quelque soit la qualité des embryons (grade 1 à 4) transférés, ou leur âge.

I. RESULTATS GLOBAUX

A. FIV classiques

Le nombre des patientes ayant bénéficié d'une FIV, sur les quatre dernières années peut se présenter ainsi :

	Acupuncture -					Acupuncture +				
	2009 N=182	2008 N=102	2007 N=107	2006 N=84	Total N=475	2009 N=20	2008 N=17	2007 N=12	2006 N=27	Total N=76
G+	41 (22.5%)	27 (26.5%)	35 (32.7%)	8 (9.5%)	111 (23.4%)	6 (30%)	5 (29.4%)	3 (25%)	6 (22.2%)	20 (26.3%)
G-	141 (77.5%)	75 (73.5%)	72 (67.3%)	76 (90.5%)	364 (76.6%)	14 (70%)	12 (70.6%)	9 (75%)	21 (77.7%)	56 (73.7%)

Sur le total des 4 années, le taux de grossesse était de 23.4% dans le groupe sans acupuncture vs 26.3% dans le groupe avec acupuncture

B. FIV ICSI

	Acupuncture -					Acupuncture +				
	2009 N=403	2008 N=290	2007 N=260	2006 N=250	Total N=1203	2009 N=54	2008 N=38	2007 N=23	2006 N=46	Total N=161
G+	101 (25.1%)	81 (27.9%)	65 (25%)	55 (22%)	302 (25.1%)	9 (16.7%)	8 (21.1%)	7 (30%)	15 (32.6%)	39 (24.2%)
G-	302 (74.9%)	209 (72.1%)	195 (75%)	195 (78%)	901 (74.9%)	45 (83.3%)	30 (78.9%)	16 (69.6%)	31 (67.4%)	122 (75.8%)

Sur le total des 4 années, le taux de grossesse était de 25.1% dans le groupe sans acupuncture vs 24.2% dans le groupe avec acupuncture.

C. Synthèse

Sur les quatre années, le taux de grossesse est sensiblement identique, que les patientes aient bénéficié de séances d'acupuncture ou non, avec :

- respectivement 26.3% vs 23.4% chez les patientes avec FIV (N=551), soit une différence statistiquement non significative (p= 0.58, test du Chi-2),
- respectivement 24.2% vs 25.1% chez les patientes avec ICSI (N=1364), soit une différence statistiquement non significative (p= 0.81, test du Chi-2),
- respectivement 24.9% vs 24.6% chez l'ensemble des patientes (N=1915), soit une différence statistiquement non significative (p= 0.92, test du Chi-2).

II. POUR LES PATIENTES DE MOINS DE 38 ANS

Si on isole les patientes de moins de 38 ans qui ont bénéficié d'une FIV ou d'une ICSI dans les quatre années précédentes le taux de grossesse est sensiblement identique que les patientes aient bénéficié de séances d'acupuncture ou non, avec :

- respectivement 31.8% vs 26.6% chez les patientes avec FIV (N=375), soit une différence statistiquement non significative (p=0.46, test du Chi-2),
- respectivement 29.8% vs 28.6% chez les patientes avec ICSI (N=957), soit une différence statistiquement non significative (p=0.78, test du Chi-2),
- respectivement 30.4% vs 28% chez l'ensemble des patientes (N=1442), soit une différence statistiquement non significative (p=0.54, test du Chi-2).

III. EXCLUSION DE L'ANNEE 2009

En 2009, les locaux ont changés et de nouveaux médecins ont adressé des patientes en acupuncture. Si on isole les patientes de moins de 38 ans qui ont bénéficié d'une FIV ou d'une ICSI, de janvier 2006 à décembre 2008, les différences des taux de grossesse clinique sont plus marqué, avec :

- respectivement 30% vs 24.9% chez les patientes avec FIV (N=242), soit une différence statistiquement non significative ($p=0.63$, test du Chi-2),
- respectivement 36.1% vs 27.1% chez les patientes avec ICSI (N=659), soit une différence statistiquement non significative ($p=0.10$, test du Chi-2),

IV. RESULTAT DES QUESTIONNAIRES

Les patientes rapportent le plus souvent une diminution du stress personnel et ambiant, une diminution de l'anxiété, une augmentation de la détente dans la plupart des cas. D'autres expriment plus de sérénité, plus de calme, une relaxation, du bien-être, du repos, une association du corps et de l'esprit, une prise en charge plus globale, un repos psychologique et physique, une détente musculaire, plus de confort, une approche plus humaine, une aide, un accompagnement, un soutien moral, un apaisement, moins d'appréhension, moins d'angoisse, moins d'anxiété, plus de confiance, plus d'espoir, plus d'assurance, plus de détachement, plus de recul, une chance supplémentaire. Sur le plan physique elles expriment aussi moins de douleurs, une amélioration des symptômes, un transfert plus facile, un gain d'énergie.

Une patiente a relevé le caractère « piquant » de l'acupuncture et décrit « une légère sensation de pique ressentie au niveau des pieds (lors de la mise en place des aiguilles) ». Cette même patiente est prête à recommencer, et explique que l'acupuncture lui apporté « une plus grande sérénité le jour de la réalisation du transfert »

Aucune remarque négative n'est relevée sur les questionnaires. On peut donc dire que 100% des patientes ayant bénéficiées de l'acupuncture sont satisfaites de la technique et

estiment qu'elle apporte un bénéfice lors du transfert. Aussi 99.9% ont répondu « OUI » à la question : « Seriez-vous prête à recommencer » (seule une patiente à dit non sur les 237).

La prise en charge en acupuncture leur permet de recréer une sphère intime dans ce moment particulier, et de se réapproprier cet instant au sein du couple.

On peut aussi noter que celles qui ont fait une première FIV avec un accompagnement par acupuncture y reviennent en cas d'échec pour un nouvel essai.

Aussi les patientes ayant fait une FIV sans et une autre avec acupuncture déclarent avoir moins d'effets secondaires liés aux traitements de stimulation ovarienne, elles ont moins de tension, moins de ballonnement abdominaux, moins d'écœurements, moins de bouffées de chaleur, moins de céphalées, se sentent moins irritables.

DISCUSSION

Le travail entamé il y a 4 ans avait pour souci d'évaluer les pratiques d'acupuncture en complémentarité des traitements allopathiques. L'évaluation de cette technique est importante, elle s'intègre dans une démarche de qualité. L'acupuncture est proposée aux patientes de la clinique dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire, au même titre que l'on propose de voir un psychologue en soutien. Aussi la demande des patientes est forte depuis la parution de l'étude de Paulus [5], et encore plus forte depuis la parution de la méta-analyse de Manheimer [129]. Les femmes ont connaissance de cette technique soit par les gynécologues, soit par bouche à oreille ou encore sur les forums de discussion sur internet. Il faut donc leur apporter une réponse rationnelle et scientifique.

Il serait regrettable de voir ces patientes se tourner vers des acupuncteurs non médecin, et non qualifiés, hors d'une prise en charge multidisciplinaire. La présence de l'acupuncteur au sein de la clinique permet un regard critique par l'équipe d'obstétrique, et oblige l'acupuncteur à se remettre sans cesse en question. Cette promiscuité permet de partager leurs connaissances et leurs expériences pour apporter le maximum aux patientes.

Les chiffres ne montrent aucune différence de taux de grossesse clinique. Pour les quatre années écoulées, les pourcentages sont similaires et sont confirmés par les tests de Chi-2 non significatifs. Les échantillons de population sont trop petits pour le groupe bénéficiant de l'acupuncture, et déséquilibrées ce qui empêche une analyse statistique intéressante. Les deux groupes ne sont pas comparables en termes d'effectifs. Aussi l'année 2009 est hétérogène, avec des changements de locaux, et l'intégration de nouveaux médecins gynécologues dans l'équipe.

L'analyse des résultats en excluant l'année 2009 montre une différence des taux de grossesse clinique plus marquée, qui reste statistiquement non significatif à cause de l'écart d'effectif entre les deux groupes, qui ne sont toujours pas comparable. Pour les FIV ICSI on note tout de même près de 10 points d'écart. Ce qui va dans le sens de la littérature. Les médecins qui ont intégré l'équipe en 2009, orientent probablement leur patientes en acupuncture quand ils sont en échecs. Ce n'est pas la bonne indication.

De plus on peut aussi reprocher la méthode qui n'est absolument pas randomisée ni même en aveugle. En effet les patientes sont le plus souvent en échec, adressées par les gynécologues de la clinique ce qui pourrait induire une sous estimation des chiffres, car celles recrutées ainsi ont déjà statistiquement moins de chance d'avoir une grossesse. D'autres au contraire viennent par attrait envers l'acupuncture, ce qui entraîne un biais inverse possible de sur-efficacité par augmentation probable de l'effet placebo. Nous n'avons donc pas un échantillon neutre de la population. Et les deux groupes de patientes ne sont pas comparables.

Il est à noter que dans la bibliographie, les études répertoriées sélectionnent les patientes, elles ont généralement moins de 38 ans, et ne sont admises dans les protocoles de recherche que si les embryons sont de bonne qualité, ce qui n'est pas le cas dans notre étude où toutes patientes qui ont demandé de l'acupuncture en bénéficient quelque soit leur âge, l'origine de l'infertilité ou le grade embryonnaire. Ceci explique en partie la différence importante des taux de grossesse entre notre étude et celles de la littérature.

Par ailleurs nous n'avons pas détaillé le taux de réussite par patiente. En effet certaines en sont à leur premier essai alors que d'autres en sont au deuxième, troisième voire quatrième. Donc une patiente qui aura une réussite à son troisième essai aura été comptabilisée deux fois comme un échec. Aussi elles pourront ne pas avoir eu d'acupuncture les deux premières fois et en avoir eu la troisième. Ce qui rend les chiffres encore moins interprétables. Enfin certaines ont été en échec lors de la FIV, mais ont eu un succès lors du transfert d'embryon congelé suivant, et sont également comptabilisées comme un échec.

Il faudrait pouvoir monter une étude en accord avec la clinique et les patientes pour les inclure en acupuncture de façon randomisée pour améliorer la puissance de ce travail. Aussi il faudrait pouvoir proposer l'acupuncture à environ la moitié d'entre elles. A défaut la poursuite de ce travail sur le long terme permettra d'augmenter l'échantillon et donc de gagner en significativité. De plus il faut noter que ce travail visait à évaluer une pratique en place au sein de cette clinique et non pas de faire une étude statistique sur le sujet, ce qui explique que la méthode ne soit pas la plus pertinente.

Il faudrait aussi pouvoir analyser les différences entre les patientes qui sont venues au cabinet avant le jour du transfert et qui donc ont été suivies pendant toute la procédure de stimulation, par rapport à celles qui n'ont eu de l'acupuncture que le jour du transfert. Ces

patientes pourraient être en meilleure condition le jour du transfert. L'étude de Ho suggérait une meilleure ovulation et une augmentation du nombre d'ovocyte prélevé chez les patientes ayant bénéficié d'acupuncture [106]. Mais le petit nombre de patientes étudiées ne permettait pas de faire des conclusions tranchées. Aussi pour les mêmes raisons aucune différence statistique ne pourrait être mise à jour dans notre étude.

On peut noter une variation des taux de grossesses obtenues dans le groupe acupuncture au cours des années. Pour les FIV classiques, il y a une augmentation du taux de grossesse alors qu'il y a une diminution pour les FIV ICSI. Nous n'avons pas d'explication plausible. Aussi vu le nombre de patientes en acupuncture par an, les taux annuel sont non significatifs.

Cependant, notre étude nous a montré que les femmes étaient satisfaites de ce soutien tout au long de leur parcours en FIV, et qu'il leur apportait une diminution des effets secondaires liés aux traitements et une plus grande sérénité pour le jour du transfert, d'après leur témoignage sur nos questionnaires. Malheureusement l'échantillon étant petit, une analyse statistique des résultats n'aurait que peu d'intérêt. Aussi les patientes ne bénéficiant pas d'acupuncture ne remplissent pas ce questionnaire, donc aucune comparaison ne serait possible.

Par ailleurs, on note dans toutes les observations sur les questionnaires une amélioration du confort du transfert, une diminution du stress engendré par la technique, une humanisation de ce moment, une plus grande confiance et une détente importante, mais aussi une diminution des effets secondaires liés aux traitements hormonaux. Moins de bouffées de chaleur, moins de céphalées, moins d'insomnie, moins d'asthénie, moins de mastites sont signalées par les patientes. Elles expriment une amélioration de tous ou certains de ces effets secondaires après la séance d'acupuncture. Ces remarques sont encourageantes et permettent de renforcer l'intérêt de l'acupuncture, qui n'a pas pour seul but d'augmenter les performances d'implantation, mais aussi de soutenir les femmes dans ce parcours difficile.

Aussi nous avons vu que le stress était un facteur diminuant le taux d'implantation, or toutes les patientes se disent plus détendues et plus sereines pour le transfert, ce qui favorise aussi une meilleure implantation.

On note qu'il n'y a pas de remarque négative sur les questionnaires alors qu'on pourrait aisément en trouver. En effet l'acupuncture oblige les patientes à voir un médecin de plus, à subir une intervention supplémentaire, à rester plus longtemps au laboratoire pour le transfert, à subir encore des « piqûres »... Mais il n'y a pas de plainte à ce sujet, ce qui nous permet d'extrapoler que la technique est suffisamment positive pour qu'elle efface ces désagréments. Autrement dit, le bénéfice-contrainte à une balance positive en faveur de l'acupuncture. Seul le coût supplémentaire a été quelques fois relevé ; rappelons que l'étude se déroule dans une clinique où tous les actes médicaux sont accompagnés de dépassements d'honoraires, et qu'il est compréhensible que les patientes aient une limite budgétaire.

CONCLUSION

Nous avons essayé de comprendre dans ce travail comment l'acupuncture agissait. Nous avons pu en saisir quelques mécanismes sans jamais faire référence aux connaissances chinoises, ni au référentiel utilisé en médecine chinoise. Nous avons montré que lorsque l'aiguille d'acupuncture pénètre la barrière cutanée, plusieurs réactions biologiques se mettent en route, tel que la mécanotransduction, des signaux électriques et neuronaux, des zones cérébrales qui s'activent ou se désactivent, des sécrétions de neurotransmetteurs et immunomodulateurs. Nous ne pouvons imputer tous ces phénomènes à un effet placebo seul. Nous avons abordé une partie de la recherche en acupuncture, mais de nombreux domaines sont en cours de recherche et n'ont pas été rapportés dans ce travail, notamment la recherche faite au sein chaque maladies (plus de 15 000 références sur pubmed en acupuncture). L'acupuncture a un effet réel, en plus de l'effet placebo imputable à toute thérapeutique, mais nous ne sommes qu'aux débuts de sa compréhension d'un point de vu occidental.

Les recherches doivent continuer et résoudre le problème de l'évaluation clinique contre fausse acupuncture pour accéder au grade A de niveau de preuve selon l'EBM. Elles doivent être menées par des occidentaux et nous ne devons pas laisser la charge de toutes ces découvertes par les chinois et coréens. En France, un DU d'acupuncture scientifique à ouvert ses portes à Paris, afin de développer la recherche et de permettre aux médecins occidentaux de se former rapidement aux techniques efficaces et simples d'acupuncture validées.

Le travail réalisé au sein de la clinique, pour permettre aux patientes de bénéficier de séances d'acupuncture lors du transfert d'embryon, ne nous a pas permis de confirmer que le protocole de Paulus apportait une amélioration du taux de grossesse. Cependant tous les biais de notre étude nous empêchent également d'invalider ce protocole. Par contre l'acupuncture au cours de la prise en charge en PMA permet aux patientes de mieux vivre ces étapes, tant sur le plan physique que psychologique. La prise en charge en amont semble intéressante au moins pour soulager les effets secondaires liés aux traitements, ainsi que pour les amener dans les meilleures conditions possibles physiques et psychiques pour le transfert. Aussi la prise en charge multidisciplinaire de ces patientes par l'équipe de gynécologie et par l'acupuncteur permet de réduire les effets secondaires des traitements, et d'apporter plus de confort, tout en augmentant leur chance de grossesse. La méthode mérite d'être connue et étendue, et devrait

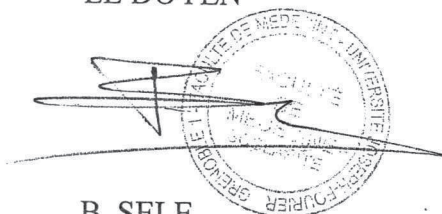
être proposée plus systématiquement à toutes les patientes. Aussi la poursuite de ce travail est primordiale.

Ce travail avait pour but l'évaluation d'une complémentarité de la prise en charge et de la collaboration de médecins, ayant une démarche ouverte sur l'intégration d'autres techniques de soin. En effet, la population a un regard sur d'autres civilisations, et a parfois une demande légitime vis-à-vis du corps médical pour obtenir des réponses. Nous avons aujourd'hui l'opportunité de nous réapproprier ces techniques en les évaluant, en regardant quels sont les bénéfices d'une prise en charge conjointe. Notre médecine laisse aussi de coté de nombreux de problèmes non ou mal résolu ou sans réponse. Il ne faut pas laisser cela aux non médecins. Ils n'ont pas de diagnostics différentiels et ne peuvent travailler en étroite collaboration avec les équipes soignantes. C'est ainsi que ces techniques pourront être utilisées dans les structures de soin, au grand soulagement des patients qui n'iront pas à l'insu de leur médecin, consulter « ailleurs ». Cela est vrai pour beaucoup de pathologies et en particulier les pathologies chroniques (cancer, douleur...) Cela permettrait aussi aux médecins d'accepter leur échec, sans tourner le dos aux patients, en leur proposant le maximum d'aide dans le cadre d'une même structure. Chaque médecine a ses limites, et accepter la complémentarité permet d'élargir ses limites, et d'avoir plus d'outils.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

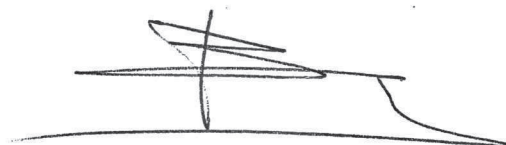
Grenoble, le 16/9/2010

LE DOYEN



B. SELE

LE PRESIDENT DE LA THESE



PROFESSEUR

BIBLIOGRAPHIE

1. Andersen, A.N., et al., *Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE*. Hum. Reprod., 2007. **22**(6): p. 1513-1525.
2. Malizia, B.A., M.R. Hacker, and A.S. Penzias, *Cumulative Live-Birth Rates after In Vitro Fertilization*. N Engl J Med, 2009. **360**(3): p. 236-243.
3. de La Rochebrochard, E., *200 000 enfants conçus par fécondation in vitro en France depuis 30 ans*. Population et société, Bulletin mensuel d'information de l'institut national d'étude démographique, 2008. **451**: p. 1-4.
4. (ICMART), I.C.f.M.A.R.T., et al., *World Collaborative Report on Assisted Reproductive Technology, 2002*. Hum. Reprod., 2009. **24**(9): p. 2310-2320.
5. Paulus, W.E., et al., *Influence of acupuncture on the pregnancy rate in patients who undergo assisted reproduction therapy*. Fertility and Sterility, 2002. **77**(4): p. 721-724.
6. Francophone, U.M.v., *Item 29 : Stérilité du couple : conduite la première consultation*. 2008. p. 1-18.
7. Carlsen, E., et al., *Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years*. British Medical Journal, 1992. **305**: p. 609-13.
8. Swan, S.H., E.P. Elkin, and L. Fenster, *The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996*. Environ Health Perspect, 2000. **108**(10): p. 961-966.
9. Auger, J., et al., *Sperm morphological defects related to environment, lifestyle and medical history of 1001 male partners of pregnant women from four European cities* 10.1093/humrep/16.12.2710. Hum. Reprod., 2001. **16**(12): p. 2710-2717.
10. Belpomme, D., et al., *The growing incidence of cancer : role of lifestyle and screening detection*. Inter Journal of oncology, 2007. **30**: p. 1037-49.
11. Mocarelli, P., et al., *Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring*. The Lancet, 2000. **355**(9218): p. 1858-1863.
12. Landi, M., et al., *Concentrations of dioxin 20 years after Seveso*. The Lancet, 1997. **349**(9068): p. 1811.
13. Sikka, S.C. and R. Wang, *Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis*. 2008. **10**(1): p. 134-145.
14. Rubin, M.M.R.N.C.P.C., *Antenatal Exposure to DES: Lessons Learned - Future Concerns. [Review]*. Obstetrical & Gynecological Survey, 2007. **62**(8): p. 548-55.
15. Paris, F., et al., *Increased serum estrogenic bioactivity in three male newborns with ambiguous genitalia : a potential consequence of prenatal exposure to environmental endocrine disruptors*. Environ Res., 2006. **100**(1): p. 39-49.
16. Huang, P., et al., *Association between phthalate exposure and glutathione S-transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma and endometriosis*. Hum. Reprod., 2010. **25**(4): p. 986-994.
17. Anderson, K., R.J. Norman, and P. Middleton, *Preconception lifestyle advice for people with subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2010. **4**.
18. *Les perturbateurs endocriniens quels risques?*, in *Les rapports*. 2003, Ministère de l'écologie et du développement durable: Paris. p. 19/12/2003.
19. Niboyer, J.E.H., *La moindre résistance à l'électricité des surfaces punctiforme et des trajets des cutanés concordant avec les points et méridiens. Base de l'acupuncture in traité d'acupuncture*. Maisonneuve ed. 1970, Moulins-lès-Metz. 122-349.
20. Cantoni, G. and J. Pontigny, *Recherche scientifique française et acupuncture*. Maisonneuve ed. 1989. 53-208.

21. Hyvarinen, J. and M. Karlsson, *Low resistance skin point that may coincide with acupuncture loci*. Med Biol, 1977. **55**(2): p. 88-94.
22. Martinsen, O.G., et al., *Line patterns in the mosaic electrical properties of human skin; a cross-correlation study*. IEEE Trans Biomed Eng, 2001. **48**(6): p. 731-4.
23. Ahn, A., et al., *Electrical properties of acupuncture points and meridians: A systematic review*. Bioelectromagnetics, 2008. **29**(4): p. 245-256.
24. Piquemal, M., *Point shu de vessie et Système nerveux autonome*. Acupuncture et moxibustion, 2003. **2**(4): p. 205-11.
25. Briot, A. and M. Wong, *Histoire de l'acupuncture japonnaise*. Meridien, 1974. **25-26**: p. 15-55.
26. Piquemal, M., *Acupuncture et membrane cellulaire au vu de la bio-electricité*. Acupuncture et moxibustion, 2005. **4**: p. 307-314.
27. Stephan, J.M., *A la recherche de la réalité biophysique du point d'acupuncture*. Acupuncture et moxibustion, 2004. **3**(4).
28. Moal, P., *Recherche en microscopie électronique et à la microsonde d'une structure particulière du point d'acupuncture : le magnétosome. Application thérapeutiques*. Actes du V^o Congrès de la FAFORMEC, 2001.
29. Bossy, J., J.C. Maurel, and G. Godlewski, *Substratum anatomique des points d'acupuncture*. Bulletin de l'association des anatomistes, 1975. **59**(165): p. 357-62.
30. Plummer, J.P., *Acupuncture point and cutaneous nerves*. Experientia, 1979. **35**(11): p. 1534-5.
31. Rabischong, P., et al., *Experimental Basis of acupuncture analgesia*. Nouvelle presse médicale, 1975. **4**(28): p. 2021-6.
32. Senelar, R. and O. Auziech, *Histologie du point d'acupuncture*. Encyclopedie des médecines naturelles, 1989. **1B-2c**(12): p. 1-7.
33. Shi, X. and Q. Zhang, *Dynamic study of tissues and structure in "De Qi" acupoint*. Zhen Ci Yan Jiu, 1996. **21**(3): p. 60-2.
34. Langevin, H.M., D.L. Churchill, and M.J. Cipolla, *Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the therapeutic effect of acupuncture*. *10.1096/fj.01-0015hyp*. FASEB J., 2001. **15**(12): p. 2275-2282.
35. Langevin, H.M., et al., *Biomechanical response to acupuncture needling in humans*. J Appl Physiol, 2001. **91**(6): p. 2471-2478.
36. Langevin, H.M., et al., *Evidence of Connective Tissue Involvement in Acupuncture*. FASEB J., 2002: p. 01-0925fje.
37. Langevin, H.M., et al., *Dynamic fibroblast cytoskeletal response to subcutaneous tissue stretch ex vivo and in vivo*. Am J Physiol Cell Physiol, 2005. **288**(3): p. C747-756.
38. Langevin, H.M., et al., *Subcutaneous tissue fibroblast cytoskeletal remodeling induced by acupuncture: Evidence for a mechanotransduction-based mechanism*. Journal of Cellular Physiology, 2006. **207**(3): p. 767-774.
39. Langevin, H.M., et al., *Fibroblast spreading induced by connective tissue stretch involves intracellular redistribution of F- and F²-actin*. Histochemistry and Cell Biology, 2006. **125**(5): p. 487-495.
40. Stephan, J.M., *Acupuncture, récepteurs transmembranaires à tyrosine-kinase, à cytokine et transduction*. Acupuncture et moxibustion, 2007(9): p. 79-86.
41. Yang, Z.B., et al., *Enhanced expression of epidermal growth factor receptor gene in gastric mucosal cells by the serum derived from rats treated with electroacupuncture at stomach meridian acupoint*. World Journal of Gastroenterology, 2006. **12**(34): p. 5557-61.

42. Yun, S.J., et al., *Effect of electroacupuncture on the stress-induced changes in brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus*. Neuroscience Letters, 2002. **318**(2): p. 85-88.
43. Sun, N., et al., *Electroacupuncture regulates NMDA receptor NR1 subunit expression via PI3-K pathway in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion*. Brain Research, 2005. **1064**(1-2): p. 98-107.
44. Wang, S.J., et al., *Enhanced expression of phospho-Akt by electro-acupuncture in normal rat brain*. Neurological Research, 2002. **24**: p. 719-724.
45. Cheng, X.D., et al., *Effect of electroacupuncture on the activities of tyrosine protein kinase in subcellular fraction of activated T lymphocytes from the traumatized rats*. Acupunct Electrother Res, 1998. **23**(3-4): p. 161-70.
46. Kim, C.K., et al., *Electroacupuncture up-regulates natural killer cell activity : Identification of genes altering their expressions in electroacupuncture induced up-regulation of natural killer cell activity*. J Neuroimmunol, 2005. **168**(1-2): p. 144-53.
47. Stephan, J.M., *A la recherche du substratum anatomique du point d'acupuncture*. Acupuncture et moxibustion, 2006. **5**(3): p. 252-61.
48. De Vernejoul, P., P. Albarède, and J.C. Darras, *Nuclear medicine and acupuncture message transmission*. The Journal of Nuclear Medicine, 1992. **33**(3).
49. Kovacs, F.M., et al., *Experimental study on radioactive pathways of hypodermically injected technetium-99m*. Journal of Nuclear Medicine, 1992. **33**: p. 403-407.
50. Schlebusch, K.P., M.O. Walburg, and F.A. Popp, *Biophotonics in the Infrared Spectral Range Reveal Acupuncture Meridian Structure of the Body* doi:10.1089/acm.2005.11.171. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2005. **11**(1): p. 171-173.
51. Lo, S.-y., *Meridians in acupuncture and infrared imaging*. Medical Hypotheses, 2002. **58**(1): p. 72-76.
52. Narongpant, V., et al., *La symétrie anatomique d'un méridien d'acupuncture traditionnelle chinoise par visualisation thermographique infrarouge*. Acupuncture et moxibustion, 2006. **5**(2): p. 132-41.
53. Agarwal-Kozlowski, K.M.D., A.-C.M.D. Lange, and H.M.D. Beck, *Contact-free Infrared Thermography for Assessing Effects during Acupuncture: A Randomized, Single-blinded, Placebo-controlled Crossover Clinical Trial*. Anesthesiology, 2009. **111**(3): p. 632-639.
54. Langevin, H.M. and J.A. Yandow, *Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes*. The Anatomical Record, 2002. **269**(6): p. 257-265.
55. Ahn, A., et al., *Electrical impedance along connective tissue planes associated with acupuncture meridians*. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2005. **5**(1): p. 10.
56. Sato, A. and R.F. Schimdt, *Somatosympathetic reflexes : afferent fibers, central pathways, discharges characteristics*. Physiol Rev., 1973. **53**: p. 916-47.
57. Sato, A., Y. Sato, and S. Uchida, *Reflex modulation of visceral functions by acupuncture-like stimulation in anesthetized rats*. International Congress Series Acupuncture - is there a physiological basis?, 2002. **1238**: p. 111-123.
58. Araki, T., et al., *Response of adrenal sympathetic nerve activity and catecholamine secretion to cutaneous stimulation in anesthetized rats*. Neuroscience, 1984. **12**: p. 289-299.
59. Wang, S., Z.N. Kain, and P. White, *Acupuncture Analgesia: I. The Scientific Basis. [Review]*. Anesthesia and analgesia, 2008. **110**(2): p. 602-10.
60. Pomeranz, B. and D. Chiu, *Naloxone blockade of acupuncture analgesia: Endorphin implicated*. Life Sciences, 1976. **19**(11): p. 1757-1762.

61. Mayer, D., D. Price, and A. Rafii, *Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone*. Brain Research, 1977. **121**(2): p. 368-72.
62. Han, J.S. and S.L. Sun, *Differential release of enkephaline and dynorphine by low and high frequency electroacupuncture in the central nervous system*. Acupuncture Science international Journal, 1990. **1**: p. 19-27.
63. Lee, H.J. and A.J. Beitz, *The distribution of brain-stem and spinal cord nuclei associated with different frequencies of electroacupuncture analgesia*. Pain, 1993. **52**(1): p. 11-28.
64. Clement-Jones, V., et al., *Increased [beta]-endorphine but not met-enkephaline levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain*. The Lancet, 1980. **316**(8201): p. 946-949.
65. Han, J.S., *Acupuncture and endorphine*. Neuroscience letters, 2004. **361**: p. 258-261.
66. Wang, J.Q., L. Mao, and J.S. Han, *Comparison of the antinociceptive effects induced by electroacupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation in the rat*. Inter Journal Neuroscience, 1992. **65**: p. 117-129.
67. Andersson, S. and T. Lundeberg, *Acupuncture - from empiricism to science: functional background to acupuncture effects in pain and disease*. Med Hypotheses, 1995. **45**: p. 271 - 281.
68. Piquemal, M., *Points Shu, merveilleux et système nerveux végétatif*. Acupuncture et moxibustion, 2007. **6**(3): p. 232-235.
69. Kagitani, F., S. Uchida, and H. Hotta, *Afferent nerve fibers and acupuncture*. Autonomic Neuroscience, 2010. **In Press, Corrected Proof**.
70. Sakatani, K., et al., *Effect of acupuncture on autonomic nervous function and prefrontal cortex activity*. Adv Exp Med Biol, 2010. **662**: p. 455-60.
71. Cho, Z.H., et al., *New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1998 **95** (5): p. 2670-2673
72. Stephan, J.M., *Imagerie par résonance magnétique de l'action de l'acupuncture à spécificité visuelle*. Acupuncture et Moxibustion, 2007. **6**(4): p. 321-330.
73. Yan, B., et al., *Acupoint-specific fMRI patterns in human brain*. Neuroscience Letters, 2005. **383**(3): p. 236-240.
74. Fang, J., et al., *The salient characteristics of the central effects of acupuncture needling: Limbic-paralimbic-neocortical network modulation*. Hum Brain Mapp, 2008. **30**: p. 1196-1206.
75. Asghar, A.U., et al., *Acupuncture needling sensation: The neural correlates of deqi using fMRI*. Brain Research, 2010. **1315**: p. 111-118.
76. Bai, L., et al., *Time-varied characteristics of acupuncture effects in fMRI studies*. Human Brain Mapping, 2009. **30**(11): p. 3445-3460.
77. Hui, K.K.S., et al., *Monitoring acupuncture effects on human brain by fMRI*. J Vis Exp, 2010. **38**: p. 1190.
78. Cho, S.Y., et al., *fMRI Study of Effect on Brain Activity According to Stimulation Method at LI11, ST36: Painful Pressure and Acupuncture Stimulation of Same Acupoints*. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2010. **16**(4): p. 489-495.
79. Hui, K.K.S., et al., *Acupuncture mobilizes the brain's default mode and its anti-correlated network in healthy subjects*. Brain Research, 2009. **1287**: p. 84-103.
80. Park, M.S., et al., *Changes in brain FDG metabolism induced by acupuncture in healthy volunteers*. Acta Radiologica, 2010. **Epub ahead of print**: p. 1-6.

81. Chen, A.C.N., et al., *Mode and site of acupuncture modulation in the human brain: 3D (124-ch) EEG power spectrum mapping and source imaging*. NeuroImage, 2006. **29**(4): p. 1080-1091.
82. Kim, S.K. and H. Bae, *Acupuncture and immune modulation*. Autonomic Neuroscience, 2010. **In Press, Corrected Proof**.
83. Abbas, A.K., K.M. Murphy, and A. Sher, *Functional diversity of helper T lymphocytes*. 1996. **383**(6603): p. 787-793.
84. Maggi, E., *The TH1/TH2 paradigm in allergy*. Immunotechnology, 1998. **3**(4): p. 233-244.
85. Biernacki, W. and M.D. Peake, *Acupuncture in treatment of stable asthma*. Respiratory Medicine, 1998. **92**(9): p. 1143-1145.
86. Park, M.B., et al., *Suppression of IgE production and modulation of Th1/Th2 cell response by electroacupuncture in DNP-KLH immunized mice*. Journal of Neuroimmunology, 2004. **151**(1-2): p. 40-44.
87. Maciocia, G., *Obstetrics and gynaecology in chinese medicine*. 1998, Sydney: Livingstone Churchill. 952.
88. Autoche, B., et al., *Acupuncture en gynécologie et obstétrique*. 1986, Paris: Maloine. 308.
89. Smith, J.F., et al., *The use of complementary and alternative fertility treatment in couples seeking fertility care: data from a prospective cohort in the United States*. Fertility and Sterility, 2010. **93**(7): p. 2169-2174.
90. de Lacey, S., C. Smith, and C. Paterson, *Building resilience: A preliminary exploration of women's perceptions of the use of acupuncture as an adjunct to In Vitro Fertilisation*. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2009. **9**(1): p. 50.
91. Gerhard, I. and F. Postneek, *Auricular acupuncture in the treatment of femal infertility*. Gynecol Endocrinol, 1992. **6**(3): p. 171-81.
92. Chen, B.Y., *Acupuncture normalizes dysfunction of hypothalamic-pituitary-ovarian axis*. Acupuncture Electrother Research, 1997. **22**(2): p. 97-108.
93. Stener-Victorin, E., et al., *Reduction of blood flow impedance in the uterine arteries of infertile women with electro-acupuncture*. Human Reproduction., 1996. **11**(6): p. 1314-1317.
94. Steer, C.V., et al., *The use of transvaginal color flow imaging after in vitro fertilization to identify potimum uterine condition before embryo transfert*. Fertility and sterility, 1994. **61**(1): p. 53-8.
95. Salle, B., et al., *Preliminary report of an ultrasonography and colour Doppler uterine score to predict uterine receptivity in an in-vitro fertilization programme*. Hum. Reprod., 1998. **13**(6): p. 1669-1673.
96. Stener-Victorin, E., et al., *Effects of electro-acupuncture on anovulation in women with polycystic ovary syndrome*. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, 2000. **79**(3): p. 180-188.
97. Stener-Victorin, E., et al., *Effects of Electro-Acupuncture on Nerve Growth Factor and Ovarian Morphology in Rats with Experimentally Induced Polycystic Ovaries*. Biology of Reproduction, 2000. **63**(5): p. 1497-1503.
98. Chang, R., P.H. Chung, and Z. Rosenwaks, *Role of acupuncture in the treatment of female infertility*. Fertility and Sterility, 2002. **78**(6): p. 1149-1153.
99. Knardahl, S., et al., *Sympathetic nerve activity after acupuncture in humans*. Pain, 1998. **75**(1): p. 19-25.
100. Domar, A.D., P.C. Zuttermeister, and R. Friedman, *The psychological impact of infertility : a comparaison with patients with other medical condition*. Journal Psychosom Obstet Gynaecol, 1993. **14**: p. 45-52.

101. Stener-Victorin, E., R. Kobayashi, and M. Kurosawa, *Ovarian blood flow responses to electro-acupuncture stimulation at different frequencies and intensities in anaesthetized rats*. *Autonomic Neuroscience*, 2003. **108**(1-2): p. 50-56.
102. Liu, X.Y., G.Y. Huang, and M.M. Zhang, *Preliminary study on the mechanism of acupuncture in promoting embryo implantation in rats*. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2007. **27**(7): p. 633-6.
103. Stener-Victorin, E. and X. Wu, *Effects and mechanisms of acupuncture in the reproductive system*. *Autonomic Neuroscience*, 2010. **In Press, Corrected Proof**.
104. Sato, A., et al., *Calcitonin gene-related peptide produces skeletal muscle vasodilation following antidromic stimulation of unmyelinated afferents in the dorsal root in rats*. *Neuroscience Letters*, 2000. **283**(2): p. 137-140.
105. Stener-Victorin, E., E. Jedel, and L. Mannerås, *Acupuncture in Polycystic Ovary Syndrome: Current Experimental and Clinical Evidence*. *Journal of Neuroendocrinology*, 2008. **20**(3): p. 290-298.
106. Ho, M., et al., *Electroacupuncture Reduces Uterine Artery Blood Flow Impedance in Infertile Women*. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2009. **48**(2): p. 148-151.
107. Gallinelli, A., et al., *Immunological changes and stress are associated with different implantation rates in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer*. *Fertility and Sterility*, 2001. **76**(1): p. 85-91.
108. Huang, G.Y., et al., *Involvement of connexin 43 in the acupuncture effect of improving rat blastocyst implantation*. *Fertility and Sterility*, 2010. **93**(5): p. 1715-1717.
109. Liu, X.Y., G.Y. Huang, and M.M. Zhan, *Effect of acupuncture promoting embryo implantation and development in the rat with dysfunctional embryo implantation*. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2007. **27**(6): p. 439-42.
110. Magarelli, P.C., D.K. Cridennda, and M. Cohen, *Changes in serum cortisol and prolactin associated with acupuncture during controlled ovarian hyperstimulation in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer treatment*. *Fertility and sterility*, 2008: p. 1-9.
111. Paulus, W.E., et al., *Placebo-controlled trial of acupuncture effects in assisted reproductive therapy*. *Human Reproduction*, 2003. **18 supplement 1**: p. xviii18.
112. Paulus, W.E., et al., *Motility of the endometrium after acupuncture treatment*. *Fertility and Sterility*, 2003. **80**(Supplement 3): p. 131.
113. Westergaard, L.G., et al., *Acupuncture on the day of embryo transfer significantly improves the reproductive outcome in infertile women: a prospective, randomized trial*. *Fertility and Sterility*, 2006. **85**(5): p. 1341-1346.
114. Westergaard, L.G., et al., *Positive effects of acupuncture in assisted reproductive technologies are not mediated by changes in ovarian and endometrial production of estradiol, progesterone, and placental protein 14*. *Fertility and Sterility*, 2006. **85**(5): p. 1368-1369.
115. Westergaard, L.G., et al., *Circulating concentrations of placenta protein 14 during the natural menstrual cycle in women significantly reflect endometrial receptivity to implantation and pregnancy during successive assisted reproduction cycles*. *10.1093/humrep/13.9.2612 Human Reproduction* 1998 **13** (9): p. 2612-2619
116. Magarelli, P.C. and D.K. Cridennda, *Acupuncture & IVF poor responders: a cure?* *Fertility and sterility*, 2004. **81**: p. 20.
117. Magarelli, P.C., D.K. Cridennda, and M. Cohen, *Acupuncture and good prognosis IVF patients: Synergy*. *Fertility and Sterility*, 2004. **82**(Supplement 2): p. S80-S81.

118. Dieterle, S., et al., *Effect of acupuncture on the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a randomized, prospective, controlled clinical study*. Fertility and Sterility, 2006. **85**(5): p. 1347-1351.
119. Quintero, R., *A randomized, controlled, double-blind, cross-over study evaluating acupuncture as an adjunct to IVF*. Fertility and Sterility, 2004. **81**(Supplement 3): p. 11-12.
120. Wang, W., et al., *A Matched Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Acupuncture for Improving Pregnancy Rates Following In Vitro Fertilization-Embryo Transfer*. Fertility and Sterility, 2005. **83**(5, Supplement 1): p. S24.
121. Udoff, L.C., et al., *P-45: The effect of acupuncture on outcomes in in-vitro fertilization (IVF)*. Fertility and Sterility
American Society for Reproductive Medicine 62nd Annual Meeting, American Society for Reproductive Medicine 62nd Annual Meeting, 2006. **86**(3, Supplement 1): p. S145.
122. Domar, A.D., *Acupuncture and infertility: we need to stick to good science*. Fertility and Sterility, 2006. **85**(5): p. 1359-1361.
123. Myers, E.R., *Acupuncture as adjunctive therapy in assisted reproduction: remaining uncertainties*. Fertility and Sterility, 2006. **85**(5): p. 1362-1363.
124. Collins, J., *The play of chance*. Fertility and Sterility, 2006. **85**(5): p. 1364-1367.
125. Anderson, B.J. and L. Rosenthal, *Acupuncture and IVF Controversies*. Fertility and Sterility, 2007. **87**(4): p. 1000.
126. Smith, C., M. Coyle, and R.J. Norman, *Influence of acupuncture stimulation on pregnancy rates for women undergoing embryo transfer*. Fertility and Sterility, 2006. **85**(5): p. 1352-1358.
127. Benson, M.R., et al., *P-18: Impact of acupuncture before and after embryo transfer on the outcome of in vitro fertilization cycles: A prospective single blind randomized study*. Fertility and Sterility
American Society for Reproductive Medicine 62nd Annual Meeting, American Society for Reproductive Medicine 62nd Annual Meeting, 2006. **86**(3, Supplement 1): p. S135.
128. Domar, A.D., et al., *P-663: The impact of acupuncture on IVF outcome*. Fertility and Sterility
American Society for Reproductive Medicine 62nd Annual Meeting, American Society for Reproductive Medicine 62nd Annual Meeting, 2006. **86**(3, Supplement 1): p. S378-S379.
129. Manheimer, E., et al., *Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2008.
130. Hrobjartsson, A. and P.C. Gotzsche, *Is the Placebo Powerless?- An Analysis of Clinical Trials Comparing Placebo with No Treatment*. N Engl J Med, 2001. **344**(21): p. 1594-1602.
131. Smith, C., C. Crowther, and J. Beilby, *Pregnancy outcome following women's participation in a randomised controlled trial of acupuncture to treat nausea and vomiting in early pregnancy*. Complementary Therapies in Medicine, 2002. **10**(2): p. 78-83.
132. Altman, D.G., *Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement: Authors must provide enough information for readers to know how the trial was performed. [Editorial]*. British Medical Journal, 1996. **313**: p. 570-1.
133. Cheong, Y.C., E.H.Y. Ng, and W.L. Ledger, *Acupuncture and assisted conception*. Cochrane Database Syst Rev, 2008. **8**(4): p. CD006920.
134. Craig, L.B., et al., *Acupuncture lowers pregnancy rates when performed before and after embryo transfer*. Fertility and Sterility, 2007. **88**(Supplement 1): p. S40.

135. El-Toukhy, T., et al., *A systematic review and meta-analysis of acupuncture in in vitro fertilisation*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2008. **115**(10): p. 1203-1213.
136. Ng, E.H.Y., et al., *The role of acupuncture in the management of subfertility*. Fertility and Sterility, 2008. **90**(1): p. 1-13.
137. So, E.W.S., et al., *A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment* 10.1093/humrep/den380. Hum. Reprod., 2009. **24**(2): p. 341-348.
138. Moy, I., et al., *Randomized controlled trial: effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization*. Fertility and Sterility, 2010. **In Press, Corrected Proof**(2010).
139. Andersen, D., et al., *Acupuncture on the day of embryo transfer: a randomized controlled trial of 635 patients*. Reproductive BioMedicine Online, 2010. **In Press, Accepted Manuscript**.
140. MacPherson, H., et al., *Standards for Reporting Interventions in Controlled Trials of acupuncture : The STRICTA recommendations*. J Alt Compl Med, 2002. **8**(1): p. 85-9.
141. Lundeberg, T., et al., *Is Placebo Acupuncture What It is Intended to Be?* eCAM, 2009: p. nep049.
142. Volf, N. and L. Ferdman. *L'acupuncture Japonaise dans le traitement des douleurs neuro-musculaires*. in *Echange George Soulier de Morant 2010*. 2010. Paris.
143. Lundeberg, T. and I. Lund, *Are reviews based on sham acupuncture procedures in fibromyalgia syndrome (FMS) valid?* Acupunct Med, 2007. **25**: p. 100 - 106.
144. Lund, I., J. Naslund, and T. Lundeberg, *Minimal acupuncture is not a valid placebo control in randomised controlled trials of acupuncture: a physiologist's perspective*. Chinese Medicine, 2009. **4**(1): p. 1.
145. Baldry, P., *Acupuncture, Trigger Points and Musculoskeletal Pain*. Hardbound ed. 2004, London: Churchill Livingstone. 400.
146. Harris, R.E., et al., *Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on [mu]-opioid receptors (MORs)*. NeuroImage Brain Body Medicine, 2009. **47**(3): p. 1077-1085.
147. Madsen, M.V., P.C. Gotzsche, and A. Hrobjartsson, *Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups*. BMJ, 2009. **338**(jan27_2): p. a3115-.
148. Goddard, G., et al., *A controlled trial of placebo versus real acupuncture*. The Journal of Pain, 2005. **6**(4): p. 237-242.
149. Park, J.B., et al., *Validating a new non-penetrating sham acupuncture device: two randomised controlled trials*. Acupuncture in Medicine, 2002. **20**(4): p. 168-174.
150. Kaptchuk, T., et al., *Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments*. BMJ, 2006. **332**: p. 391 - 397.
151. Dincer, F. and K. Linde, *Sham interventions in randomized clinical trials of acupuncture - a review*. Complement Ther Med, 2003. **11**: p. 235 - 242.
152. Santé, H.A.d., *Comment mieux informer les femmes enceintes? Recommendation pour les professionnels de santé*, 2005: p. 23.
153. Zou, D., et al., *Inhibition of transient lower esophageal sphincter relaxation by electrical acupoint stimulation*. American journal of physiology gastrointestinal liver physiology, 2005: p. G197-201.
154. Jewel, D. and G. Young, *Intervention for nausea and vomiting in early pregnancy*. The Cochrane Library, 2003(4).
155. Neri, I., et al., *Acupuncture versus pharmacological approach to reduce hyperemesis gravidarum discomfort*. Minerva ginecology, 2005. **57**(4): p. 471-5.

156. Wang, S.J., et al., *Experimental Study on Acupuncture Activating the Gonadotropin-releasing Hormone Neurons in Hypothalamus*. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010. **30**(1): p. 30-39.
157. Enck, P., F. Benedetti, and M. Schedlowsk, *New insights into the placebo and nocebo responses*. Neuron, 2008. **59**: p. 195 - 206.
158. Balint, M., *Le médecin, le malade et la maladie*. 4 ed, ed. Payot. 1988, Paris.
159. Cathébras, P., *Troubles fonctionnels et somatisation ; Comment aborder les symptômes médicalement inexplicables?*, ed. Masson. 2006, Issy-les-Moulineaux.
160. Canguilem, G., *Le normal et le pathologique*, ed. PUF. 2007, Paris: Quadrige.
161. Académie de médecine traditionnelle chinoise, P., *Précis d'acupuncture chinoise*. Langue étrangère de Pékin ed. 1990.
162. Jansen, T., *La solution intérieure, vers une nouvelle médecine du corps et de l'esprit.*, ed. Fayard. 2006, Paris. 219-243.
163. Lee, H.J., et al., *Electroacupuncture reduces stress-induced expression of c-fos in the brain of the rat*. Am J Chin Med, 2004. **32**(5): p. 795-806.
164. Han, Y.Y., et al., *Investigation on the changes of dependent signal on the amplitude of low frequency fluctuations at blood oxygen level in brain after acupuncture Neiguan (PC6)*. Zhongguo Zhen Jiu, 2009. **29**(8): p. 647-51.
165. Yang, Y.Q. and G.Y. Huang, *Study on effect of acupuncture on mice dysmenorrhea model and the mechanism*. Zhongguo Zhen Jiu, 2008. **28**(2): p. 119-21.
166. Yang, Y.Q. and G.Y. Huang, *Effect of acupuncture on Cx43 knock-out dysmenorrhea response*. Zhen Ci Yan Jiu, 2008. **33**(6): p. 366-71.
167. Liu, F., et al., *Study on the underlying mechanism of acupuncture in regulating neuroendocrine activity in dysmenorrhea rats*. Zhen Ci Yan Jiu, 2009. **34**(1): p. 3-8.
168. Jin, Y.B., Z.L. Sun, and H.F. Jin, *Randomized controlled study on ear-electroacupuncture treatment of endometriosis-induced dysmenorrhea*. Zhen Ci Yan Jiu, 2009. **34**(3): p. 188-92.
169. Bazarganipour, F., et al., *A randomized clinical trial of the efficacy of applying a simple acupressure protocol to the Taichong point in relieving dysmenorrhea*. International Journal of Gynecology & Obstetrics. **In Press, Corrected Proof**.
170. Fu, W.B., et al., *Depressive Neurosis Treated by Acupuncture for Regulating the Liver --A Report of 176 Cases*. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2009. **29**(2): p. 83-86.
171. Zhu, Y., Q.Y. Liu, and L.S. Zhuo, *Influence of electroacupuncture of Baihui (GV20) and Sanyinjiao (SP6) on hippocampal 5-HT and AChE immuno-activity in chronic depression rats*. Zhen Ci Yan Jiu, 2009. **34**(1): p. 16-20.
172. Cakmak, Y.O., et al., *Point- and frequency-specific response of the testicular artery to abdominal electroacupuncture in humans*. Fertility and Sterility, 2008. **90**(5): p. 1732-1738.
173. Yi, W.M., et al., *Effect of electroacupuncture on urinary bladder function after radical hysterectomy*. Zhongguo Zhen Jiu, 2008. **28**(9): p. 653-5.
174. Stephan, J.M., *Acupuncture expérimentale, stress et molécules informationnelles*. Acupuncture et moxibustion, 2006. **5**(2): p. 162-70.
175. Lau, W.K., et al., *Electroacupuncture versus celecoxib for neuropathic pain in rat SNL model*. Neuroscience, 2010. **In Press, Corrected Proof**.
176. Wong, C.L., K.Y. Lai, and H.M. Tse, *Effect of SP6 acupressure on pain and menstrual distress in young women with dysmenorrhea*. Complement Ther Clin Pract, 2010. **16**(2): p. 64-9.

177. Chen, H.M. and C.H. Chen, *Effect of acupressure on menstrual distress in adolescent girls : a comparaison between Hegu-Sanyinjiao Matched Points and Hegu, Zusanli single point*. J Clin Nurs, 2010. **19**(7-8): p. 998-1007.
178. He, D.J., G.Y. Huang, and M.M. Zhan, *Effect of acupuncture on the luteal function of rats with dysfunctional embryo implantation*. Zhongguo Zhen Jiu, 2009. **29**(11): p. 910-3.
179. Kashanian, M. and S. Shahali, *Effetc of acupressure at the Sanyinjiao point (SP6) on the process of active phase of labor in nulliparas women*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009. **15**: p. 1-4.
180. Xu, L.L., et al., *Comparative study on the analgesic effet of electroacupuncture at Sanyinjiao (SP6), Hegu (LI4), Xuehai (SP10) in dysmenorrhea rats*. Zhongguo Zhen Jiu, 2010. **30**(6): p. 491-4.
181. Chen, Y.F., et al., *Effect of acupuncture combined with medicine on expression of matrix metalloproteinase-2 in the rat endometriosis*. Zhongguo Zhen Jiu, 2008. **28**(9): p. 675-80.
182. Chao, A.S., et al., *Pain relief by applying transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on acupuncture points during the first stage of labor: A randomized double-blind placebo-controlled trial*. Pain, 2007. **127**(3): p. 214-220.
183. Peng, T., et al., *Trancutaneous electrical stimulation on acupoints relieves labor pain : a non-randomized controlled study*. Chin J Integr Med, 2010. **16**(3): p. 234-8.
184. Li, C.H., Y.Z. Wang, and X.Y. Guo, *Acupuncture at siguan point for traitement of primary dysmenorrhea*. Zhongguo Zhen Jiu, 2008. **28**(3): p. 187-90.
185. Hamilton, M., *Diagnosis ant rating of anxiety, in studies of Anxiety*. Brit. J. Psychiatry, 1969. **3**(Spec. Pub.): p. 76-79.

ANNEXES

**FICHE D'EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE PAR
ACUPUNCTURE
DE LA PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE**

NOM :

DATE :

PRENOM :

AGE :

TABAGISME :

CAUSE DE L'INFERTILITE :

DATE DE DEBUT DE PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE :

NOMBRE D'INSEMINATION :

NOMBRE DE FIV (en précisant si possible les dates) :

NOMBRE DE TRANSFERTS (en précisant si possible les dates) :

TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX ASSOCIES :

AVEZ- VOUS EU DES SEANCES D'ACUPUNCTURE AVANT LE TRANSFERT DE CE JOUR ⁽¹⁾ :

OUI

NON

LE TRANSFERT A ETE ⁽¹⁾ :

FACILE

/

DIFFICILE

DOULOUREUX :

OUI

NON

QUE VOUS A APPORTE CETTE APPROCHE MEDICALE COMPLEMENTAIRE ? :

SERIEZ-VOUS PRETE À RECOMMENCER ⁽¹⁾ ? :

OUI

NON

Si non pourquoi :

AVEZ-VOUS EU UNE PRISE EN CHARGE ASSOCIEE AUTRE (OSTHEOPATHIE, SOPHROLOGIE) ?
ET SI OUI LAQUELLE :

(1) entourer la réponse

QUESTIONNAIRE A REMPLIR AVANT L'INSEMINATION OU LE TRANSFERT

(Partie remise à la patiente)

COTATION	
0 : Absent ; 1 : léger ; 2 : moyen ; 3 : fort ; 4 : maximal (invalidant)	
<p><i>Humeur anxieuse</i> Inquiétude - Attente du pire - Appréhension (anticipation avec peur) - Irritabilité</p>	<input type="text" value="0"/> <input style="width: 20px; height: 20px; background-color: #ADD8E6;" type="checkbox"/>
<p><i>Tension</i> Sensation de tension - Fatigabilité - Impossibilité de se détendre – Réaction de sursaut – Pleurs faciles – Tremblements – Sensation d’être incapable de rester en place.</p>	<input type="text" value="0"/> <input style="width: 20px; height: 20px; background-color: #ADD8E6;" type="checkbox"/>
<p><i>Peurs</i> Du noir - Des gens que l’on ne connaît pas - D’être abandonné seul - Des gros animaux - De la circulation - De la foule</p>	<input type="text" value="0"/> <input style="width: 20px; height: 20px; background-color: #ADD8E6;" type="checkbox"/>
<p><i>Insomnie</i> Difficulté d’endormissement – Sommeil interrompu – Sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil – Rêves pénibles – Cauchemars – Terreurs nocturnes.</p>	<input type="text" value="0"/> <input style="width: 20px; height: 20px; background-color: #ADD8E6;" type="checkbox"/>
<p><i>Fonctions intellectuelles (cognitives)</i> Difficultés de concentration – mauvaise mémoire</p>	<input type="text" value="0"/> <input style="width: 20px; height: 20px; background-color: #ADD8E6;" type="checkbox"/>
<p><i>Humeur dépressive</i> Pertes des intérêts – Ne prend plus plaisir à ses passe-temps – Dépression – Insomnie du matin – Variations de l’humeur dans la journée</p>	<input type="text" value="0"/> <input style="width: 20px; height: 20px; background-color: #ADD8E6;" type="checkbox"/>
<p><i>Symptômes somatiques généraux (musculaires)</i> Douleurs et courbatures dans les muscles - Raideurs musculaires - Sursauts musculaires -Secousses cloniques- Grincements des dents -Voix mal assurée</p>	<input type="text" value="0"/> <input style="width: 20px; height: 20px; background-color: #ADD8E6;" type="checkbox"/>
<p><i>Symptômes somatiques généraux sensoriels</i> Tintements d oreilles vision brouillée -Bouffées de chaleur ou de froid -Sensations de faiblesse -Sensations de picotements</p>	<input type="text" value="0"/> <input style="width: 20px; height: 20px; background-color: #ADD8E6;" type="checkbox"/>
<p><i>Symptômes cardiovasculaires</i> Tachycardie - Palpitations - Douleurs dans la poitrine -Battements des vaisseaux Sensations syncopales -Extra systoles</p>	<input type="text" value="0"/> <input style="width: 20px; height: 20px; background-color: #ADD8E6;" type="checkbox"/>

<p><i>Symptômes respiratoires</i></p> <p>Poids sur la poitrine ou sensation de constriction -Sensations d'étouffement-Soupirs Dyspnée</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">0 <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></div>
<p><i>Symptômes gastro-intestinaux</i></p> <p>Difficulté pour avaler – Vents - Dyspepsie : douleurs avant ou après les repas, sensation de brûlure, ballonnement, pyrosis, nausées, vomissements, creux à l'estomac, « coliques » abdominales – Borborygmes – Diarrhée – Perte de poids - Constipation</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">0 <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></div>
<p><i>Symptômes génitaux urinaires</i></p> <p>Aménorrhée – Ménorragies – Apparition de frigidité – Mictions fréquentes – Urgence de la miction -</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">0 <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></div>
<p><i>Symptômes du système nerveux autonome</i></p> <p>Bouche sèche – Accès de rougeur – Pâleur – Tendance à la sudation – Vertiges – Céphalée de tension – Horripilation.</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">0 <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></div>

MERCI DE REMETTRE CES DOCUMENTS LE JOUR MEME AU SECRETARIAT

(Partie remplie par le médecin acupuncteur)

<p><i>Comportement lors de l'entretien</i></p> <p><u>Général</u> : Tendu, non à son aise – Agitation nerveuse des mains, tripote ses doigts, serre les poings, tics, serre son mouchoir</p> <p><u>Instabilité</u> : va-et-vient – tremblement des mains – Front plissé – Faciès tendu – Augmentation du tonus musculaire – Respiration haletante – Pâleur faciale.</p> <p><u>Physiologique</u> : Avale sa salive – Eructations – Tachycardie au repos – Rythme respiratoire à plus de 20/mn – Réflexes tendineux vifs – Tremblements – Dilatation pupillaire – Exophtalmie – Sudation – Battements des paupières.</p>	<table border="1"><tr><td data-bbox="1241 481 1311 533">0</td><td data-bbox="1311 481 1362 533"></td></tr></table>	0	
0			

HAASER (Claire) - Intégration de l'Acupuncture en Médecine Occidentale : exemple dans l'Aide Médicale à la Procréation.
XXx. Th Méd. GRENOBLE ; 2010

RESUME :

L'acupuncture est une approche médicale qui, bien que venue de l'orient, est de mieux en mieux connue dans ses mécanismes d'actions et repose sur des bases scientifiques solides. Aussi cette médecine s'intègre parfaitement dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire, et une approche complémentaire à la médecine générale. Ce travail présente d'une part, les recherches sur l'état des connaissances du mécanisme d'action de l'acupuncture. Les aspects électriques, histologiques, neurologiques et endocriniens, ainsi que les notions de transduction et mécanotransduction sont abordés. D'autre part ce travail évalue la place de l'acupuncture dans le cadre des Fécondations in Vitro, à la lumière des études récentes. Ainsi que l'utilisation de ce protocole d'acupuncture, lors d'une prise en charge multidisciplinaire en procréation médicale assistée, à Lyon, de janvier 2006 à décembre 2009. Les résultats ne montrent pas de différence statistique du taux de grossesse, mais une semble apporter une amélioration des effets secondaires, au vu des réponses des patientes. liés aux traitements et des meilleures conditions physiques et psychologiques pour le transfert. En conclusion, les effets de l'acupuncture ne peuvent être imputés au seul effet placebo. Des études de grande échelle et de bonne qualité doivent être mises en place dans le cadre de la recherche universitaire. Elle apporte un bénéfice non négligeable, aux patients, ainsi qu'aux équipes médicales multidisciplinaires qui l'intègrent.

MOTS CLES :

- FIV
- ICSI
- Procréation médicale assistée
- Fertilité
- Stérilité
- Acupuncture
- Grossesse

JURY :

PRESIDENT : Monsieur le Professeur Bernard SELE

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Pierre-Simon JOUK
Monsieur le Professeur Gérard ESTURILLO
Madame le Docteur Béatrice Paquier-Frering

DATE DE SOUTENANCE :

01 octobre 2010

ADRESSE DE L'AUTEUR :

1 rue du Docteur LUCAND
21310 BEIRE LE CHATEL

