

Acupuncture expérimentale

Jean-Marc Stéphan

Acupuncture expérimentale dans l'insuffisance ovarienne

Résumé : Des essais cliniques randomisés ont démontré que l'acupuncture avait une action sur les syndromes liés à l'insuffisance ovarienne, tels que anovulation, syndrome des ovaires polykystiques, ménopause etc. La médecine expérimentale permet donc d'en clarifier les mécanismes d'action. Deux voies principales se dégagent : action des bêta-endorphines sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, inhibant la sécrétion de GnRH et de LH, action sur l'aromatation des androgènes en oestrogènes. A noter aussi qu'en cas d'ovariectomie, l'électroacupuncture diminue les expressions de la protéine et de l'ARNm des récepteurs à estrogène au niveau des zones hypothalamo-hypophysaires. **Mots-clés :** électroacupuncture - revue - aromatasase - insuffisance ovarienne - axe hypothalamo-hypophysaire - bêta-endorphines - récepteurs à estrogène - protéine c-fos.

Summary : Randomized clinical trials showed that acupuncture had an action on ovarian diseases, such as anovulation, polycystic ovarian disease, menopause etc. Experimental medicine thus allows to clarify the mechanisms of electroacupuncture. Two main roads emerge : action of beta-endorphins on hypothalamic-pituitary-ovarian axis, inhibiting the secretion of GnRH and LH, action on aromatization of androgens into oestrogens. Electro-acupuncture decreases also expression of estrogen receptor protein and estrogen receptor mRNA of the zones hypothalamo-hypophysaires after ovariectomy. **Keywords :** acupuncture - review - aromatase - ovarian disease - hypothalamic-pituitary-ovarian axis - beta-endorphins - estrogen receptors - c-fos protein.

Lorsque Claude Bernard écrivit en 1858 son ouvrage "Principes de médecine expérimentale Ou de l'expérimentation appliquée à la physiologie, à la pathologie et à la thérapeutique", il ne se serait pas douté que la Médecine Traditionnelle Chinoise et en particulier l'acupuncture puisse appliquer ses méthodes dans le but d'en découvrir les mécanismes histo et neurophysiologiques. Actuellement, une des principales voies de recherche en gynécologie mise en exergue par son efficacité dans les essais cliniques randomisés, explore l'action de l'acupuncture dans l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien. Ainsi, en 1991 une électrostimulation acupunctureale chez onze femmes aux cycles anovulatoires induisait une ovulation chez six femmes. Les auteurs concluaient que l'électro-acupuncture régulait la fonction de cet axe par la libération centrale des bêta-endorphines, inhibant ainsi la sécrétion anormale de GnRH (gonadotropin-releasing hormone) et par conséquent de LH (Hormone Lutéinique) [1].

Hormones hypothalamiques et hypophysaires : GnRH, LH

Chez des rates ovariectomisées, l'électro-acupuncture (EA) augmente l'activité des corticosurrénales, avec sécrétion d'androgènes qui se transforment ensuite en œstrogènes par aromatisation, palliant ainsi à l'ovariectomie [2]. Chen et coll. [3] montre que l'EA agit aussi sur les dysfonctions de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien en normalisant la sécrétion des hormones GnRH (encore appelée LHRH, lutéinizing hormone releasing hormone), LH et estradiol (E2) chez des rates ovariectomisées.

Une stimulation de 30 minutes à basse fréquence (4 à 5 Hz) pendant 3 jours des points RM4 (*guanyuan*), RM3 (*zhongji*), RA6 (*sanyinjiao*) et *zigong* (HM16) entraîne chez les rates ovariectomisées une induction de la maturation puis de l'exfoliation des cellules vaginales, augmente la concentration plasmatique de l'es-

tradiol, de la corticostérone, diminue le niveau hypothalamo-hypophysaire de GnRH et de LH alors que la sécrétion de bêta-endorphines est augmentée dans l'hypothalamus et l'hypophyse, le tout par rapport au groupe des rates non ovariectomisées (intact) (voir figure 1).

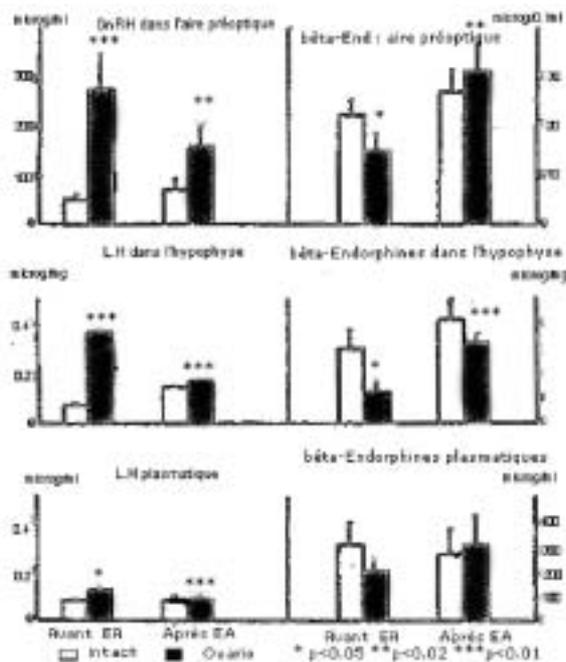


Figure 1. Les modifications dans l'hypothalamus de la GnRH et des bêta-endorphines, dans l'hypophyse de la LH et des bêta-endorphines, au niveau plasmatique de la LH et des bêta-endorphines avant et après électrostimulation (EA) des points RA6, RM4, RM3 et HM16 (d'après Chen).

Cela s'explique par l'augmentation de la synthèse des hormones d'origine surrénalienne et en particulier des androgènes qui sont aromatisés en œstrogènes. Celles-ci par rétroaction négative freinent la sécrétion des hormones hypothalamiques et hypophysaires de GnRh et de LH.

De plus, l'électroacupuncture accélère la libération des bêta-endorphines hypothalamo-hypophysaires, en particulier au niveau de l'aire préoptique hypothalamique (POA), du noyau amygdalien médial, du noyau arqué, du noyau périventriculaire hypothalamique (PVN), du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PAVN) etc. Ces bêta-endorphines vont inhiber par conséquence la sécrétion anormalement

élevée de GnRh et LH chez ces rates ovariectomisées. Tout ceci a été mis en évidence par Chen et coll. par analyse immuno-histochimique de l'expression des protéines proto-oncogène c-fos (qui sont souvent retrouvées à la suite d'un stress mécanique [4,5,6]). On sait que les protéines c-fos sont toutes des protéines régulatrices des gènes. Guo et coll. [7,8,9] ont démontré que l'électro-acupuncture à 2 Hz et à 100 Hz avait un effet sur le niveau de l'expression des gènes encodant trois neuropeptides du cerveau chez le rat. Les protéines proto-oncogènes c-fos et/ou c-jun jouent ainsi un rôle dans la transcription des gènes des opioïdes pré-pro-dynorphine [10].

Protéines des récepteurs à l'estrogène

De la même façon dans cette étude, les protéines c-fos disparaissent deux semaines après l'ovariectomie. L'électroacupuncture va alors activer l'expression c-fos dans le groupe des rates ovariectomisées et entraîne également une diminution de l'expression de la protéine et de l'ARNm des récepteurs à estrogène au niveau des zones hypothalamo-hypophysaires précédemment citées par rapport aux rates ovariectomisées sans EA (figure 2).

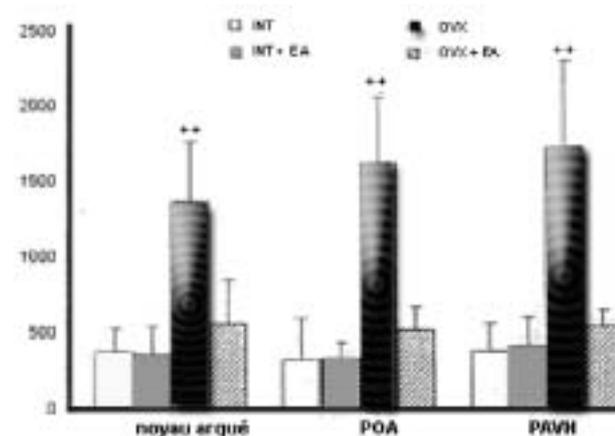


Figure 2. Effet de l'électroacupuncture (EA) sur l'expression de la protéine des récepteurs à estrogène au niveau hypothalamique dans les 4 groupes de rates :

INT : sans ovariectomie

INT+EA : sans ovariectomie + électroacupuncture

OVX : ovariectomie

OVX+EA : ovariectomie +EA

++ : p<0,01

(d'après schéma de Chen)

Chen et coll. en 1998, par des techniques immunohistochimiques de radioimmunoassay (RIA), RNA dot blot and Northern blot etc., confirmaient la normalisation d'une dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien par action de l'électroacupuncture. On sait que l'ovariectomie entraîne une diminution des œstrogènes plasmatiques et une augmentation de l'expression cérébrale des protéines des récepteurs à l'œstrogène et de l'ARNm. Ces chercheurs montraient que l'EA produisait une augmentation plasmatique de l'œstrogène (E2) en rapport avec une augmentation ou une suppression de l'expression des protéines des récepteurs à l'œstrogène et de l'ARNm dans le système nerveux central des rates ovariectomisées [11].

En 2003, Zhao et coll. [12] vont confirmer à nouveau ces résultats en démontrant que toujours chez des rates ovariectomisées, l'EA entraîne de manière statistiquement significative une augmentation du niveau sanguin d'œstrogène. Par ailleurs, le nombre de neurones à CRH (corticotropin-releasing hormone) localisés au niveau du noyau hypothalamique paraventriculaire (PAVN) est plus élevé dans le groupe des rates ovariectomisées bénéficiant d'une EA que dans celui des rates ovariectomisées sans EA [13].

Aromatisation des androgènes

La stimulation répétée électroacupuncturale active donc l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et augmente la circulation plasmatique d'œstrogènes chez les rates ovariectomisées. Une autre étude toujours de Zhao et coll. [14] va donc explorer la source de l'augmentation accrue des œstrogènes plasmatiques en détectant l'aromatisation extraglandulaire des androgènes. On sait que les œstrogènes sont composés de 18 atomes de carbone et sont issus de l'aromatisation des androgènes. L'aromatase est l'enzyme qui réalise cette conversion. L'aromatisation des androgènes en œstrogènes a lieu dans plusieurs sites extraglandulaires, notamment dans le tissu adipeux, mais aussi le foie.

Des rats femelles sont répartis en cinq groupes : 1) intact (INT), 2) intact avec électroacupuncture aux

points spécifiques (INT+EA) : RM4 (*guanyuan*), RM3 (*zhongji*), RA6 (*sanyinjiao*) et *zigong* (HM16), 3) ovariectomisées (OVX), 4) ovariectomisées avec EA aux points spécifiques (OVX+EA) et 5) ovariectomisées avec EA aux points non spécifiques : TR5 (*wai-guan*) et HM21 (*huatuojiaji*) (OVX+C) (figure 3).

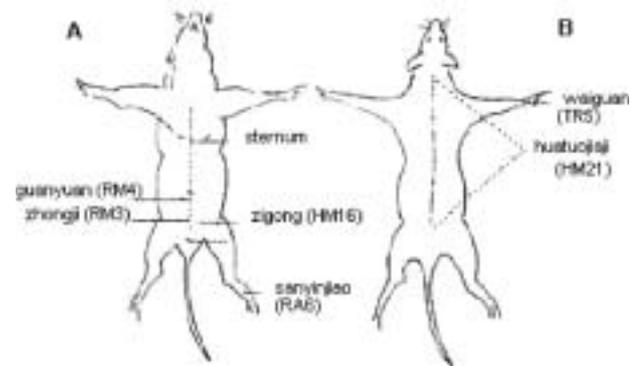


Figure 3. Vue de la face ventrale (A) : les points d'acupuncture spécifiques. Face dorsale (B) : les points non spécifiques

Les techniques de radioimmunoassay (RIA), Western blot et RT-PCR ont été utilisées et ont permis de déterminer que l'aromatisation extraglandulaire des androgènes se réalisait dans les tissus abdominaux sous-cutanés et dans le foie des rates (figure 4). Cela entraîne de ce fait une augmentation des concentrations plasmatiques en œstrogène chez les rats ovariectomisés bénéficiant d'électroacupuncture.

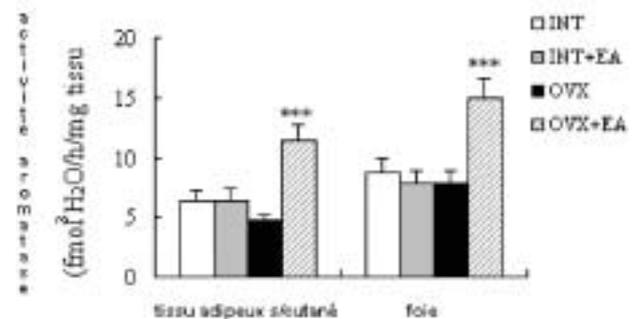


Figure 4. Activité de l'aromatase dans le tissu adipeux sous-cutané et le foie dans les différents groupes de rates : INT (n=12), INT+EA (n=12), OVX (n=12) et OVX+EA (n=10). *** p<0.01 vs INT, INT+EA et OVX (d'après le schéma de Zhao et coll.)

La figure 5 récapitule l'ensemble des interactions engendrées par l'électroacupuncture.

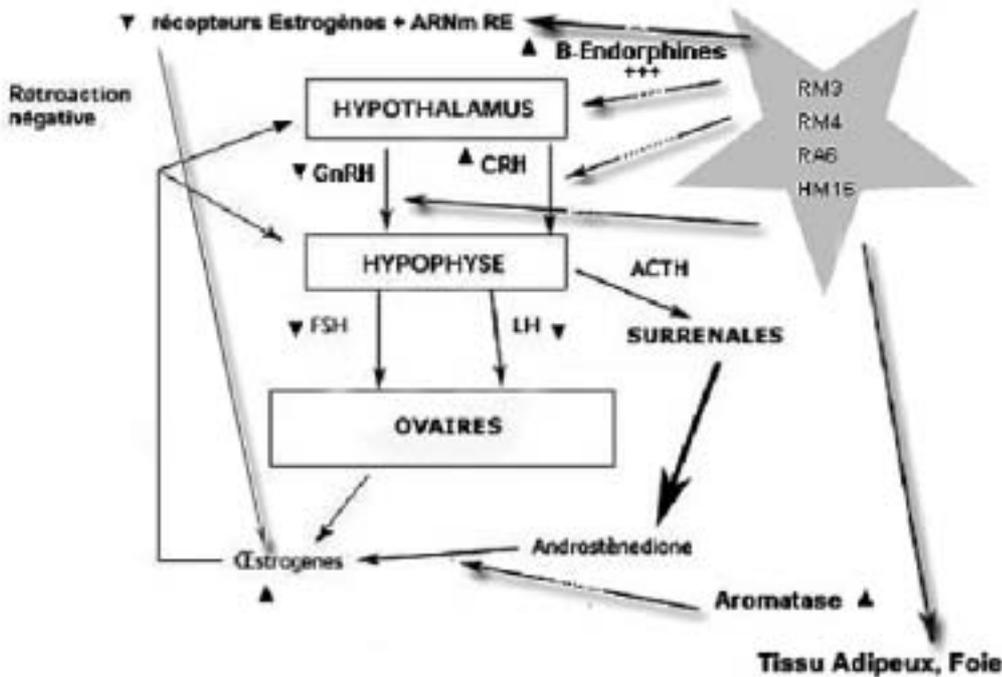


Figure 5. Action de l'électroacupuncture sur l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique et extra-gonadique dans l'insuffisance ovarienne.

En conclusion, tous ces travaux de médecine expérimentale suggèrent que les femmes souffrant d'une dysfonction ovarienne telles que anovulation, ménopause, ovariectomie, syndrome ovarien poly-

kystique et même ostéoporose ou ostéopénie, comme le laisse entendre cette étude récente chez les rates ovariectomisées [15] peuvent bénéficier d'acupuncture.



Dr Jean-Marc Stéphan
✉ Jmtephff@aol.com

Références

1. Chen BY, Yu J. Relationship between blood radioimmunoactive beta-endorphin and hand skin temperature during the electro-acupuncture induction of ovulation. *Acupunct Electrother Res.* 1991;16(1-2):1-5.
2. Chen BY, He L. Electroacupuncture enhances activity of adrenal nucleolar organizer regions in ovariectomized rats. *Acupunct Electrother Res.* 1992;17(1):15-20.
3. Chen BY. Acupuncture normalizes dysfunction of hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Acupunct Electrother Res.* 1997;22(2):97-108.
4. Bao X, Clark CB, Frangos JA. Temporal gradient in shear-induced signaling pathway: involvement of MAP kinase, c-fos, and connexin43. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 278(5):H1598-605.
5. Gan L, Doroudi R, Hagg U, Johansson A, Selin-Sjogren L, Jern S. Differential immediate-early gene responses to shear stress and intraluminal pressure in intact human conduit vessels. *FEBS Lett.* 2000 Jul 14;477(1-2):89-94.
6. Van Wamel AJ, Ruwhof C, van der Valk-Kokshoorn LJ, Schrier PI, van der Laarse A. Rapid effects of stretched myocardial and vascular cells on gene expression of neonatal rat cardiomyocytes with emphasis on autocrine and paracrine mechanisms. *Arch Biochem Biophys.* 2000;381(1): 67-73.
7. Guo HF, Tian J, Wang X, Fang Y, Hou Y, Han J. Brain substrates activated by electroacupuncture of different frequencies (I): Comparative study on the expression of oncogene c-fos and genes coding for three opioid peptides. *Brain Res Mol Brain Res.* 1996;43(1-2):157-66.

8. Guo HF, Tian J, Wang X, Fang Y, Hou Y, Han J. Brain substrates activated by electroacupuncture (EA) of different frequencies (II): Role of Fos/Jun proteins in EA-induced transcription of preproenkephalin and reprodynorphin genes. *Brain Res Mol Brain Res*.1996;43(1-2):167-73.
9. Guo HF, Cui X, Hou Y, Tian J, Wang X, Han J. C-Fos proteins are not involved in the activation of preproenkephalin gene expression in rat brain by peripheral electric stimulation (electroacupuncture). *Neurosci Lett*.1996;207(3):163-6.
10. Ji RR, Zhang ZW, Zhou Y, Zhang Q, Han JS. Induction of c-fos expression in the rostral medulla of rats following electroacupuncture stimulation. *Int J Neurosci*.1993;72(3-4):183-91.
11. Chen BY, Cheng LH, Gao H, Ji SZ. [Effects of electroacupuncture on the expression of estrogen receptor protein and mRNA in rat brain] *Sheng Li Xue Bao*. 1998;50(5):495-500.
12. Zhao H, Tian ZZ, Chen BY. An important role of corticotropin-releasing hormone in electroacupuncture normalizing the subnormal function of hypothalamus-pituitary-ovary axis in ovariectomized rats. *Neurosci Lett*. 2003;349(1):25-8.
13. Zhao H, Tian ZZ, Chen BY. Increased corticotropin-releasing hormone release in ovariectomized rats' paraventricular nucleus: effects of electroacupuncture. *Neurosci Lett*.2003;353(1):37-40.
14. Zhao H, Tian ZZ, Chen BY. Increased corticotropin-releasing hormone release in ovariectomized rats' paraventricular nucleus: effects of electroacupuncture. *Neurosci Lett*. 2003;353(1):37-40.
15. Zhang W, Kanehara M, Ishida T, Guo Y, Wang X, Li G, Zhang B, Kondo H, Tachi S. Preventive and therapeutic effects of acupuncture on bone mass in osteopenic ovariectomized rats. *Am J Chin Med*. 2004;32(3):427-43.



19 mars 2005

Echanges

G. Soulié De Morant 2005 Paris

Patient cancéreux.

Acupuncture et auriculothérapie

D^r Jean-Marc Stéphan

<http://www.meridiens.org>