

L'électroacupuncture a une efficacité spécifique dans le contrôle des vomissements induits par chimiothérapie myéloblastive.

Shen J, Wenger N, Glaspy J, Hays R.D, Albert P.S, Choi C, Shekelle P.G : Électroacupuncture for Control of Myeloablative Chemotherapy-Induced Emesis. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 ; 284 , 21, 2755-2761

RÉSUMÉ

Question

L'électroacupuncture est-elle efficace dans les vomissements induits par une chimiothérapie hautement émétique ? Cette efficacité est-elle spécifique ?

Plan expérimental

Essai clinique randomisé, électroacupuncture versus poncture minimale et versus absence d'électroacupuncture.

Cadre

Clinique de cancérologie dans un centre hospitalier universitaire californien (USA)

Patients

L'étude fut réalisée entre mars 1996 et décembre 1997. Un formulaire de consentement éclairé signé par les patientes fut demandé lors de l'hospitalisation pour la chimiothérapie. Le protocole d'étude fut approuvé par le comité scientifique local et revu par le comité institutionnel de protection du sujet humain. Pour détecter entre 20 et 25% de réduction des vomissements, les groupes devaient inclure chacun 35 personnes, fixant une puissance de l'étude entre 77 et 93%. 104 femmes de 18 à 62 ans (âge moyen : 46 ans) ayant un cancer du sein à haut risque (score supérieur à 80 sur l'échelle Karnofsky, quantifiée de 0 à 100), avec une espérance de vie d'au moins 6 mois, et candidates appropriées pour le programme de transplantation de moelle ont donc été recrutées. Les exclusions : métastases de cerveau, infections évolutives, infections cutanées, pacemaker, incapacité à donner leur consentement éclairé.

Intervention

La randomisation en trois groupes fut réalisée par un investigateur qui n'avait eu aucun contact direct avec les patientes (enveloppes numérotées, scellées, opaques).

Les patientes des 3 groupes ont bénéficié de la même chimiothérapie et de la même thérapie antiémétique. Chimiothérapie : cyclophosphamide (endoxan) à la dose de 1875 mg/m² de surface corporelle par jour et cisplatine (cisplatine) 55mg/m²/j pendant les 3 premiers jours d'hospitalisation, et le 4^{ème} jour carmustine (Bicnu) à la dose de 600mg/m². Agents antiémétiques : prochlorperazine (non commercialisé en France) utilisé par voie intraveineuse avant la chimiothérapie à la dose de 10 mg dans 100 ml de solution saline puis en perfusion continue à la dose de 1mg/m² de surface corporelle et par heure, lorazepam en intraveineux (témesta, mais non commercialisé sous cette forme en France) à la dose de 1mg/m² toutes les 4 heures, diphenhydramine hydrochloride (non commercialisé sous cette forme en France) à la dose de 25mg/m² administré en intraveineux également toutes les 6 heures : thérapeutique commencée 1 heure après le début de la chimiothérapie et continuée 48 heures après la fin de la dernière perfusion de chimiothérapie. Du metoclopramide (primpéran) et du droperidol (droleptan), médicaments supplémentaires ont été donnés à la discrétion des médecins non impliqués dans l'étude ou à la demande des patientes. 3 groupes :

1. *Groupe électroacupuncture (n=37)* : acupuncture classique avec des aiguilles au gabarit 36 (norme américaine) de manière bilatérale par deux médecins acupuncteurs chevronnés. MC6 (*Neiguan*), puncturé à une profondeur de 1 cun, avec recherche de la sensation du *deqi*, puis relié par une pince crocodile à la borne négative du stimulateur électrique. ES36 (*Zusanli*), puncturé à une profondeur de 1,5 cun, recherche du *deqi*, puis relié de la même façon à la borne positive. Les variables électriques : fréquence : 2 à 10 hertz ; impulsions de 0,5 à 0,7 millisecondes, polarité alternée, forme d'onde carrée de moins de 26 mA pendant 20 minutes. La première séance a lieu dans les 2 heures précédant la perfusion initiale de chimiothérapie, puis les quatre jours suivants aux mêmes horaires, pour un total de 5 jours de traitement.

2. *Groupe poncture minimale (n=33)* : acupuncture avec insertion superficielle des aiguilles et stimulation électrique simulée "mock" sur des points n'ayant aucun effet sur les vomissements : même protocole : aiguilles 36 pla-

cées de façon bilatérale par des médecins acupuncteurs. Un point aux environs de P7 (*Lieque*) et un autre près de VB 34 (*Yanglingquan*) puncturés superficiellement sans recherche du deqi, reliés donc à un stimulateur mais sans délivrance de courant électrique. Même protocole de traitement : séances de 20 minutes par jour pendant 5 jours.

3. *Groupe pharmacothérapie isolée (n=34)* : sans électroacupuncture, les patientes reçoivent la thérapeutique antiémétique commune.

Les trois groupes à comparer sont similaires en terme d'âge, de sexe et de chimiothérapie antérieure. Néanmoins, le groupe avec électroacupuncture placebo a eu davantage de vomissements dans une chimiothérapie antérieure que les deux autres groupes, avec une différence significative ($p=0,01$).

Les patientes sont laissées dans l'ignorance de la nature du traitement reçu par acupuncture, comme l'atteste l'évaluation par un questionnaire : pas de différence significative entre les 2 groupes ($p=0,11$ au test Khi-carré de Pearson). La qualité technique du traitement reçu, la gentillesse et l'accueil du médecin acupuncteur étaient comparables dans les deux groupes ($p=0,13$). La quantité moyenne d'agents antiémétiques administrés pendant la période d'étude était semblable dans les 3 groupes. De même, l'utilisation des antiémétiques supplémentaires était comparable ($p = 0,33$ au test de Khi-carré de Pearson) dans les 3 groupes.

Critères de jugement

Critère primaire : le nombre d'épisode de vomissements.

Critère secondaire : la proportion de jours sans vomissements. Deux périodes sont étudiées : la phase thérapeutique de J1 à J5 et la phase de suivi de J6 à J14. Les données ont été recueillies par une infirmière ignorant le groupe d'appartenance des patientes.

Résultats

Analyse en intention de traiter : toutes les patientes randomisées, y compris celles sorties avant la fin de l'essai ont été étudiées. *Critère primaire* : durant la période des cinq jours thérapeutiques, le nombre d'épisodes de vomissements dans le groupe électroacupuncture est inférieur à celui de la puncture minimale et à celui de la pharmacothérapie seule (nombre moyen d'épisodes, 5, 10 et 15 respectivement). La différence est statistiquement significative ($p < 0,001$) pour chaque comparaison.

De même, le groupe acupuncture minimale a eu sensiblement moins d'épisodes de vomissements que le seul groupe pharmacothérapie isolée ($P < 0,01$). *Critère secondaire* : La proportion de jours sans vomissements est plus élevée dans le groupe électroacupuncture que dans celui de la puncture minimale ou que dans celui de la pharmacothérapie isolée (significatif : $p < 0,001$). Par contre, la proportion de jours sans vomissements n'est pas supérieur dans le groupe puncture minimale par rapport au groupe pharmacothérapie

tableau I. Résultats

	Groupe 1 Électroacupuncture (n = 37)	Groupe 2 Puncture Minimale (n = 33)	Groupe 3 Pharmacothérapie (n = 34)
Période d'étude (Jour 1 - Jour 5)			
<i>Nombre d'épisodes de vomissements par personne</i>			
Moyenne (gamme)	5 (1-25)	10 (3-24)	15 (0-25)
Moyenne (95% CI)*	6.29 (4.20-7.02)	10.73 (7.38-11.90)	13.41 (9.55-15.05)
<i>Pourcentage de jours sans vomissements</i>			
Moyenne (95% CI)	55 (47-63)	29 (20-37)	20 (11-29)
Période de suivi (Jour 6 - jour 14)			
<i>Nombre d'épisodes de vomissements par personne</i>			
Moyenne (gamme)	4 (0-32)	7 (0-30)	8 (0-22)
Moyenne (95% CI)*	6.89 (3.65-7.34)	8.60 (4.84-9.42)	8.56 (5.29-9.48)
<i>Pourcentage de jours sans vomissements</i>			
moyenne (95% CI)	60 (52-68)	53 (45-62)	52 (44-62)

($p=0,18$). Pendant la période de suivi du 6^{ème} au 14^{ème} jour, on ne met pas en évidence de différence significative dans la comparaison entre les trois groupes ($p=0,18$).

Conclusions

Dans cette étude concernant des patientes ayant un cancer du sein et recevant une chimiothérapie à haute dose, l'adjonction d'une électroacupuncture est plus efficace dans le contrôle des vomissements qu'une puncture minimale ou qu'une pharmacothérapie isolée. Toutefois, l'effet observé est de durée limitée.

Correspondance :

<http://jama.ama-assn.org/issues/v284n21/ffull/jci00080.html>

COMMENTAIRES

Score de Jadad

Étude de haute qualité avec un score de 5/5.

randomisation citée, décrite et appropriée : 2 points

insu-patient prouvé par un questionnaire mettant en évidence l'impossibilité de savoir dans quel groupe d'acupuncture le patient se situe. Validité du questionnaire par un test statistique mettant en exergue aucune différence significative entre les 2 groupes : 1 point

insu-évaluateur. L'évaluateur est une infirmière, donc différente du thérapeute, et ignore à quel groupe appartient la patiente dont elle recueille les informations : 1 point

sorties d'essai : analyse en intention de traiter, mais de toutes façons pas de sortie : le nombre de patientes est identique au début et à la fin de l'essai : 1 point

Qualité méthodologique.

Des études antérieures ont suggéré que l'acupuncture puisse réduire les nausées et vomissements. Cet effet thérapeutique pourrait provenir des effets spécifiques mais aussi non spécifiques de l'acupuncture liés à la relation-interaction patient-acupuncteur. Apparemment, cette étude n'est pas originale, car pourquoi faire une énième étude démontrant l'efficacité de l'acupuncture dans les vomissements ? En effet déjà une conférence de consensus avait émis un avis favorable sur cette efficacité [1]. Malheureusement, on suspectait un effet placebo. L'étude clinique randomisée de Dundee objectivait un effet certain de l'acupuncture sur les vomissements. Mais existait un problème : biais de méthodologie et pas assez de patients dans le groupe placebo [2]. Une revue systématique des études cliniques randomisées [3] et une méta-analyse [4] ont démontré également l'efficacité de l'acupuncture, mais en post-opératoire et non dans les

vomissements post chimiothérapeutiques, comme ici. Donc *premier intérêt de cette étude*.

Deuxième question méthodologique : pourquoi faire une étude sur l'acupuncture et les vomissements ? Que peut apporter l'acupuncture au monde scientifique médical ? Les auteurs, non acupuncteurs, expliquent qu'ils sont démunis dans la thérapeutique antiémétique post-chimiothérapeutique, car bien que de nouvelles molécules soient sorties, en particulier l'Ondansetron, très efficace, celui-ci ne peut être utilisé avec le cisplatine et le cyclophosphamide, car entraînant de nombreuses interactions. D'où *le deuxième intérêt de cette étude*.

Le troisième intérêt : prouver qu'il existe un effet bien spécifique de l'acupuncture. Et là, les auteurs l'objectivent bien, mais démontrent qu'il existe de plus un effet non spécifique, lié pour eux à l'interaction patient-médecin, l'acupuncture minimale étant plus efficace que la thérapeutique antiémétique isolée. Mais pourquoi faire un essai avec un groupe acupuncture minimale et non directement un groupe placebo ? Il s'avère donc qu'il existerait outre les effets spécifiques de l'électroacupuncture, des effets non spécifiques liés vraisemblablement à une intervention comportementale. En effet, l'électroacupuncture minimale induit également une réduction de la fréquence des épisodes de vomissements. L'attention apportée au patient et l'interaction clinicien-patient peuvent être des explications possibles dans l'effet bénéfique de cette configuration. Par contre, l'effet spécifique de l'électroacupuncture serait de moduler la sérotonine, la substance P, et les opiacés endogènes au niveau du système nerveux central.

La qualité méthodologique de cet essai passe aussi par la validité statistique. La taille et la puissance de l'étude sont tout à fait bien étudiées, correctes et, avec ce qui est rare, un intervalle de confiance bien spécifié et étroit pour toutes les statistiques. Une valeur de $P=0,05$ indiquait une signification statistique. Seul bémol, la distribution des résultats n'étant pas normale, car étant distribuée de manière dissymétrique, les tests statistiques choisis ont été des tests non paramétriques (analyse de variance de Kruskal-Wallis suivie du Test de Wilcoxon pour séries appariées, utilisation des modèles de quasi-vraisemblance de Poisson et modèle d'équation d'estimation généralisée GEE pour les ajustements, test de Wald). De ce fait, ces tests sont moins puissants que les tests para-

métriques et pourraient produire des résultats non significatifs trompeurs.

Les limitations :

- Cette étude ne peut s'appliquer qu'à une certaine population cible : femmes, et une certaine pathologie, cancer du sein traité par chimiothérapie myéloablatrice.
- Il faudrait voir si l'acupuncture est aussi efficace versus les nouvelles molécules (ondansetron) et les nouveaux protocoles. Donc d'autres ECR sont à réaliser...
- *Problème du groupe puncture minimale.* Dans cette étude, les patients étaient incapables de distinguer la différence (tests statistiques pour preuve) entre acupuncture classique et acupuncture minimale que les auteurs désignent du terme "non-classique". Or nous savons qu'il existe une efficacité statistiquement significative de cette forme d'acupuncture [5, 6], bien que d'autres auteurs disent le contraire [7].

Cette étude relève de ce que Johan Nguyen [8] décrit comme des essais de type B (acupuncture contre traitement de référence), mais aussi essais de type D (acupuncture contre fausse acupuncture). Le but des auteurs de cet essai était double : différencier l'effet spécifique de l'effet non-spécifique, et démontrer l'efficacité de l'électroacupuncture afin de définir sa place dans la stratégie thérapeutique [8].

- *Les points utilisés ici comme antiémétiques sont classiquement retenus.* MC6 (*Neiguan*) : point classique dans les vomissements, point *Luo* du *Shou Jue Yin* et surtout point clé du *Yin Wei Mai*, qui intervient préférentiellement sur la sphère neuropsychique et aussi sur la sphère digestive. ES36 (*Zusanli*) est le point *He* du méridien d'Estomac qui permet de calmer, contrôler et d'équilibrer le *Qi* et d'abaisser la Chaleur de l'Estomac en harmonisant Rate, Estomac, le Sang et le *Qi*. MC6 est systématiquement utilisé dans les études, ES36, bonne indication aussi, l'est nettement moins. Ce traitement classique est aussi préconisé comme points symptomatiques des nausées et vomissements dans le traité d'acupuncture de l'institut de médecine traditionnelle chinoise de Shanghai (traduction de C. Roustan).

- *Que dire maintenant des points retenus pour la puncture minimale :* points situés près de P7 et VB34. Je remarque en passant que les auteurs n'ont pas fait l'effort de mettre les noms des points en nomenclature chi-

noise pinyin. Mais ils utilisent tout de même la nomenclature internationale anglaise de 1980. Notons que les auteurs décrivent ces deux points utilisés en disant qu'ils se trouvent près de P7 et VB34, sans donner exactement une distance. Certains chercheurs avaient tenté de déterminer la spécificité du point chinois en comparant les effets respectifs de stimulations appliquées à son niveau exact et sur un site voisin plus ou moins proche. Les résultats ne montrent pas de différence significative. Par exemple, chez le lapin, ils ont démontré que les effets de la stimulation se font sentir tout autour d'une zone autour du point précis, mais s'atténuent dès qu'on s'éloigne trop [10,11]. Ces résultats indiquent que le respect absolu des emplacements des points d'acupuncture n'est pas indispensable pour observer un effet hypoalgésique par exemple. La stimulation de zones d'innervation comparable produit donc des effets identiques. Mais c'est vrai aussi que les auteurs de cet essai n'ont pas cherché à mettre en place un placebo actif, mais ont plutôt cherché un protocole d'acupuncture minimale 'acupuncture non-classique' avec stimulation électrique feinte, qui ne sont pas indiqués pour le contrôle des vomissements. Que penser donc de ces deux points ? VB34 (*Yanglingquan*) n'est pas aussi inefficace dans les vomissements que semblent le dire les deux médecins acupuncteurs experts dans l'étude. En effet, le VB34 a une action statistiquement significative dans les vomissements comme l'atteste l'étude de Chu en 1998 dans la prévention des vomissements après chirurgie de strabisme chez l'enfant [9]. En effet, Le VB34, point *Hui*, grande Réunion des muscles et des tendons, point *He* à action spéciale sur la vésicule biliaire, est aussi un des douze points "étoile céleste". Donc sa sphère d'activité n'est pas limitée qu'à la pathologie neuromusculaire. On le préconise également dans une variété d'hypertension artérielle, certaines précordialgies, les pathologies neurologiques (migraines, céphalées, zona...) et ... dans les pathologies digestives (lithiases des voies biliaires, gastrites, ulcères, colopathies, hépatites). P7 (*Lieque*), point clé du *Ren Mai*, n'est pas vraiment inefficace non plus. Le *Ren Mai*, vaisseau Conception, présente en cas d'atteinte des symptômes de la sphère digestive, et en particulier des vomissements. Le *Ren Mai*, contrôle et régule les méridiens principaux et merveilleux vais-

seaux Yin, mais aussi tous les points *Mu* qui se trouvent sur son trajet, contrôle enfin les fonctions digestives, sexuelles et respiratoires. Ainsi le RM 13 est le point des nausées et vomissements. Conclusion : ni le VB34, ni le P7 ne peuvent être considérés comme des points complètement inefficaces dans les vomissements, même si on ne recherche pas le "De Qi" et même si l'électroacupuncture est feinte à ces niveaux. *Il y a donc une spécificité partielle de VB 34 et P7 sur les vomissements.*

L'effet non spécifique lié à la relation patient-Acupuncteur ne peut être prouvé, car même si l'électroacupuncture minimale est moins efficace que l'électroacupuncture spécifique, c'est malgré tout de l'acupuncture agissant réellement de manière spécifique sur les vomissements. D'où l'intérêt de mettre en œuvre un comité d'expertise de spécialistes en acupuncture qui validerait les protocoles d'acupuncture utilisés, surtout ceux considérés comme placebo ou à action minimale. Ici deux acupuncteurs avaient été chargés d'évaluer le protocole, un exerçant l'acupuncture en privé depuis 3 ans, et l'autre davantage expérimenté (20 ans d'exercice). En fait, les auteurs ont étudiés 2 protocoles d'acupuncture, l'un plus spécifique que l'autre dans les vomissements.

Conclusion

1. Étude remarquable d'un point de vue méthodologique.
2. Efficacité de l'électroacupuncture : il est donc légitime de proposer ce traitement en association avec une thérapie antiémétique pour le confort du malade
3. Erreur dans le choix de l'acupuncture minimale visant à différencier l'effet spécifique de l'effet non spécifique : les auteurs auraient dû se contenter de l'étude électroacupuncture versus traitement antiémétique.
4. L'absence d'efficacité sur la période de suivi doit inciter à poursuivre les séances d'acupuncture plus longtemps
5. Il n'y a aucune raison de penser que l'acupuncture puisse échapper à la règle qui veut que l'efficacité de toute technique résulte de son effet propre, ajouté à d'autres actions non spécifiques, placebo.

Jean-Marc Stéphan
EFA-ASMAF

Références

1. NIH Consensus Conference. Acupuncture *JAMA* 1998 Nov 4;280(17):1518-24
2. Dundee JW, Ghaly RG, Fitzpatrick KT, Lynch GA, Abram WP. Acupuncture to prevent cisplatin-associated vomiting. *Lancet*. 1987;1:1083.

3. Vickers AJ. Can acupuncture have specific effects on health? A systematic review of acupuncture antiemesis trials. *J R Soc Med*. 1996; 89:303-311.
4. Lee A, Done M. The use of nonpharmacologic techniques to prevent postoperative nausea and vomiting : a meta-analysis. *Anesth Analg*. 1999;88:1362-1369.
5. Ernst E, White AR. A review of problems in clinical acupuncture research. *Am J Chin Med*. 1997;25(1):3-11.
6. Castera P. La recherche clinique en acupuncture : quels problèmes ? La revue Française de Méd. Trad. Chin., 2000, 186-187, 110-112
7. Boujut E. réflexions sur les difficultés de l'évaluation en acupuncture à partir de Neiguan et de ses applications comme antiémétique dans des essais cliniques. *Mémoire DIU d'acupuncture*, Bordeaux, 1996
8. Nguyen J. Pour une évaluation confiante et déterminée de l'acupuncture. *Méridiens*. 1999, 112, 73-88.
9. Chu YC, Lin SM, Hsieh YC, Peng GC, Lin YH, Tsai SK, Lee TY. Effect of BL-10 (tianzhu), BL-11 (dazhu) and GB-34 (yanglingquan) acuplaster for prevention of vomiting after strabismus surgery in children. *Acta Anaesthesiol Sin* 1998 Mar;36(1):11-6
10. Dong Q, Dong X, Li H, Chen D, Xian M : The relations between acupuncture manipulations and responsive discharges of deep receptors. *Chen Tzu Yen Chiu* 1993;18(1):75-82.
11. Dong Q, Dong X, Chen D, Li H, Zhang S : The relation between acupuncture manipulations and responsive discharges of cutaneous receptors. *Chen Tzu Yen Chiu* 1992;17(3):221-9.

L'essentiel : acupuncture dans les nausées et vomissements des chimiothérapie.

Ce protocole a fait la preuve de son efficacité versus fausse acupuncture et versus absence d'acupuncture :

- 6MC et 36E, avec recherche du deqi
- électroacupuncture à 2-10 Hz.
- Séance de 20 minutes, 2 heures avant la séance de chimiothérapie.
- Une séance par jour sur 5 jours

Acupuncture et épilepsie réfractaire : l'effet sur la qualité de vie n'est pas démontré.

Stavem K et al **Acupuncture in intractable epilepsy : lack of effect on health-related quality of life.** *Seizure* 2000 ; 9 : 422-426.

RÉSUMÉ

Question

L'acupuncture, en tant que traitement adjuvant de l'épilepsie réfractaire, a-t-elle un effet supérieur à celui l'acupuncture factice sur la qualité de vie des patients ?