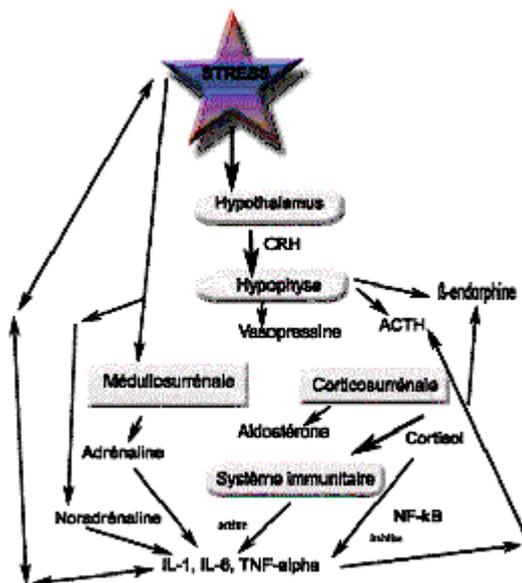


## Acupuncture expérimentale et stress

Jean-Marc Stéphan

Depuis qu'Hans Selye a établi le concept du « stress » au début des années 1940, on sait que l'organisme réagit aux différents types d'agressions physiques, psychiques ou environnementales, survenant sur un mode aigu ou chronique, en mettant en jeu ses propres moyens de défense (voir figure 1). L'acupuncture a une action non négligeable sur le stress. Ainsi, dans un essai clinique randomisé, l'équipe de Fassoulaki avait objectivé chez 25 patients que le point HM1 (yintang) le réduisait de manière statistiquement significative [ ]. Dans un autre ECR tout récent, le même point yintang était stimulé avec succès chez les parents ( $p=0,03$ ) dont l'anxiété était produite par l'attente de la chirurgie chez leurs enfants [ ]. L'action de l'acupuncture sur le stress permet de réduire l'activité du système nerveux sympathique et de ses cathécolamines [ ]. Nous allons voir que cela ne se résume pas qu'à cet unique effet.

Figure 1. Principales actions du stress sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, le système immunitaire et l'inflammation



### Action de l'acupuncture sur l'axe neuro-endocrinien

En 1980, Liao et coll. ont montré chez le lapin exposé à trois variétés de stress (stress d'immobilisation, exposition à la chaleur ou au froid) que l'électroacupuncture appliqué au point ES36 (zusanli) inhibait l'hypersécrétion des hormones glucocorticoïdes (cortisol et corticostérone) [ ].

Chez le rat anesthésié, la stimulation électrique à basse fréquence du zusanli (ES36) ou la stimulation thermique nociceptive provoquée en immergeant la patte dans l'eau à 52°C entraîne une expression de c-fos dans le lobe antérieur de la glande hypophysaire, aussi bien qu'au niveau du noyau hypothalamique arqué et autres

noyaux voisins. Un stress d'immobilisation chez les rats non anesthésiés déclenche une expression abondante des cellules c-fos immunoréactives dans le noyau paraventriculaire hypothalamique. Les cellules pituitaires antérieures qui répondent au stress sont également activées par l'acupuncture [ ]. De ce fait, l'électroacupuncture utilisée chez le rat stressé module l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien [ , ].

Guimares et al. en 1997 montraient que l'acupuncture aux points ES36, RM17, DU20, RP6, MC6 entraînait un effet anxiolytique chez le rat chez qui on induisait un stress d'immobilisation de 60 minutes, en rapport avec une diminution de 60% en moyenne ( $p < 0,02$ ) de la pression sanguine, du rythme cardiaque et des niveaux plasmatiques de corticostérone, adrénaline et noradrénaline [ ].

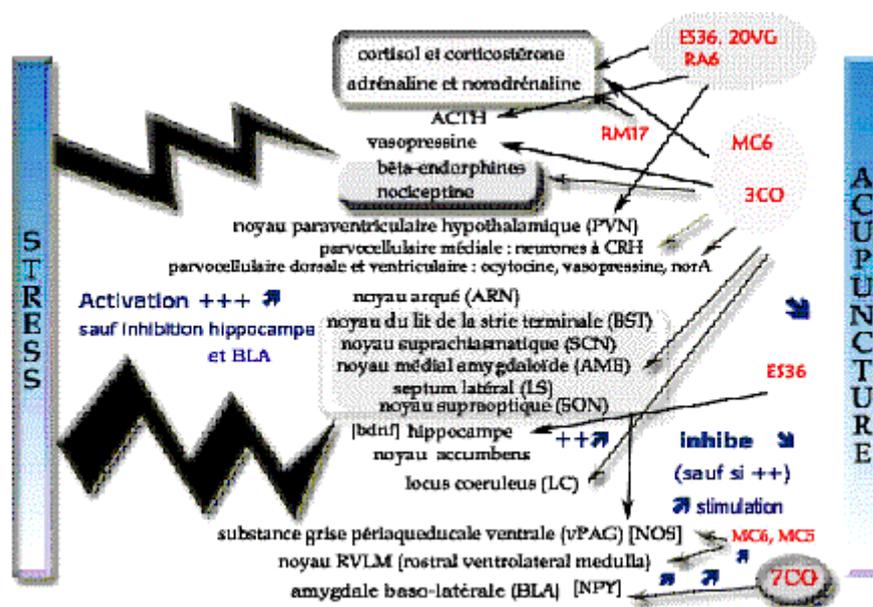
Chez des rats dont la dépression a été induite par un stress chronique, on a observé les effets des points 20VG (baihui) et 6RA (sanyinjiao) sur les taux plasmatiques du cortisol et de l'hormone ACTH. A été aussi mesuré quantitativement le nombre des neurones à vasopressine du noyau paraventriculaire hypothalamique (la vasopressine ou ADH est synthétisée au niveau de l'hypothalamus, transportée puis stockée dans la post-hypophyse qui la libère dans la circulation sanguine). Les résultats montrent que les taux de cortisol et d'ACTH plasmatiques ainsi que le nombre de neurones à vasopressine du noyau paraventriculaire hypothalamique étaient évidemment plus élevés dans le groupe stress que dans le groupe témoin, mais statistiquement abaissés dans le groupe électroacupuncture par rapport au groupe stress sans acupuncture. L'étude suggère que la régulation de l'hyperactivité des fonctions de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est un des mécanismes du traitement de la dépression par électroacupuncture [ ].

L'immobilisation forcée est un facteur simple et efficace de stress qui entraîne une tachycardie, une hypertension artérielle et une élévation plasmatique de la norépinéphrine (noradrénaline) et de l'épinéphrine (adrénaline). Chez les rats mâles Sprague-Dawley, l'électroacupuncture (3 hertz, 20 mA) des points 3CO (shaohai) et MC6 (neiguan) pendant 30 minutes après le début du stress d'immobilisation (180 minutes) réduit de manière statistiquement significative toutes les variables étudiées, en particulier l'adrénaline et la noradrénaline 3 heures après le stress d'immobilisation. L'électroacupuncture délivrée sur des non-points (à la queue) ou aux points GI11 (quchi) et TR5 (waiguan) n'a aucun effet [ ].

L'effet de l'EA sur l'expression de c-fos, le gène de réponse précoce, a été étudié au niveau du système nerveux central de rats soumis à un stress d'immobilisation. Le stress d'immobilisation (180 minutes) produit préférentiellement une augmentation significative du c-fos dans le noyau paraventriculaire hypothalamique (PVN), le noyau arqué (ARN), le noyau supraoptique (SON), le noyau supra-chiasmatique (SCN), le noyau médial amygdaloïde (AME), le noyau du lit de la strie terminale (BST), l'hippocampe, le septum latéral (LS), le noyau accumbens et le locus coeruleus (LC). L'EA (3 hertz, 20 mA) sur les points 3CO (shaohai) et 6MC (neiguan) pendant 30 minutes durant le stress, atténue significativement l'expression de c-fos dans la région parvocellulaire du PVN, SON, SCN, AME, LS et LC. Cependant, l'EA n'a entraîné aucun effet sur l'expression c-fos dans la région magnocellulaire du PVN, ARN, BST ou l'hippocampe. A noter que le PVN

contient deux types de cellules : - parvocellulaire médiale qui sécrète la CRH ; parvocellulaire dorsale et ventriculaire possédant des neurones se projetant vers le tronc cérébral et la moëlle épinière (exercent un contrôle du système autonome), et certains neurones sécrètent l'ocytocine et la vasopressine ; - cellules magnocellulaires contrôlant la sécrétion l'ocytocine et la vasopressine directement en rapport avec l'hypophyse postérieure. La stimulation électroacupuncturale sur 3CO et sur 6MC a eu davantage d'effet inhibiteur sur l'expression c-fos provoquée par le stress que l'EA réalisée sur le TR5 et 11GI ou des non-acupoints [ ]. La figure 2 résume l'action de l'acupuncture sur l'axe neuro-endocrine.

Figure 2. Effets de l'acupuncture sur l'axe neuro-endocrine



#### Action de l'acupuncture sur le système gastro-intestinal

Chez des rats, une équipe russe a démontré que l'effet de l'électroacupuncture était comparable à celui de 2,5mg/kg de diazépam et entraînait une réduction significative des érosions gastriques et de la réactivité au stress par rapport au groupe témoin [ ].

Cinquante sept rats Sprague Dawley ont été soumis à des stress associant 170 rotations/mn en étant lié ou un stress engendré par l'exposition au froid (0-4 degrés C, 30-60 minutes). Les auteurs ont utilisé les points d'acupuncture 36ES (zusanli) et 21 VE (weishu). 63,2% des rats stressés ont développé des lésions de la muqueuse gastro-intestinale visualisées au microscope à type d'hyperémie ou d'hémorragie réparties sur 15,8 à 27,7% de la muqueuse. Dans le groupe acupuncture et stress, 16,7% des rats seulement ont objectivé des hémorragies ou de l'hyperémie atteignant 1,7% de la muqueuse [ ].

Des rats Wistar ont été divisés en deux groupes, groupe acupuncture et groupe contrôle. Par immersion et immobilisation dans l'eau, on a induit un ulcère gastrique de stress. L'action de l'électroacupuncture réduit l'ulcération peptique en inhibant la synthèse de la sérotonine (la sérotonine a une action ulcérogène et son

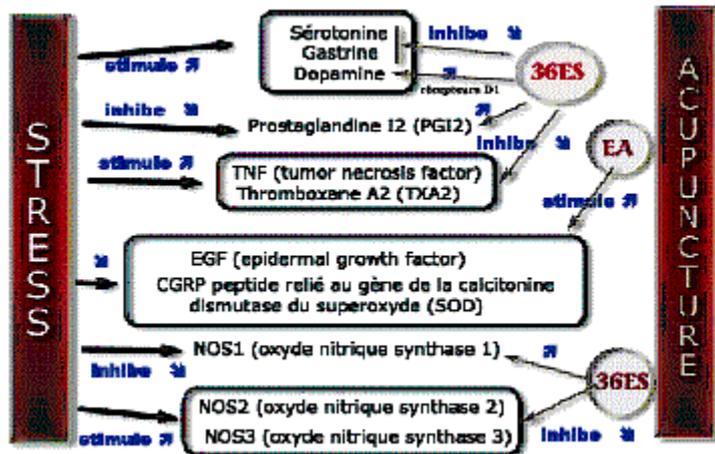
administration à l'animal à fortes doses entraîne des ulcérations gastriques) avec inhibition de la gastrine. De même la dopamine est augmentée dans le sang et le tissu gastrique chez les rats traités par électroacupuncture (notons que la dopamine a un effet inhibiteur de la motricité digestive) [ , ]. Chez des rats Sprague Dawley, un modèle de stress a été induit par leur immersion dans de l'eau froide à 4° pendant 30-40 mn. L'action de l'acupuncture au ES36 (zusanli) a été étudiée par l'activité électrique gastro-entérique. On observe ainsi des effets inhibiteurs de l'activité électrique gastro-colique chez les rats stressés par l'application de l'acupuncture au zusanli [ ].

Après électrostimulation de ES36 chez 18 rats avec gastrite stress-induite par le froid, les taux plasmatiques de prostaglandine I2 (la PGI2 est inhibitrice de la sécrétion gastrique) ont été statistiquement augmentés alors que le TNF (tumor necrosis factor : action inflammatoire) et le thromboxane A2 (TXA2 : effet vasoconstricteur et effet proagrégant plaquettaire) ont été diminués ( $p < 0,001$ ) [ ]. Quatre-vingt-seize rats ont été divisés aléatoirement en groupe témoin, groupe sous stress psychologique et groupe stress traité par électroacupuncture afin de déterminer l'amélioration des désordres gastriques stress-dépendants. Zusanli (ES 36) a été puncturé et stimulé électriquement pendant 30 minutes. L'activité électrique du noyau dorsal moteur du nerf vague a été enregistrée. Après stimulation acupuncturale les anomalies provoquées par le stress ont été régulées par action sur nerf pneumogastrique (une hyperactivité du nerf X entraîne outre une tendance aux syncopes et à l'anxiété, une constipation, une hyperchlorhydrie, un myosis etc..) [ ].

Par rapport au groupe contrôle, l'EGF (epidermal growth factor, reconnu comme inhibiteur de la sécrétion gastrique) et le peptide relié au gène de la calcitonine ou CGRP (inhibiteur aussi de la sécrétion gastrique) plasmatique diminuent de manière statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) dans le groupe de rats soumis à un stress d'immobilisation dans le froid. Dans les groupes traités acupuncturalement, les taux plasmatiques d'EGF et de CGRP s'accroissent de manière statistiquement significatives ( $p < 0,01$ ) et davantage dans le groupe traité pendant 5 jours [ ]. Une autre étude chinoise en 2001 confirme encore l'action de l'acupuncture de manière statistiquement significative ( $p < 0,01$ ) dans les gastrites stress-induites chez le rat Wistar en inhibant les lésions dues aux radicaux libres tels le malondialdéhyde (marqueur de stress oxydatif) et en augmentant dans le plasma et la muqueuse gastrique l'activité de la dismutase du superoxyde (SOD), une des enzymes responsables des mécanismes de résistance des cellules au stress oxydatif [ ].

Vingt deux rats mâles Sprague Dawley ont été randomisés en 3 groupes : groupe contrôle (n=6), groupe stress (n=8), et groupe pré-acupuncture (n=8). Le groupe stress était soumis un stress par le froid pendant 1 heure après avoir été anesthésié. Le groupe pré-acupuncture bénéficiait d'un traitement électroacupunctural au zusanli (ES36) pendant 1 semaine à raison de 30 mn par jour, avant d'être soumis au stress par le froid. Après sacrifice de l'animal, les auteurs ont étudié l'expression du NOS (oxyde nitrique synthase) au niveau de l'hypothalamus et de la glande surrénale, mesuré la concentration du cortisol plasmatique et l'effet protecteur éventuel de l'acupuncture sur la muqueuse gastrique. Les résultats montrent une

décroissance significative des lésions ulcéreuses, une diminution de la concentration plasmatique du cortisol chez les rats soumis à l'acupuncture. L'expression de la NOS1 dans l'hypothalamus est significativement augmentée après acupuncture alors que celle des NOS2 et 3 est diminuée [ ]. La figure 3 résume l'action de l'acupuncture sur le système gastro-intestinal. Figure 3. Effets du stress et de l'acupuncture sur le système digestif



#### Action de l'acupuncture sur le système immunitaire

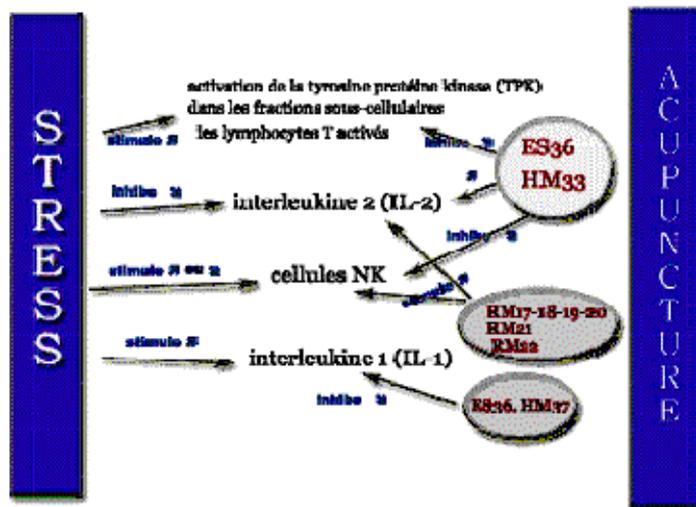
L'EA des points zusanli (ES36) et lanwei (point hors méridien 33) empêche l'inhibition de l'activation de la tyrosine protéine kinase (TPK) dans les lymphocytes T activés des rats stressés par traumatisme [ ]. De même l'EA au niveau de ces mêmes points induit chez les rats stressés par traumatisme la production d'interleukine IL-2 des lymphocytes de la rate et améliore de ce fait l'immunosuppression provoquée par le stress [ ]. En utilisant les mêmes points d'acupuncture, Du et coll confirmeront que l'immunosuppression est réduite par induction de l'interleukine 2 et inhibition des cellules NK par l'intermédiaire du système des peptides opioïdes endogènes, car inhibé par la naloxone, antagoniste des récepteurs à endorphines [ ].

Six points du Vaisseau Conception (renmai) ont été puncturés dans le but de connaître leur action sur l'activité des cellules NK et de l'interleukine 2 (cytokine IL-2). Des souris ont été randomisées : un groupe « témoin » (n = 15), un groupe « stress sans acupuncture » (n = 15), un groupe « stress avec manipulation des aiguilles » (n = 15) et un groupe « stress avec électroacupuncture » (n = 15). Les points RM17 (shanzhong), RM18 (yutang), RM19 (zigong), RM20 (huagai), RM21 (xuanji) et RM22 (tiantu) ont été stimulés pendant 20 minutes. Il a été observé que l'acupuncture augmente de manière statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) les activités des cellules de NK et d'IL-2 chez des souris soumises au stress [ ].

Sur un paradigme de stress chirurgical chez le rat, Zhao et coll. ont montré qu'il y avait amplification de l'activité des macrophages péritonéaux, avec augmentation de l'interleukine 1 (IL-1) et avec d'autre part, inhibition de l'orphanine FQ (nociceptine) au niveau du système nerveux central. L'EA sur les points ES36 (zusanli) et lanwei (hors méridien 37) améliore la réponse des cellules du système

immunitaire, va activer la nociceptine et diminuer l'activité de l'IL-1 bêta [ ]. La figure 4 récapitule l'action de l'acupuncture sur le système immunitaire.

Figure 4. Stress, acupuncture et système immunitaire



Autres actions : sur l'HTA et la dépression-stress induits

Un modèle de rat hypertendu a été réalisé par stress chronique (bruits et décharges électriques aux pattes). Sur de tels rats hypertendus, une fois anesthésiés, l'électroacupuncture aux points bilatéraux de zusanli (ES36) pendant 20 minutes déclenche un abaissement de la pression systolique et diastolique associé à une bradycardie, une atténuation de la pression ventriculaire gauche. Ces résultats suggèrent que l'effet dépresseur de l'EA sur les rats hypertendus stress-induits pourrait être induit par l'oxyde nitrique ou monoxyde d'azote (NO) dans la substance grise périaqueducule ventrale (vPAG) en rapport avec l'activation du système inhibiteur sympathique [ ]. Il a d'ailleurs été démontré que la stimulation des points MC5 (jianshi) et MC6 (neiguan) chez le chat réduit la réponse sympathique à travers un mécanisme opioïde impliquant les récepteurs opioïdes  $\delta$  et  $\mu$  (forte affinité avec les bêta-endorphines et les enképhalines) dans le noyau RVLM (rostral ventrolateral medulla) du bulbe rachidien [ ] mais aussi au niveau de la substance grise périaqueducule ventro-latérale (vIPAG) [ ].

Le stress induit une atrophie et une mort neuronale spécialement dans l'hippocampe. En effet, des altérations dans l'expression des facteurs neurotrophiques ont été mises en évidence dans la dégénérescence hippocampale stress-induite. Dans l'hippocampe, le stress diminue le niveau de l'ARNm du BDNF. La stimulation électroacupuncturale appliquée sur le ES36 (zusanli) restaure de manière statistiquement significative l'expression de l'ARNm du BDNF (brain-derived neurotrophic factor) chez les rats soumis à un stress d'immobilisation [ ].

La séparation maternelle est un facteur de risque dans le développement des désordres de l'humeur comme la dépression. Les études sur animaux ou êtres humains objectivent la participation du neuropeptide Y (NPY) qui a un effet

anxiolytique et sédatif en plus de son effet analgésique. La séparation maternelle pendant 7 jours commençant le 14<sup>e</sup> jour postnatal induit une diminution significative de poids corporel et de la locomotion, alors que le traitement acupunctural au 7CO (shenmen) entraîne une augmentation significative des deux. L'acupuncture a un effet sur les désordres apparentés à la dépression, probablement en modulant l'expression de NPY dans l'hippocampe [ ].

Des ratons femelles Wistar ont été séparés de leurs mères 3h quotidiennement du 3<sup>e</sup> jour postnatal au 14<sup>e</sup> jour. Par la stimulation des points shenmen (7CO) ou zusanli (ES36) alternativement du 50<sup>e</sup> jour au 62<sup>e</sup> jour postnatal, on a observé que le nombre de cellules de NPY-immunoréactive localisées au niveau de l'amygdale baso-latérale (BLA) était statistiquement plus élevé dans le groupe acupuncture-7CO, mais pas plus élevé dans le groupe acupuncture-ES36, le tout comparativement au groupe des rats séparés maternellement. Ces résultats suggèrent que le traitement acupunctural pourrait réduire l'anxiété comportementale chez des rats devenus adultes ayant été séparés maternellement en modulant le système du NPY dans l'amygdale [ ].

Paradigme du stress animal : application à l'acupuncture expérimentale

Chez les animaux de laboratoire, l'acupuncture doit être exécutée sur des sujets anesthésiés ou, s'ils ne sont pas, sur des sujets immobilisés. Or ces deux procédures induisent un changement de l'expression de l'activité c-fos au niveau cérébral et vont ainsi masquer la réponse spécifique de l'action de l'électroacupuncture. De ce fait, afin de réduire l'effet du stress d'immobilisation, les auteurs ont utilisé un protocole de stress répété pour évaluer les régions cérébrales activées par électroacupuncture chez des rats mâles adultes Wistar. On sait que le stress d'immobilisation déclenche une augmentation de l'expression c-fos dans le noyau dorsal du raphé, dans le locus coeruleus, dans l'hypothalamus postérieur et dans le noyau médio-central du thalamus. En utilisant ces protocoles d'immobilisation répétée (6 jours, 1 h/jour et 13 jours, 2 h/jour), l'effet du stress aigu d'immobilisation a été diminué et les auteurs ont pu alors observer que l'électroacupuncture (100 hertz) au point ES36 (zusanli) entraînait une augmentation de l'expression c-fos essentiellement dans le noyau dorsal du raphé ( $p < 0,05$ ). Ces données suggèrent que des niveaux élevés de stress peuvent interagir et masquer l'évaluation des effets spécifiques de l'acupuncture chez les animaux non anesthésiés [ ].

De la même façon, les effets de l'électroacupuncture dans l'addiction aux opiacés peuvent être partiellement masqués par le stress d'immobilisation. En effet, il est difficile de réaliser de l'électroacupuncture sur les quatre membres des animaux non immobilisés. D'où il a été évalué chez des rats libres de leurs mouvements et d'autres immobilisés, l'effet de l'électroacupuncture au point V23 (shenshu) dans le sevrage à la morphine et l'expression du c-fos au niveau de l'amygdale. Le taux de corticostérone a été dosé ainsi que les réponses comportementales durant la stimulation électroacupuncturale de 100 Hz pendant 30 mn. Dans les deux groupes de rats, l'électroacupuncture réduit significativement les signes de sevrage. L'EA atténue chez les rats libres l'expression du c-fos dans le noyau central de l'amygdale tandis que l'EA chez les rats immobilisés augmente la réponse. La

corticostérone est significativement plus élevée chez les animaux immobilisés après stimulation par EA [ ].

En définitive, le stress avec son cortège de réponses de l'organisme, variable en intensité selon la nature de ce stimulus ou sa durée d'application dans le temps peut parfaitement être canalisé par l'acupuncture. L'acupuncture expérimentale explique l'action cybernétique des points qui agissent aussi bien sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la libération principale de CRH (corticotropin-releasing hormone) que sur la mise en jeu des phénomènes de transduction avec ses nombreuses molécules informationnelles. De ce fait, l'acupuncture a un rôle essentiel à jouer dans la médecine moderne occidentale et doit absolument trouver sa place dans la panoplie thérapeutique.

Dr Jean-Marc STEPHAN

Président de l'ASMAF-EFA

Co-directeur de la revue « Acupuncture & Moxibustion »

Note : un texte plus complet sera publié prochainement dans la revue « Acupuncture & Moxibustion »