

Jean-Marc Stéphan

Acupuncture, psoriasis et insuffisance surrénalienne

Résumé : *Introduction.* Le psoriasis est une maladie inflammatoire multifactorielle de la peau. Outre une prédisposition génétique, les facteurs psychologiques, tels que les chocs affectifs, stress, etc., interviennent par l'intermédiaire d'une sécrétion accrue de neuromédiateurs et d'hormones surrénaliennes, comme le cortisol. L'objectif de ce travail est de savoir si l'acupuncture et techniques associées (électroacupuncture, moxibustion, neurostimulation électrique transcutanée appliquée aux points d'acupuncture (TEAS) peuvent améliorer la qualité de vie voire guérir les patients atteints de psoriasis sans entraîner d'effets indésirables comme une insuffisance surrénalienne. Cette étude fait suite à la plainte d'un patient traité pendant deux ans et qui se découvre une insuffisance surrénale concomitante à l'arrêt de l'acupuncture.

Méthodes. A partir de ce cas clinique de psoriasis en gouttes étendu ayant bénéficié d'un traitement corticoïde à la fois sous forme topique que per os pendant vingt ans, la discussion établira un état des lieux des essais comparatifs randomisés (ECR) et des méta-analyses des traitements par acupuncture et techniques associées. L'acupuncture expérimentale est abordée également, permettant de mieux appréhender les mécanismes neurophysiologiques de l'action de l'acupuncture sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et la sécrétion de cortisol. *Résultats.* L'utilisation de l'acupuncture et techniques associées potentialise les effets du traitement usuel de dermocorticoïdes mais sans entraîner comme ceux-ci une éventuelle insuffisance surrénale souvent en rapport avec des doses et des durées de traitement non recommandées en pratique courante. Grâce à l'acupuncture, on observe dans la majorité des cas une diminution de la concentration plasmatique du cortisol au préalable élevée et qui sera, de ce fait, régulée de manière cybernétique. *Conclusion.* Selon les preuves issues des ECR et des études expérimentales, l'acupuncture et techniques associées doivent rejoindre le panel de soins du psoriasis et s'intégrer dans le cadre de la médecine intégrative. On ne peut que la recommander avec un grade C de faible niveau de preuve scientifique selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé française (HAS). **Mots clés :** Acupuncture - Électroacupuncture - Dermatologie - Psoriasis - Insuffisance surrénalienne - Cortisol - Mécanismes neurophysiologiques - Axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

Summary: *Introduction.* Psoriasis is a multifactorial inflammatory disease of the skin. In addition to a genetic predisposition, psychological factors, such as affective shocks, stress, etc., are mediated through increased secretion of neurotransmitters and adrenal hormones, such as cortisol. The objective of this work is to know whether acupuncture and related techniques (electroacupuncture, moxibustion, transcutaneous electrical neurostimulation applied to acupuncture points (TEAS) can improve the quality of life and even cure patients with psoriasis without causing adverse effects such as adrenal insufficiency. This study follows the complaint of a patient treated for two years and discovers adrenal insufficiency concomitant with the cessation of acupuncture. *Methods:* From this clinical case of extended-droplet psoriasis treated with topical corticosteroid treatment for 20 years, the discussion will establish an inventory of randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyzes acupuncture treatments and associated techniques. Experimental acupuncture is also discussed, allowing better understanding of the neurophysiological mechanisms of the action of acupuncture on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and cortisol secretion. *Results.* The use of acupuncture and associated techniques potentiates the effects of the usual treatment of dermocorticoids but with no risk of potential side effect of adrenal insufficiency often related to doses and duration of treatment not recommended in current practice. By virtue of acupuncture, in the majority of cases, a reduction in the plasma concentration of the pre-high cortisol is observed and will, therefore, be regulated cybernetically. *Conclusion.* According to evidence from RCTs and experimental studies, acupuncture and associated techniques must join the psoriasis care panel and integrate within the framework of integrative medicine. One can only recommend it with a grade B scientific presumption of level 2 of evidence according to the recommendations of the High Authority of French Health (HAS). **Keywords:** Acupuncture - Electroacupuncture - Dermatology - Psoriasis - Adrenal insufficiency - Cortisol - Neurophysiological mechanisms - Hypothalamo-hypophysio-adrenal axis.

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau se manifestant par des plaques rouges présentant des squames. La maladie est le plus souvent bénigne, 20% des cas sont des formes sévères qui associent atteinte généralisée et/ou douleurs articulaires.

Le psoriasis en plaques a pour lésion typique une plaque érythémato-squameuse. La taille des lésions est variable allant de lésions simples arrondies, nummulaires de un à

plusieurs centimètres de diamètre (psoriasis en gouttes), à de véritables plaques étendues (psoriasis en plaques). Les lésions sont habituellement nombreuses dans le psoriasis en gouttes, alors que dans le psoriasis en plaques, on peut voir aussi bien une plaque isolée ou au contraire de multiples lésions étendues. Les zones les plus fréquemment atteintes sont les zones exposées aux frottements : coudes et bord externe de l'avant-bras, genoux, région

lombo-sacrée, cuir chevelu et ongles. Ces lésions sont prurigineuses lors des poussées dans 20 à 30 % des cas.

Rappels : facteurs étiologiques, physiopathologie et principes du traitement

Facteurs étiologiques

Le psoriasis est une maladie inflammatoire multifactorielle de la peau qui touche environ 2% de la population française. Dans 30% des cas, il existe une prédisposition génétique qui correspond à des formes familiales. Plusieurs variants génétiques associés à la maladie sont très majoritairement situés au niveau de gènes impliqués dans l'immunité, codant le système Human Leucocyte Antigen (HLA), les lymphocytes T ou encore les interleukines 17 et 22 agissant dans l'inflammation de la peau. Ces variants sont nombreux et seule l'association de plusieurs d'entre eux est associée au psoriasis. Aucune mutation ne peut déclencher la maladie à elle seule. Ainsi, lorsque l'affection survient durant l'enfance, elle est fréquemment liée aux antigènes d'histocompatibilité HLA Cw6 et DR7. Ce terrain génétique augmenterait la sensibilité du système immunitaire, en abaissant le seuil de déclenchement de l'inflammation face à des facteurs d'environnement (stress, infection, frottements, traumatisme, des modifications climatiques, consommation d'alcool, tabac ou encore la prise de médicaments comme les sels de lithium, bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, etc. Le rôle des facteurs psychologiques, tels que les chocs affectifs, les traumatismes affectifs est également bien connu. Les stress psychologiques agiraient par l'intermédiaire d'une sécrétion accrue de neuromédiateurs et d'hormones surrenaliennes, comme le cortisol.

Physiopathologie

Un dérèglement immunitaire, entraînant une inflammation chronique et exagérée de la peau et une surproduction de kératinocytes est à l'origine de la maladie. Des cellules immunitaires (lymphocytes T activés et polynucléaires neutrophiles) se retrouvent dans la peau et y produisent des molécules inflammatoires (cytokines Il-17, Il-22, TNF-alpha qui agit sur la synthèse

de l'IL-8, et autres substances). Ces dernières stimulent la prolifération des kératinocytes. Le délai de renouvellement de ces cellules, normalement de trois semaines, passe alors à trois jours. Il en résulte une accumulation des kératinocytes immatures à la surface de la peau, augmentant l'épaisseur de la couche externe engendrant l'hyperkératose.

Principes du traitement

Tous les traitements ont pour seul objectif de réduire les symptômes et d'améliorer la qualité de vie du malade. Aucune thérapeutique n'est à l'heure actuelle capable d'engendrer une guérison complète du psoriasis.

Les médicaments de première intention sont des pommades anti-inflammatoires, les dermocorticoïdes (bétaméthasone, clobétasol, fluticasone, hydrocortisone, etc.) ou les analogues de la vitamine D (calcipotriol, tacalcitol, calcitriol). Les kératolytiques (acide salicylique à la concentration de 2 à 5 % dans un excipient gras, urée à 10 ou 20 %) sont utiles dans les lésions très kératosiques ; des dérivés de la vitamine A (tazarotène) sont efficaces mais ont un effet irritatif important. Les bains et les émoullients permettent également de décapoter les lésions.

Quand le psoriasis est étendu au-delà de 20 à 30% de la surface corporelle, un traitement par voie orale (acitrétine - analogue aromatique de synthèse de l'acide rétinoïque, méthotrexate, ciclosporine...) ou par exposition aux ultraviolets sous contrôle dermatologique (puvathérapie) est indiqué, avec une efficacité d'environ 50%.

Si le psoriasis résiste à au moins deux de ces traitements, le dernier recours est la biothérapie qui offre le plus souvent des résultats remarquables sur les psoriasis résistants et les rhumatismes psoriasiques. Elle consiste en l'injection d'anticorps monoclonaux, les anti-TNF (étanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) qui ciblent spécifiquement un médiateur de l'inflammation (TNF-alpha). Avec ces traitements, plus de deux tiers des patients obtiennent la rémission de plus de 75% de leurs symptômes.

Les traitements disponibles peuvent être améliorés, notamment en ce qui concerne leur efficacité chez cer-

tains patients, et leur sécurité. Ainsi, les biothérapies ne sont pas dénuées d'effets indésirables, avec notamment un risque infectieux en raison de la dépression du système immunitaire qu'elles induisent. En outre, en cas d'arrêt, le psoriasis revient en général après quelques semaines.

Deux inhibiteurs des interleukines peuvent être aussi utilisés dans le psoriasis résistant : un anticorps monoclonal anti Il-17 (secukinumab) et un anticorps monoclonal anti Il-12 et IL-23 (ustékinumab). Autre médicament d'exception, l'immunosuppresseur (apremilast) qui inhibe l'enzyme phosphodiesterase-4 nécessaire au bon fonctionnement des lymphocytes T est en attente d'évaluation à long terme [1-4]. Quoi qu'il en soit, tous ces traitements généraux, utilisés exceptionnellement, doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

Cas clinique

Un médecin a traité par acupuncture pendant deux ans un patient présentant un psoriasis en gouttes étendu. La première consultation survient après une longue période de vingt ans de corticothérapie percutanée et orale. Le patient âgé de 41 ans, aux antécédents d'intoxication alcool-tabagique sévère depuis 2005, 1m70, 66 kg (indice de masse corporelle : 22,8) se plaint également de troubles de l'humeur.

Dans les mois précédents cette première consultation, le patient avait été victime d'un accident de la voie publique justifiant six mois d'arrêt de travail en raison d'une fracture du bras nécessitant une intervention chirurgicale suivie d'une complication infectieuse à staphylocoque. Cet accident avait élevé considérablement son niveau de stress et aggravé l'étendue de son psoriasis.

Seule une élévation de son taux de cholestérol et triglycérides avait été signalée par le patient comme justifiant pour lui son recours à l'acupuncture. Dès le début du traitement, il avait présenté des signes d'hypercorticisme non spécifiques qui nécessitaient par ailleurs, d'être suivi régulièrement par un médecin généraliste, un dermatologue, un phlébologue et un psychiatre.

Sur la base de ce tableau clinique, le patient avait été traité par acupuncture dans le but de réduire essentiellement son stress et d'agir sur le psoriasis avec une fréquence d'une séance en moyenne par quinzaine au début du traitement, puis, une par semaine, fréquence adaptée en fonction de l'évolution du psoriasis et des ressentis tels que sueurs, sensation de chaleur, nervosité, etc.

Le traitement a consisté à harmoniser généralement le couple Foie, Vésicule Biliaire. Le traitement le plus couramment appliqué : VB24 (*qihai*), RM14 (*juque*), DM24 (*shenting*), V2 (*zanzhu*), P5 (*chize*), P9 (*taiyuan*).

Les examens biologiques effectués une dizaine de jours après l'interruption des séances d'acupuncture avaient mis en évidence une insuffisance surrénale documentée par une concentration plasmatique diminuée du cortisol et de l'ACTH, le tout associé à de l'ostéoporose.

Problème médico-légal car le patient étant persuadé que l'acupuncture réalisée avait entraîné son insuffisance surrénale, a déposé plainte auprès du Procureur de la République. Confondant aiguilles d'acupuncture et aiguilles sous-cutanées, il soutient que le médecin acupuncteur lui aurait injecté des corticoïdes en lieu et place des séances d'acupuncture. Il se fonde notamment sur la présence de nodules sous cutanés et d'hématomes apparus approximativement autour des points d'implantations des aiguilles d'acupuncture, de pétéchies, de rougeurs sur le visage ; et sur le fait de l'amélioration rapide et notable (mais au terme d'un trimestre) pendant plusieurs mois de son psoriasis que l'acupuncture, selon lui, ne pourrait expliquer à elle-seule. Il se plaint également d'un état de dépendance aux séances d'acupuncture et d'un dysfonctionnement érectile consécutif, toujours selon lui, au traitement acupunctural.

Ce qui pose la problématique suivante :

- peut-on affirmer que l'acupuncture apporte une amélioration notable des signes physiques du psoriasis, notamment en diminuant le niveau de stress ?
- peut-on expliquer que l'action de l'acupuncture sur le stress et par voie de conséquence sur la sécrétion du

cortisol (inhibition voire activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien) puisse entraîner un épuisement des glandes surrénales. L'insuffisance surrénale révélée postérieurement aux séances d'acupuncture (mais malheureusement, aucun bilan biologique n'a été réalisé antérieurement), viendrait ainsi s'ajouter à vingt années de corticothérapie ?

En résumé, l'acupuncture a-t-elle pu masquer, voire stabiliser ou accentuer un dysfonctionnement préalable au traitement acupunctural ?

Les preuves de l'efficacité de l'acupuncture

Le premier essai comparatif randomisé (ECR) a été réalisé par l'équipe du Suédois Jerner en 1997 [5]. Cinquante-six patients souffrant de longue date de psoriasis en plaques ont été randomisés pour bénéficier deux fois par semaine pendant dix semaines soit d'un traitement actif selon les principes de la médecine traditionnelle chinoise par électroacupuncture (EA à une fréquence de 10-20 Hz pendant 20mn ; n=35) associé à un traitement d'auriculothérapie, soit d'un traitement sans EA, placebo par puncture des points situés à 1cm des points classiques. La sévérité des lésions de la peau a été notée par le score Psoriasis Area and Severity Index (PASI) [6,7] avant, pendant et trois mois après la thérapie. Après dix semaines de traitement, la valeur moyenne du PASI avait diminué de 9,6 à 8,3 dans le groupe «actif» et 9,2 à 6,9 dans le groupe placebo (statistiquement significatif avec $p < 0,05$ dans les deux groupes). Mais ces effets sont inférieures à l'effet placebo, habituellement d'environ 30%. Pas de différence statistiquement significative entre les résultats des deux groupes au cours et au bout des trois mois de thérapie. Les auteurs concluaient que l'EA n'était donc pas supérieure à l'acupuncture placebo dans le traitement du psoriasis et qu'en tout état de cause aucun des deux traitements n'engendrait une amélioration du PASI supérieure aux 30% habituellement admis par l'effet placebo [8].

En 2009, Naldi et al. [9], à partir d'une revue systématique de toutes études concernant le traitement du psoriasis confirmaient en ré-analysant l'ECR de Jerner,

que l'EA n'était pas plus efficace que l'acupuncture placebo. Mais on peut se poser la question de savoir si c'est bien de l'acupuncture placebo [10]. Par ailleurs, on sait que depuis les travaux de Linde et coll. que la différenciation entre effet spécifique de l'acupuncture et effet non-spécifique (placebo) nécessite le recrutement de huit-cents sujets par ECR en double bras pour une puissance de 80% et ceci afin d'obtenir une différence moyenne standardisée (SMD) de 0,2 pour un effet spécifique [11]. Cela suggère de ce fait que tous les ECR qui actuellement comparent l'acupuncture véritable à l'acupuncture factice sont tous de petite puissance. Cela peut expliquer aussi pourquoi certains ECR peuvent montrer une acupuncture factice aussi efficace que l'acupuncture véritable voire plus efficace. Quoi qu'il en soit dans cet ECR, ni l'acupuncture réelle, ni celle placebo ne dépasse les 30% d'efficacité.

Par contre, Wu et al. en 2011 démontrent dans leur ECR chinois que l'acupuncture associée à la moxibustion est plus efficace que l'acitrétine (20 mg / jours pendant douze semaines). Soixante cas de psoriasis étaient ainsi randomisés dans un groupe acitrétine (A, n=30) et un groupe acu-moxibustion (A-M, n=30). Les principaux points utilisés étaient *feishu* (V13), *geshu* (V17), *gansu* (V18), *pishu* (V20) et *shenshu* (V23), combinés avec *hegu* (GI4), *weizhong* (V40), etc. en fonction de la partie du corps affectée. La moxibustion a été appliquée sur le *shenshu* (V23) et sur les zones lésées de la peau pendant environ 3 min à chaque fois. Ce traitement a été réalisé une fois tous les deux jours en continu pendant douze semaines. L'effet thérapeutique a été évalué par le score PASI. Après le traitement, les scores du PASI dans les deux groupes étaient diminués de manière significative ($p < 0,01$) mais PASI significativement inférieur dans le groupe AM par rapport au groupe A ($p < 0,05$) [12].

De ce fait, il est difficile d'évaluer l'efficacité des traitements d'acupuncture dans le traitement du psoriasis. Coyle et al. en 2015 [13] ont essayé de réaliser une méta-analyse à partir des ECR retrouvés jusqu'en mai 2013 dans les bases de données internationales (PubMed, Embase, Library Cochrane, China National

Knowledge Infrastructure CNKI, Wanfang, etc.). Six études (n=522) ont été incluses. Mais, en raison de la diversité des interventions, des comparateurs et des critères de jugements PASI ou pas, la méta-analyse n'a pas été possible. Il existe néanmoins certaines preuves de l'intérêt de l'acupuncture-moxibustion et techniques associées dans le psoriasis. Cependant, les conclusions sont limitées par les deux seuls essais inclus qui concernaient l'acupuncture-moxibustion ou EA [5,12], les autres études traitaient par ventouses, saignées, champs magnétiques ou phytothérapie appliquée sur point d'acupuncture [14-16].

Ainsi un autre ECR de Li et al. publié en 2014 montre l'efficacité dans le psoriasis en rapport avec une stase de Sang selon la différenciation des syndromes *bianzheng*. Il s'agit d'un ECR (n=56) à quatre bras (n=14) utilisant une thérapie combinant acupuncture appliquée sur *dazhui* (VG14), *feishu* (V13), *gansu* (V18) et *geshu* (V17), saignée auriculaire, phytothérapie chinoise et techniques de puncture auriculaire. Cet ECR a montré que l'indice de sévérité (PASI) avant et après le traitement est diminué dans chaque groupe traité ($p < 0,05$) versus groupe témoin. Cette diminution est plus importante dans le groupe thérapeutique combinant saignée auriculaire, phytothérapie et acupuncture [17]. Encore une fois, les méthodes utilisées sont trop hétérogènes pour être appliquées de manière pragmatique.

Discussion

Nous sommes toujours en attente de plusieurs ECR de grande qualité méthodologique, de grande puissance respectant les normes STRICTA qui s'appliquent aux ECR d'acupuncture, extension de la norme CONSORT [18], de façon à réaliser une méta-analyse réellement applicable à l'acupuncture comme le préconisent Wang et al. afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'acupuncture dans le psoriasis [19].

Néanmoins, comme le laisse entendre cet auteur croate qui objective une spectaculaire amélioration du psoriasis par acupuncture, il serait regrettable de priver les malades de cette possibilité de traitement

[20]. Même efficacité aussi dans ce cas clinique s'intéressant essentiellement à traiter les Âmes Viscérales (*shen*) qui permettent d'inhiber le stress et par voie de conséquence le cortisol [21]. Mais si efficacité il y a, il est aussi nécessaire d'évaluer les possibles effets indésirables.

On peut également affirmer que l'acupuncture apporte une amélioration des signes physiques du psoriasis, indépendamment du niveau de stress, même si cela y contribue comme on peut le comprendre par les mécanismes étiologiques et par l'acupuncture expérimentale.

Acupuncture expérimentale concernant la modulation du cortisol chez l'animal et chez l'homme

L'acupuncture peut s'assimiler à une action cybernétique permettant à l'organisme humain de maintenir son homéostasie par des mécanismes d'autorégulation et de rétrocontrôle engendrés par la puncture des points. Ainsi, ces mécanismes par des processus de feedback négatif ou positif visent à empêcher une dérive hors de la norme. De ce fait, en fonction de la pathologie, le point d'acupuncture stimulé pourra engendrer diverses réponses. Le psoriasis est lié à un dérèglement immunitaire entraînant une inflammation chronique et dont les dermocorticoïdes sont utilisés en première intention. Le stress et les facteurs psychologiques ont un rôle de premier plan. Au cours du stress, on sait que le taux de cortisol sérique augmente significativement ainsi que paradoxalement de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6...). Or, à partir des modèles d'animaux stressés, les travaux d'acupuncture expérimentale ont objectivé en général une diminution du cortisol grâce à l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et adrénérurgique (HPS) [22].

Il est possible aussi d'observer en fonction de la forme du stress une action de l'acupuncture sur le système immunitaire en diminuant par exemple l'activité de l'IL-1 β , mais aussi en augmentant l'interleukine 2, généralement diminuée en cas de stress. L'IL-2 joue un rôle important dans la régulation du système immunitaire en assurant la

stimulation générale de l'immunité cellulaire [23]. On peut alors se poser la question de savoir dans quelle mesure l'acupuncture et les techniques associées qui diminuent la production endogène et naturelle du cortisol à action anti-inflammatoire chez l'homme en cas de stress, pourraient déclencher un effet iatrogène, du style insuffisance surrénale associée à l'ostéoporose.

Effectivement, le cortisol est un glucocorticoïde endogène produit dans la glande surrénale dans des conditions physiologiques de stress. Il est nécessaire à la fonction cellulaire normale, y compris la fonction immunitaire, le métabolisme et le tonus vasculaire. Sa production est régulée par l'hypothalamus. Les sources exogènes de corticostéroïdes peuvent affecter la régulation de l'axe HPS en inhibant les voies en amont impliquées dans la production de cortisol (figure 1). Quid des sources endogènes ?

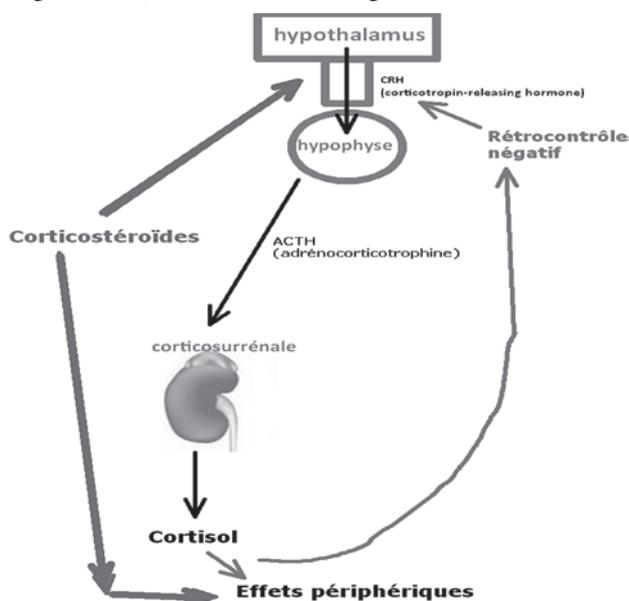


Figure 1. L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et régulation des corticostéroïdes pouvant entraîner un freinage corticotrope d'autant plus important que la corticothérapie est à forte dose et/ou prolongée dans le temps.

Chez l'homme, les études ont objectivé trois effets de l'acupuncture sur la sécrétion de cortisol, et cela en fonction des différentes conditions ou stress pathologiques.

L'acupuncture augmente le cortisol

Hypnotique pur à brève durée d'action, l'étomidate peut être utilisé comme agent inducteur de l'anesthésie générale ou hypnotique unique pour des interventions

peu douloureuses de courte durée nécessitant un réveil rapide. Aux doses d'induction, l'étomidate a été associé à un abaissement des concentrations plasmatiques de cortisol et d'aldostérone ne répondant pas à l'injection de l'adrénocorticotrophine (ACTH). Chez les patients soumis à un stress important, particulièrement en cas de dysfonctionnement corticosurrénalien, une supplémentation en cortisol doit être discutée. Une stimulation de la glande surrénale n'est pas utile. Un ECR a permis de montrer que l'EA (fréquence basse en alternance 18/3,85 Hz) sur *zusanli* (ES36) et *sanyinjiao* (Rt6) peut atténuer l'inhibition corticale-surrénale induite par l'étomidate et peut réduire aussi la sécrétion de catécholamines pendant la chirurgie. Quatre groupes (n=20 chacun) ont été étudiés : groupe étomidate (ETO), groupe étomidate + électroacupuncture (ETO+EA), groupe étomidate + acupuncture simulée (ETO+SEA) et le groupe propofol (PRO), anesthésique

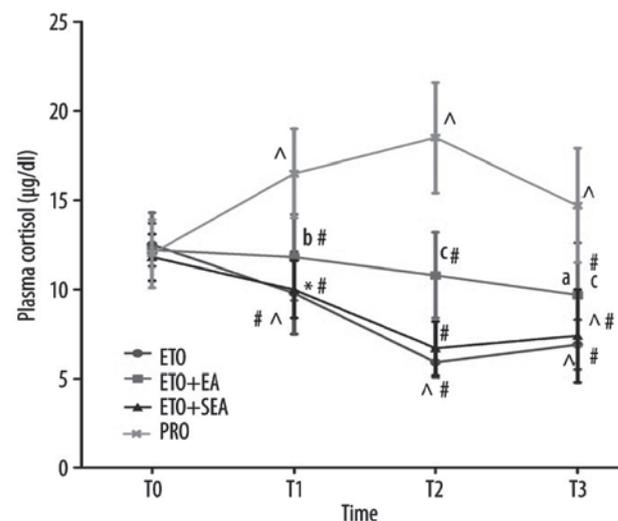


Figure 2. Comparaison des concentrations de cortisol entre les quatre groupes. Les concentrations de cortisol ont augmenté de façon significative en T1, T2 et T3 par rapport aux valeurs de base dans le groupe PRO (\wedge $p < 0,001$). Au contraire, il a été significativement diminué aux temps T1, T2 et T3 par rapport aux valeurs de base dans le groupe ETO et ETO+SEA ($* p < 0,01$, $\wedge p < 0,001$). Notons cependant que les concentrations de cortisol ont seulement diminué au T3 dans le groupe ETO+EA ($^{\circ}$ $p < 0,01$). En comparaison avec le groupe PRO, les concentrations de cortisol ont diminué de façon significative, à tout moment, sauf T0 dans le groupe ETO, ETO + EA et ETO+SEA ($\# p < 0,001$). Néanmoins, par rapport au groupe ETO, les concentrations de cortisol ont augmenté significativement à tout moment, sauf T0 dans le groupe ETO+EA ($^b p < 0,05$, $^c p < 0,001$). Figure adaptée et traduite selon « Creative Commons Attribution » et issue de [24].

n'inhibant pas la synthèse des hormones cortico-surréaliennes). On a mesuré les concentrations de cortisol plasmatique avant induction de l'anesthésie (T0), 2 heures après le début de la chirurgie (T1), à la fin de l'intervention chirurgicale (T2) et 2h après l'opération (T3). Ainsi, les concentrations de cortisol étaient significativement plus élevées en tout temps sauf au temps T0 dans le groupe ETO+EA versus groupe ETO (figure 2) [24]. Cet ECR confirme ce que l'on avait observé dans des études antérieures qui avaient objectivé une augmentation de la concentration de l'hormone corticotrope (adrénocorticotrope, ACTH) chez l'homme [25], chez le rat [26] et des niveaux de glucocorticoïdes dans d'autres études d'acupuncture expérimentale chez les rats [27,28]. Bref, tout cela suggère que l'EA peut activer les glandes surrénales pour augmenter la sécrétion de glucocorticoïdes, conduisant à la suppression des réponses inflammatoires.

Magarelli et al. ont étudié les variations dans le sérum du cortisol et de la prolactine associées aux séances d'acupuncture chez les femmes bénéficiant d'un traitement d'hyperstimulation ovarienne en vue d'un transfert d'embryon lors d'une fécondation in vitro (FIV). Les taux de cortisol dans le groupe acupuncture étaient significativement ($p < 0,05$) plus élevés lors des jours de traitement comparativement au groupe témoin. Idem pour les taux de prolactine ($p < 0,034$). Et pourtant les auteurs s'atten-

taient à une diminution de la concentration du cortisol chez ces femmes que l'on pourrait croire anxieuses. Quoi qu'il en soit il apparaît que l'acupuncture a un effet bénéfique sur la régulation du cortisol et de la prolactine permettant une meilleure efficacité de la FIV [29].

L'acupuncture diminue le cortisol

L'étude pilote randomisée en simple insu de Painovich et al. ($n=33$) a permis d'étudier l'efficacité de l'acupuncture traditionnelle dans les troubles vasomoteurs des femmes en ménopause ou péri-ménopause, avec mesures plasmatiques du cortisol urinaire des 24h et de ses métabolites, de la déhydroépiandrostérone (DHEA) et un test de stimulation de l'ACTH. Le traitement a été donné trois fois par semaine pendant une période de douze semaines. Outre le fait de réduire les bouffées vasomotrices versus groupe acupuncture et groupe témoin ($p=0,04$), les auteurs observent une action sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec diminution du cortisol et de ses métabolites (tableau I) [30]. Dans la constipation fonctionnelle qui affecte la qualité de vie, l'électroacupuncture à basse et haute fréquence sur *guchi* (GI11) et *shangjuxu* (ES37) durant seize séances réparties sur quatre semaines engendre de manière statistiquement significative (respectivement $p < 0,01$ et $0,05$) une diminution de la concentration plasmatique en cortisol avant et après. Par ailleurs, on objective une

Tableau I. Mesures plasmatiques du cortisol urinaire des 24h et de ses métabolites, de la déhydroépiandrostérone (DHEA) Toutes les données sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type ; DHEA = sulfate de déhydroépiandrostérone ; Androgènes surrénales = étiocholanolone + androstérone ; ^a valeur de P pour le test de Kruskal-Wallis. Adapté et traduit selon « Creative Commons Attribution » et issue de [30].

	Acupuncture traditionnelle (n=12)	Acupuncture placebo (n=12)	Groupe témoin (n=9)	P value ^a
Entrée dans l'étude				
DHEA	47.7 \pm 38.7	104.0 \pm 127.1	265.7 \pm 551.8	0.41
F (Cortisol)	40.8 \pm 17.4	50.4 \pm 32.5	39.7 \pm 16.0	0.90
Total F métabolites	4,907.3 \pm 2128.1	6,923.5 \pm 3687.1	6,507.4 \pm 4952.9	0.35
Androgènes surrénales	972.5 \pm 626.0	1,543.7 \pm 1,508.4	1,524.4 \pm 1,120.1	0.41
Sortie d'étude				
DHEA	41.4 \pm 27.4	161.2 \pm 222.7	252.4 \pm 385.4	0.04
F (Cortisol)	37.3 \pm 16.7	66.2 \pm 56.3	30.4 \pm 11.3	0.05
Total F métabolites	4,658.9 \pm 1,670.9	7,735.8 \pm 3,747.9	5,166.0 \pm 2,234.5	0.03
Androgènes surrénales	888.1 \pm 614.6	1,506.1 \pm 766.6	1,219.0 \pm 684.3	0.09

amélioration de la fréquence des selles, une diminution à la fois de l'anxiété et de la dépression alors que dans le groupe témoin traité par citrate de mosapride (agoniste des récepteurs 5-HT₄ à la sérotonine), la concentration en cortisol augmente significativement ($p < 0,05$) [31].

Dans les arthralgies du rachis, Bragin et al. ont montré que l'EA à basse fréquence réduisaient les concentrations plasmatiques du cortisol et de l'aldostérone s'accompagnant d'un effet antalgique [32].

De même, dans les gonalgies arthrosiques chroniques, Ahsin et coll. ont comparé les effets de l'EA (3Hz) appliquée tous les jours pendant dix jours [33]. Ils ont constaté une amélioration significative des algies à l'index WOMAC (Western Ontario Mc master universities index for osteoarthritis knee)¹ et sur l'échelle visuelle analogique ($p = 0,001$), mais aussi une augmentation significative de la β -endorphine plasmatique ($p = 0,001$) et une baisse significative du cortisol plasmatique ($p = 0,016$). Dans cet ECR ($n = 84$) avec stimulation des points locaux et à distance *liangqiu* (ES34), *dubai* (ES35), *zusanli* (ES36), *ququan* (F8), *xuehai* (Rt10), *neiting* (ES44), la concentration de cortisol plasmatique a été significativement réduite dans le groupe d'électroacupuncture alors que dans le groupe témoin, elle était augmentée. Les auteurs expliquaient cet effet par l'hypothèse que la baisse était plutôt le reflet d'une réduction du stress de la douleur et qu'il ne pouvait pas avoir dans ce cas une augmentation du cortisol, agent anti-inflammatoire. Dans le groupe placebo, l'augmentation du cortisol plasmatique après dix jours de traitement pourrait être liée à l'action du stress en raison d'une inefficacité du traitement.

L'ECR de Wu et al. ($n = 40$) a étudié l'effet de la neurostimulation électrique transcutanée appliquée aux points d'acupuncture (TEAS = transcutaneous electrical acupoint stimulation) sur le stress chez des patients ayant été perfusés par propofol lors d'une chirurgie cérébrale. On

sait que le propofol n'engendre aucune interaction avec le cortisol. Les auteurs constatent que le TEAS réduit le stress de manière significative versus groupe témoin en stabilisant l'amplitude de la variation de la concentration en cortisol à 60 mn après l'incision céphalique par comparaison au début de la chirurgie ($p < 0,05$), mais aussi de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la concentration en adrénaline [34].

De nombreux autres ECR ont démontré une diminution de la concentration du cortisol. Ainsi au cours du stress de l'anesthésie [35] ; immédiatement après le transfert d'embryon dans un ECR en double aveugle ($n = 226$) [36], ou 25 mn avant et 25 mn après le transfert de l'embryon dans un ECR également en double aveugle ($n = 370$) [37] (mais dans ces deux ECR, on ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes acupuncture et placebo) ; dans l'état dépressif traité par EA (80/100 Hz) sur *baihui* (VG20) et *yintang*, action statistiquement significative ($p < 0,01$) [38]. Dans le syndrome du côlon irritable, l'ECR de Schneider et coll. réalisé en 2007 avec utilisation des aiguilles placebo de type Streitberger montre outre l'amélioration de la qualité de vie, une diminution statistiquement significative ($p = 0,005$) du cortisol salivaire [39]. Même diminution du cortisol salivaire lors de la stimulation du GI4 (*hegu*), ES36, ES6 (*jiache*), P6 (*kongzui*) quatre heures avant l'épreuve chez des footballeuses professionnelles durant la période de compétition [40]. L'acupuncture, en préopératoire va réduire les douleurs post-opératoires ($p < 0,05$) tout en réduisant la concentration en cortisone plasmatique entre 30 et 50% dans le groupe acupuncture ($p < 0,01$) [41].

L'acupuncture n'objective aucune variation

Mesurés avant, pendant et après stimulation du GI4 et Rt6 (*sanyinjiao*), points sélectionnés en vue de diminuer les douleurs et la durée du travail chez la femme enceinte, les concentrations en cortisol ne varient pas [42] alors que ce paramètre est habituellement augmenté lors du travail en raison du stress [43]. A la maternité de Kayseri en Turquie, Mucuk et al. ont également étudié la variation de la concentration de l'ACTH et du cortisol plasmatique dans un groupe traité par TEAS

1. American College of Rheumatology. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). À consulter sur le site : <http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Rheumatologist/Research/Clinician-Researchers/Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index-WOMAC>.

(5/10 Hz ; 20 mn) sur le GI4 (*hegu*) versus groupe témoin sans traitement d'EA. Ils ont objectivé une diminution de ces deux concentrations, mais diminution non statistiquement significative [44].

Même chose, pas de variation du cortisol salivaire après acupuncture dans un ECR (n=151) évaluant son efficacité sur le système nerveux autonome par mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque chez des patients coronariens [45]. L'EA (2Hz) appliquée chez des patients facilite l'anesthésie sous sevoflurane dans cet ECR (n=55) versus groupe témoin. On retrouve une augmentation statistiquement significative ($p < 0,05$) de l'adrénaline, possible reflet de l'activation sympathique mais pas de changement du taux de cortisol [46]. D'autres ECR en fonction de diverses pathologies ne montrent pas de variation du taux de cortisol : dans le stress émotionnel lié à une dysphonie phonotraumatique chez la femme [47], lors d'une analgésie électroacupuncturale en vue d'une colonoscopie [48], mais aussi tout simplement chez le sujet sain par acupuncture de ES36, GI11, Rt10 et VG14 [49].

Discussion

Il ressort de tous ces ECR que l'organisme humain en réponse à l'acupuncture et techniques associées offre une variabilité et une modulation très importante de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. En général, les études cliniques sur l'homme autant que sur l'animal montrent la plupart du temps une diminution statistiquement significative de la sécrétion du cortisol en cas de stress, même en cas d'algies où une augmentation du cortisol pourrait engendrer un effet antalgique par son action anti-inflammatoire [33]. Nous l'avons vu, le stress est partie intégrante du psoriasis, mais le traitement acupunctural n'intervient pas systématiquement dessus. Et la diminution du cortisol que l'on peut observer n'est pas toujours au rendez-vous, comme l'attestent de nombreux ECR où l'acupuncture est utilisée pour limiter le stress et l'anxiété [24,29,44-48].

Quoi qu'il en soit, aucune étude n'a démontré un quelconque épuisement des glandes surrénales. Il

faut remarquer toutefois que l'ECR le plus long a duré trois mois [30] mais à raison de trois séances par semaine, ce qui correspondrait entre neuf mois à dix-huit mois de traitement en France (il est habituel de faire une séance par semaine pendant trois à quatre semaines puis d'espacer à deux puis quatre semaines d'intervalle).

En conclusion dans le cas préalablement décrit, il serait plus judicieux de s'orienter vers les effets iatrogènes liés à la corticothérapie orale ou cutanée pour expliquer l'épuisement des glandes surrénales dans ce cas clinique.

Les effets iatrogènes de la corticothérapie orale ou cutanée

Le cortisol est un glucocorticoïde endogène produit dans la glande surrénale dans des conditions physiologiques de stress (comme par exemple une infection, une lésion tissulaire). Sa production est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HPS). Les sources exogènes de corticostéroïdes peuvent affecter la régulation de l'axe HPS en inhibant les voies en amont impliquées dans la production de cortisol (voir figure 1).

Comme le psoriasis est une maladie chronique, les dermocorticoïdes (DC) sont habituellement utilisés pendant de longues périodes de temps, souvent au-delà des recommandations contenues dans l'information sur la prescription. Leur utilisation en usage chronique peut entraîner des effets secondaires similaires à ceux des corticostéroïdes systémiques tels que troubles endocriniens et métaboliques (syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie cortico-surrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent). On pourra aussi retrouver des troubles musculo-squelettiques (atrophie musculaire, ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales), mais aussi des troubles digestifs, des troubles cutanés (atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation), des troubles neuropsychiques (euphorie, insomnie, excitation mais aussi plus rare-

ment : accès d'allure maniaque, états confusionnels et état dépressif à l'arrêt du traitement), troubles oculaires (glaucome et cataracte). Enfin on n'oubliera pas tous les désordres hydro-électrolytiques tels que l'hypokaliémie, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, etc. Bref, tous ces effets secondaires sont bien connus et très bien documentés [50].

Les patients utilisant les DC ne sont pas systématiquement dépistés en ce qui concerne l'insuffisance surrénalienne. Cependant, des études ont démontré que cette insuffisance peut se produire dès la première semaine suivant l'utilisation du DC. 19% des sujets utilisant un DC de très grande puissance sur plus de 20% de la surface corporelle peuvent déclencher ce déficit de l'axe HPS. La méthode la plus courante pour diagnostiquer la déplétion surrénalienne est le test de stimulation à la cosyntropine (hormone corticotrope synthétique). La suppression surrénalienne est confirmée si le niveau de cortisol post-ACTH synthétique est inférieur à 18 mcg/dL. Lam et al. ont ainsi démontré par une étude rétrospective chez les sujets atteints de psoriasis modéré à sévère affectant 16 à 20% de la surface corporelle totale (SCT) que l'utilisation d'un DC de forte puissance avaient un niveau plus bas de cortisol post-cosyntropine 18,83 mcg/dL) que ceux ayant un psoriasis modéré impliquant 10 à 15% de la SCT totale et utilisant un DC de puissance inférieure au criblage ($p=0,03$). Néanmoins, les deux groupes de sujets présentaient des niveaux inférieurs de cortisol post-cosyntropine par rapport aux adultes sains normaux ($P < 0,001$ pour les deux). Les auteurs concluaient à la vigilance concernant l'utilisation chronique de ces topiques [51].

Une revue systématique de Castilla et al. réalisée entre 1980 et janvier 2011 a eu pour but d'évaluer le risque de déplétion de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPS) et le risque d'atrophie cutanée par des dermocorticostéroïdes dans le traitement du psoriasis en plaques. Au total, 1269 références ont été trouvées, dont vingt-deux ECR ont été sélectionnés. L'effet sur l'axe HPS a été évalué par le taux de cortisol matin (11 études), les stéroïdes urinaires de 24 heures (cinq études) et/ou par le test à la corticostimuline de synthèse (synacthène®)

dans trois études. La réduction du cortisol du matin a été observée chez 0-25% des patients dans dix études à court terme (deux dans le psoriasis du cuir chevelu, huit dans le psoriasis de corps) et dans 48% des patients dans des ECR avec traitement à court terme sur le psoriasis en plaques sur le corps. Seulement quatre de ces ECR ont évalué l'effet du traitement à long terme (durée de traitement de 6 mois ou plus) et n'ont pas identifié d'insuffisance de l'HPS au niveau de cortisol. Les auteurs démontraient qu'il n'y avait aucune preuve d'une déplétion cliniquement significative de l'axe de l'HPS due aux dermocorticostéroïdes et que l'analyse de la littérature dans le psoriasis était rassurante. Ils soulignaient néanmoins que la majorité des études étaient à court terme, d'où selon eux, la difficulté à conclure et la nécessité des études sur le long terme. On peut rajouter à cela qu'il existe un conflit d'intérêt majeur car tous les auteurs ont bénéficié d'honoraires de consultant réglés par les plus grands laboratoires pharmaceutiques de dermocorticostéroïdes [52].

Une autre revue plus récente de Levin et al. en 2014, n'objective pas d'insuffisance surrénale dans quinze des seize essais cliniques concernant la prise de topiques corticoïdes pour maladie cutanée. Dans l'unique ECR qui a rapporté une insuffisance surrénale, les patients avaient utilisé deux fois la quantité maximale recommandée de propionate de clobétasol en continu durant plus de dix-huit mois. Les auteurs concluaient néanmoins que si une insuffisance surrénale se produit, les dermocorticostéroïdes sont peu susceptibles d'être associés à des signes ou des symptômes de la suppression d'axe HPS cliniques s'ils sont utilisés dans le cadre des directives de sécurité en vigueur [53].

Conclusion

Dans le cas clinique relaté, il est plus qu'in vraisemblable que le traitement durant une période de deux ans par acupuncture puisse engendrer une déplétion de cortisol suffisante pour entraîner une insuffisance surrénalienne au contraire de l'application chronique de dermocorticostéroïdes et de corticoïdes per os pendant vingt années. De manière plus générale, les personnes atteintes de psoria-

sis se doivent de bénéficier d'un traitement de médecine intégrative associant l'acupuncture à des doses moindres de thérapeutiques conventionnelles agressives susceptibles d'engendrer des effets iatrogènes secondaires en cas d'utilisation à fortes doses ou à utilisation prolongée. L'acupuncture réalisée dans les règles de l'art est sûre et sans effets secondaires. Elle améliorera à la fois la qualité de vie en diminuant l'état de stress mais aussi aura une activité spécifique sur l'inflammation du fait de son action cybernétique. On ne peut que la recommander avec un grade C de faible niveau de preuve scientifique selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé française (HAS) [54] en attendant d'avoir un ECR de très grande qualité méthodologique.



D^r Jean-Marc Stéphan
Président du Syndicat National des
Médecins Acupuncteurs de France
(SNMAF)
Coordinateur du DIU d'acupuncture
obstétricale à la faculté de médecine Lille 2
Chargé d'enseignement à la faculté de
médecine de Rouen
Médecin acupuncteur attaché au CHG
de Denain 59220
✉ jeanmarc.stephan@univ-lille2.fr

Conflit d'intérêts : aucun

Références

- Cedef, Collège National des Enseignants de Dermatologie de France. Université Médicale Virtuelle Francophone. Psoriasis. 2010-2011. [Consulté le 10 décembre 2016]. Available from: URL: http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_20/site/html/cours.pdf
- Cofer, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Université Médicale Virtuelle Francophone. Psoriasis. 2010-2011. [Consulté le 10 décembre 2016]. Available from: URL: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato17/site/html/cours.pdf>
- Bouaziz JB. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Le psoriasis. Décembre 2014. [Consulté le 8 décembre 2016]. Available from: URL: <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/psoriasis>
- Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française. Université Médicale Virtuelle Francophone. Psoriasis : Diagnostic, évolution, physiopathologie, principes du traitement. 2010-2011. [Consulté le 10 décembre 2016]. Available from: http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_123/site/html/cours.pdf
- Jerner B, Skogh M, Vahlquist A. A controlled trial of acupuncture in psoriasis: no convincing effect. *Acta Derm Venerol.* 1997;77(2):154-6.
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238-44.
- Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):563-9.
- Fabre S. Placebo et effet placebo. Mars 2007. [consulté le 9 décembre 2016]. Available from: URL: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/Autres-Mod-Oblig/MB4/MB4_ECN_168_Placebo.pdf
- Naldi L, Rzany B. Psoriasis (chronic plaque). *BMJ Clin Evid.* 2009 Jan 9;2009.
- Lund I, Lundeberg T. Are minimal, superficial or sham acupuncture procedures acceptable as inert placebo controls? *Acupunct Med.* 2006;24(1):13-5.
- Linde K, Niemann K, Schneider A, Meissner K. How large are the nonspecific effects of acupuncture? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med.* 2010;8:75.
- Wu JP, Gu SZ. [Randomized controlled trials for treatment of 30 cases of ordinary psoriasis by acupuncture and moxibustion]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2011;36(1):62-5.
- Coyle M, Deng J, Zhang AL, Yu J, Guo X, Xue CC, Lu C. Acupuncture therapies for psoriasis vulgaris: a systematic review of randomized controlled trials. *Forsch Komplement-med.* 2015;22(2):102-9.
- Yin G, Zheng L. Clinical observation in 72 cases of blood-heat type psoriasis patients treated by blood-letting puncture (in Chinese). *Xinjiang Journal of Traditional Chinese Medicine* 2009; 27: 13-15.
- Cheng L. The clinical efficacy research on resting plaque psoriasis with prick bloodletting (in Chinese). Master thesis, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2011.
- Wang D, Chen J. *Pingyinhu* cream point application on CV8 for psoriasis vulgaris. *Journal of External Therapy of Traditional Chinese Medicine* 1999; 8: 4.
- Li T, Liu ZY, Yang H, Ma Z, Qu HY, Li Y, Huang HB, Liu J, Li J, Wu JX. [Acupuncture combined with auricle cutting method for blood stasis-type psoriasis: a randomized controlled trial]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2014;34(5):449-53.
- MacPherson H, Altman DG, Hammerschlag R, Youping L, Taixiang W, White A, Moher D. STRICTA Revision Group. Revised Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): extending the CONSORT statement. *PLoS Med.* 2010;7(6): e1000261. doi: 10.1371/journal.pmed.1000261
- Wang L, Yang H, Li N, Wang W, Bai Y. Acupuncture for psoriasis: protocol for a systematic review. *BMJ Open.* 2015 Jun 5;5(6):e007526.
- Mahović D, Mrić F. Acupuncture as a Complementary Method of Traditional Psoriasis Treatment: Myth or Reality? *Acta Dermatovenerol Croat.* 2016;24(3):221-2.
- Stéphan JM. Psoriasis. *Acupuncture & Moxibustion.* 2002;1(3-4):98-9.
- Stéphan JM. Acupuncture expérimentale, stress, axe neuro-endocrinien et système limbique. *Acupuncture & Moxibustion.* 2005;4(4):340-349.

23. Stéphan JM. Acupuncture expérimentale, stress et molécules informationnelles. *Acupuncture & Moxibustion*. 2006;5(2):162-170.
24. Yu JB, Dong SA, Gong LR, Wang M, Mu R, Li C, Zhang Y, Li ZD. Effect of electroacupuncture at Zusanli (ST36) and Sanyinjiao (SP6) acupoints on adrenocortical function in etomidate anesthesia patients. *Med Sci Monit*. 2014;20:406-12.
25. Malizia E, Andreucci G, Paolucci D, Crescenzi F, Fabbri A, Fraioli F. Electroacupuncture and peripheral beta-endorphin and ACTH levels. *Lancet*. 1979;2(8141):535-6.
26. Pan B, Castro-Lopes JM, Coimbra A. Activation of anterior lobe corticotrophs by electroacupuncture or noxious stimulation in the anaesthetized rat, as shown by colocalization of Fos protein with ACTH and beta-endorphin and increased hormone release. *Brain Res Bull*. 1996;40(3):175-82.
27. Li A, Zhang RX, Wang Y, Zhang H, Ren K, Berman BM, Tan M, Lao L. Corticosterone mediates electroacupuncture-produced anti-edema in a rat model of inflammation. *BMC Complement Altern Med*. 2007;7:27.
28. Zhang RX, Lao L, Wang X, Fan A, Wang L, Ren K, Berman BM. Electroacupuncture attenuates inflammation in a rat model. *J Altern Complement Med*. 2005;11(1):135-42.
29. Magarelli PC, Cridennda DK, Cohen M. Changes in serum cortisol and prolactin associated with acupuncture during controlled ovarian hyperstimulation in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer treatment. *Fertil Steril*. 2009;92(6):1870-9.
30. Painovich JM, Shufelt CL, Azziz R, Yang Y, Goodarzi MO, Braunstein GD, Karlan BY, Stewart PM, Merz CN. A pilot randomized, single-blind, placebo-controlled trial of traditional acupuncture for vasomotor symptoms and mechanistic pathways of menopause. *Menopause*. 2012;19(1):54-61.
31. Xiong F, Wang Y, Li SQ, Tian M, Zheng CH, Huang GY. Clinical study of electro-acupuncture treatment with different intensities for functional constipation patients. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2014;34(5):775-81.
32. Bragin EO, Malygina SI, Zharova TV, Erygina EG. [Functional changes in the pituitary-adrenal system during the action of electroacupuncture on patients with spinal osteochondrosis]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 1989;(3):40-4.
33. Ahsin S, Saleem S, Bhatti AM, Iles RK, Aslam M. Clinical and endocrinological changes after electro-acupuncture treatment in patients with osteoarthritis of the knee. *Pain*. 2009;147(1-3):60-6.
34. Wu Q, Mo YC, Huang LP, Luo L, Wang JL. [Effect of transcutaneous acupoint electrical stimulation on stress in brain surgery with propofol target controlled infusion general anesthesia]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2013;33(12):1621-5.
35. Harbach H, Moll B, Boedeker RH, Vigelius-Rauch U, Otto H, Muehling J, Hempelmann G, Markart P. Minimal immunoreactive plasma beta-endorphin and decrease of cortisol at standard analgesia or different acupuncture techniques. *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24(4):370-6.
36. So EW, Ng EH, Wong YY, Yeung WS, Ho PC. Acupuncture for frozen-thawed embryo transfer cycles: a double-blind randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(6):814-21.
37. So EW, Ng EH, Wong YY, Lau EY, Yeung WS, Ho PC. A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment. *Hum Reprod*. 2009;24(2):341-8.
38. Han C, Li X, Luo H, Zhao X, Li X. Clinical study on electroacupuncture treatment for 30 cases of mental depression. *J Tradit Chin Med*. 2004;24(3):172-6.
39. Schneider A, Weiland C, Enck P, Joos S, Streitberger K, Maser-Gluth C, Zipfel S, Bagheri S, Herzog W, Friederich HC. Neuroendocrinological effects of acupuncture treatment in patients with irritable bowel syndrome. *Complement Ther Med*. 2007;15(4):255-63.
40. Akimoto T, Nakahori C, Aizawa K, Kimura F, Fukubayashi T, Kono I. Acupuncture and responses of immunologic and endocrine markers during competition. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1296-302.
41. Kotani N, Hashimoto H, Sato Y, Sessler DI, Yoshioka H, Kitayama M, Yasuda T, Matsuki A. Preoperative intradermal acupuncture reduces postoperative pain, nausea and vomiting, analgesic requirement, and sympathoadrenal responses. *Anesthesiology*. 2001;95(2):349-56.
42. Asadi N, Maharlouei N, Khalili A, Darabi Y, Davoodi S, Raeisi Shahraki H, Hadianfard M, Jokar A, Vafaei H, Kasraeian M. Effects of LI-4 and SP-6 Acupuncture on Labor Pain, Cortisol Level and Duration of Labor. *J Acupunct Meridian Stud*. 2015;8(5):249-54.
43. Benfield RD, Newton ER, Tanner CJ, Heitkemper MM. Cortisol as a biomarker of stress in term human labor: physiological and methodological issues. *Biol Res Nurs*. 2014;16(1):64-71.
44. Mucuk S, Baser M, Ozkan T. Effects of noninvasive electroacupuncture on labor pain, adrenocorticotrophic hormone, and cortisol. *Altern Ther Health Med*. 2013;19(3):26-30.
45. Mehta PK, Polk DM, Zhang X, Li N, Painovich J, Kothawade K, Kirschner J, Qiao Y, Ma X, Chen YD, Brantman A, Shufelt C, Minissian M, Merz CN. A randomized controlled trial of acupuncture in stable ischemic heart disease patients. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):367-74.
46. Kvorning N, Akeson J. Plasma adrenaline increases in anesthetized patients given electro-acupuncture before surgery. *Pain Med*. 2010;11(7):1126-31.
47. Kwong EY, Yiu EM. A preliminary study of the effect of acupuncture on emotional stress in female dysphonic speakers. *J Voice*. 2010;24(6):719-23.
48. Wang HH, Chang YH, Liu DM, Ho YJ. A clinical study on physiological response in electroacupuncture analgesia and meperidine analgesia for colonoscopy. *Am J Chin Med*. 1997;25(1):13-20.
49. Kou W, Bell JD, Gareus I, Pacheco-López G, Goebel MU, Spahn G, Stratmann M, Janssen OE, Schedlowski M, Dobos GJ. Repeated acupuncture treatment affects leukocyte circulation in healthy young male subjects: a randomized single-blind two-period crossover study. *Brain Behav Immun*. 2005;19(4):318-24.

50. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;9(1):30.
51. Lam LH, Sugarman JL. Adrenal Suppression With Chronic Topical Corticosteroid Use in Psoriasis Patients. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(8):945-8.
52. Castela E, Archier E, Devaux S, Gallini A, Aractingi S, Cri-bier B, Jullien D, Aubin F, Bachelez H, Joly P, Le Maître M, Misery L, Richard MA, Paul C, Ortonne JP. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of risk of adrenal axis suppression and skin atrophy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 3:47-51.
53. Levin E, Gupta R, Butler D, Chiang C, Koo JY. Topical steroid risk analysis: differentiating between physiologic and pathologic adrenal suppression. *J Dermatolog Treat*. 2014;25(6):501-6.
54. Haute Autorité de Santé (HAS). Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - État des lieux. 2013. [cité le 20/12/2016]. Available from URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf.

