

Jean-Marc Stéphan

## Apport de l'acupuncture et des techniques associées dans la neuropathie diabétique : synthèse à partir d'une étude de cas

**Résumé.** *Introduction.* L'incidence des neuropathies diabétiques est estimée entre 10 à 26% au bout de dix ans après le diagnostic de diabète de type 2. Les traitements usuels des symptômes douloureux reposent sur les antidépresseurs tricycliques, la gabapentine, la prégabaline, la duloxétine, éventuellement les opiacés ou la capsaïcine topique. Mais les effets secondaires de ces différentes molécules ne sont pas négligeables. L'acupuncture et les techniques associées (électroacupuncture -EA-, moxibustion) peuvent-elles avoir leur place dans la thérapeutique classique ? *Méthodes.* A partir d'une étude de cas d'une femme de 73 ans diabétique de type 2 et présentant des douleurs neuropathiques, un protocole a été choisi en fonction de la différenciation des syndromes (*bianzheng*) correspondant ici à un état de Plénitude-Chaleur, et aussi selon les données de l'acupuncture fondée sur les preuves. Les points utilisés sont donc : *baxie* et *bafeng*, 39VB (*xuanzhong*), 5TR (*waiguan*), 4Rt (*gongsun*), 12JM (*zhongwan*), 6Rt (*sanyinjiao*), 36E (*zusanli*), 40E (*fenglong*), 4GI (*hegu*), 20V (*pishu*), 7P (*lieque*), 23V (*shenshu*), 11GI (*quchi*). L'EA a été appliquée sur 6Rt (*sanyinjiao*) et 36E (*zusanli*) à la fréquence alternée 3/80 Hz (durée de l'impulsion : 300µs), et à la fréquence de 2Hz (300µs) sur 39VB (*xuanzhong*) et 5TR (*waiguan*). *Résultats.* Appliquées pendant plus de trois ans, à raison d'une séance tous les quinze jours, l'acupuncture et EA ont amélioré la qualité de la vie en diminuant sensiblement les douleurs neuropathiques. *Conclusion.* L'acupuncture et l'EA doivent être intégrées au panel de soins usuel dans le cadre de la médecine intégrative. **Mots clés.** Neuropathie diabétique - acupuncture - électroacupuncture - *bianzheng* - neurologie - médecine fondée sur les preuves - acupuncture expérimentale.

### The contribution of acupuncture and related techniques in diabetic neuropathy: synthesis from a case study

**Summary.** *Introduction.* The incidence of diabetic neuropathy is estimated to be 10-26% at ten years after the diagnosis of type 2 diabetes. The usual treatments for painful symptoms are based on tricyclic antidepressants, gabapentin, pregabalin, duloxetine, possibly opiates or topical capsaicin. But the side effects of these different molecules are not negligible. Can acupuncture and related techniques (electroacupuncture -EA-, moxibustion) have their place in classical therapy? *Methods.* Based on a case study of a 73-year-old woman with type 2 diabetes and neuropathic pain, a protocol was chosen according to the differentiation of syndromes (*bianzheng*) corresponding here to a state of Plenitude-Heat, and also according to evidence-based acupuncture data. The points used are therefore: *baxie* and *bafeng*, GB39 (*xuanzhong*), SJ5 (*waiguan*), SP4 (*gongsun*), REN12 (*zhongwan*), SP6 (*sanyinjiao*), ST36 (*zusanli*), ST40 (*fenglong*), LI4 (*hegu*), BL20 (*pishu*), LU7 (*lieque*), BL23 (*shenshu*), LI11 (*quchi*). EA was applied to SP6 (*sanyinjiao*) and ST36 (*zusanli*) at the alternating frequency of 3/80 Hz (pulse width: 300µs), and at the frequency of 2Hz (300µs) to GB39 (*xuanzhong*) and SJ5 (*waiguan*). *Results.* Applied for more than three years, at a rate of one session every fifteen days, acupuncture and EA improved the quality of life by significantly reducing neuropathic pain. *Conclusion.* Acupuncture and EA should be integrated into the usual care panel in the framework of integrative medicine. **Keywords.** Diabetic neuropathy - acupuncture - electroacupuncture - *bianzheng* - neurology - evidence-based medicine - experimental acupuncture.

### Introduction

L'incidence des neuropathies diabétiques est difficile à estimer mais généralement au bout de dix ans après le diagnostic de diabète de type 2, 10 à 26% des patients présentent une neuropathie douloureuse, voire une polyneuropathie. La forme la plus fréquente est une polyneuropathie symétrique distale. Il s'agit d'une atteinte des fibres nerveuses les plus longues caractérisée par une prédominance sensitive des troubles qui commencent de manière symétrique par les pieds, puis atteignent ensuite le bout des doigts, puis toute la main. Cela peut s'étendre aux bras puis dans les formes sévères, la face antérieure du tronc. Les algies ont une

prédominance nocturne, engendrant une impression de brûlure, ou une certaine insensibilité, voire des allodynies, comme la perte du tact, etc.. Bref par l'atteinte des petites fibres nerveuses, il y a une perte de la sensibilité thermo-algésique avec association à une dysautonomie<sup>1</sup>, et une rétinopathie [1-3].

1. La dysautonomie, souvent associée à la polyneuropathie diabétique est un dysfonctionnement du système nerveux autonome avec manifestations sudoromotrices, cardiovasculaires (troubles du rythme avec tachycardie ou bradycardie nocturne ; hypotension orthostatique), gastro-intestinales, ou génito-urinaires. L'anhidrose des pieds (risque d'ulcération cutanée) est la manifestation initiale, avec des défauts d'adaptation à la température (risque d'hypothermie).

Les troubles sensitifs ont une évolution chronique et cela peut engendrer un pied diabétique avec ulcères du pied qui peuvent conduire à l'amputation.

Les traitements usuels des symptômes douloureux reposent sur les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine, clomipramine,...) ; qui peuvent donner de bons résultats tout comme la gabapentine, la prégabaline et la duloxétine. Les opiacés (oxycodone, tramadol) et la capsaïcine topique peuvent également être utilisés. Mais les effets secondaires de ces différentes molécules ne sont pas négligeables. Ainsi on peut par exemple noter globalement qu'il est fréquent d'avoir une augmentation de l'appétit, du poids ; des céphalées ; de l'ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire ; troubles visuels tels que vision trouble, diplopie, amblyopie ; vertiges ; vomissements, nausées, constipation, diarrhée, xérostomie ; crampes musculaires et myalgies, arthralgies ; hyperglycémie (avec la gabapentine et la duloxétine surtout chez les diabétiques), hypertension artérielle ; fatigue ; somnolence ou insomnie, etc..

## Matériel et Méthodes

### Observation

M<sup>me</sup> B. M, 73 ans, en obésité sévère avec un poids à 102kg et un indice de masse corporelle (IMC) à 37,2 consulte pour la première fois le 26 janvier 2018 pour douleurs neuropathiques qui existent depuis de nombreuses années. Elle est suivie pour hypertension artérielle, diabète de type 2 depuis 2000 et a été traitée en 2010 pour un adénocarcinome colique avec localisation secondaire hépatique. Elle a donc bénéficié d'une chimiothérapie (protocole Folfox associant 5 fluoro-uracile et oxaliplatine) et d'une hépatectomie partielle en 2011. Elle a bénéficié d'une exérèse d'un carcinome basocellulaire ulcéré de l'avant bras droit en 2012. Elle présente également un syndrome de l'apnée du sommeil pour lequel elle bénéficie d'une ventilation à pression positive continue. Elle souffre également de gonalgies surtout à droite, de lombalgies chroniques et de cervicalgies. L'IRM objective un conflit avec la racine C6 lié à une cervicarthrose C5-C6, et une lombarthrose pluri-éta-

gée en L3-L4, L4-L5 et L5-S1 avec possible conflit avec la racine L4 droite.

L'équilibration de son diabète est fluctuante avec une hémoglobine A1c (HbA1c) à 7,20%. Le bilan électrophysiologique des membres inférieurs réalisé en novembre 2017 montre que l'ensemble des valeurs des vitesses de conduction motrice et sensitive se situe à la limite inférieure de la normale (ainsi la vitesse de conduction sensitive moyenne du nerf cutané sural médial (saphène externe) est à 39,5 m/s ; 10 $\mu$ V à droite et à 40m/s à gauche pour une norme habituelle entre 43 et 50 m/s). Le neurologue conclut à la probabilité d'une neuropathie sensitivo-motrice ayant pour cause le diabète de type 2. On notera néanmoins qu'il est possible que ces symptômes de polyneuropathies soient également en rapport avec le traitement de 2010 à l'oxaliplatine<sup>2</sup>.

La thérapeutique journalière est lourde : metformine 3g, urapidil 120mg, glimépiride 2mg, acide acétylsalicylique 75 mg, candésartan 24mg, hydrochlorothiazide 12,5 mg, pravastatine 20mg, aténolol 100mg, en plus du prégabaline à la dose maximum de 600mg.

Son médecin traitant demande donc un avis thérapeutique en acupuncture en raison de cette neuropathie diabétique très invalidante, malgré le traitement.

En effet les douleurs neuropathiques touchent autant les pieds que les mains avec une sensation de marcher sur du coton ou sensation de pied pris dans un étou, le tout accompagné de sensation de brûlure constante.

- 
2. En effet, les symptômes de la polyneuropathie, effets secondaires bien décrits des dérivés de platine (cisplatine et carboplatine) peuvent persister longtemps après l'arrêt du médicament. Ainsi dans une étude de patients souffrant de cancers colorectaux, traités par oxaliplatine, les symptômes de polyneuropathies ont persisté durant onze ans après le traitement. Ces symptômes peuvent être aggravés par l'âge, mais aussi d'autres comorbidités comme le diabète, la consommation d'alcool, la dose et le nombre de cycles de chimiothérapie. [Mols F, Beijers T, Lemmens V, van den Hurk CJ, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse LV. Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2- to 11-year colorectal cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 20;31(21):2699-707].

Elle évalue ses douleurs permanentes à 8 sur 10 sur une échelle visuelle analogique.

L'examen clinique objective une pression à 158/85 avec un pouls à 89, une saturation partielle en oxygène (SaPO<sub>2</sub>) à 96% ; une langue rouge et sèche avec un enduit jaune ; le pouls est *xian* (tendu) et *hua* (glissant) à la fois aux Pouces et aux Barrières et sans doute plus rapide *shuo* (rapide) de Chaleur mais à interpréter du fait de la prise de bêtabloquant (aténolol). Cela correspond donc selon la différenciation des syndromes (*bianzheng*) à un état de Plénitude-Chaleur touchant les trois réchauffeurs (Poumon, Estomac-Rate et Rein) avec Vide de *yin* global.

#### *Traitement acupunctural et résultats*

Un protocole a donc été choisi pour agir sur cette observation clinique complexe. Il s'agira à la fois de traiter les *zheng* atteints, mais aussi d'appliquer un traitement selon les données probantes en acupuncture qui incluent les essais comparatifs randomisés (ECR), les revues systématiques et méta-analyses ainsi que les recommandations de bonne pratique nationales et internationales, bref l'acupuncture factuelle, encore dénommée acupuncture fondée sur les preuves.

Les points utilisés sont donc : *baxie* et *bafeng*, 39VB (*xuanzhong*), 5TR (*waiguan*), 4Rt (*gongsun*), 12JM (*zhongwan*), 6Rt (*sanyinjiao*), 36E (*zusanli*), 40E (*fenglong*), 4GI (*hegu*), 20V (*pishu*), 7P (*lieque*), 23V (*shenshu*), 11GI (*quchi*).

L'électroacupuncture (EA) est appliquée en utilisant un appareil stimulateur AS super 4 schwa-medico©. Les points sont puncturés (recherche du *deqi* si possible), avec des aiguilles de 0,16x25 mm ou 0,16x15mm de marque TeWa. 6Rt (*sanyinjiao*) et 36E (*zusanli*) sont stimulés par EA à la fréquence alternée 3/80 Hz (durée de l'impulsion : 300µs), alors qu'elle le sera à la fréquence de 2Hz (300µs) sur 39VB (*xuanzhong*), 5TR (*waiguan*). Mme B. M a été suivie régulièrement lors de séances de 20mn d'EA tous les quinze jours en moyenne jusqu'en mars 2021, où elle a été hospitalisée en raison du SARS-Cov-2. Les douleurs neuropathiques diminuaient sensiblement après chaque séance et restaient supportables à 5/10 à l'EVA mais revenaient au même niveau au bout de dix jours. Son état diabétique est

resté stable avec une HbA1c restant toujours un peu au dessus de 7%. Cependant, elle appréciait ces trêves et a donc souhaité bénéficier régulièrement d'acupuncture et d'EA pendant plus de trois ans.

## **Discussion**

Des études d'acupuncture expérimentale animale, des essais comparatifs randomisés, des revues systématiques voire méta-analyses semblent avoir objectivé l'intérêt de l'acupuncture et techniques associées dans le traitement des neuropathies quelle qu'en soit leur origine. Qu'en est-il vraiment ?

### *Etudes expérimentales animales dans les douleurs de type neuropathique*

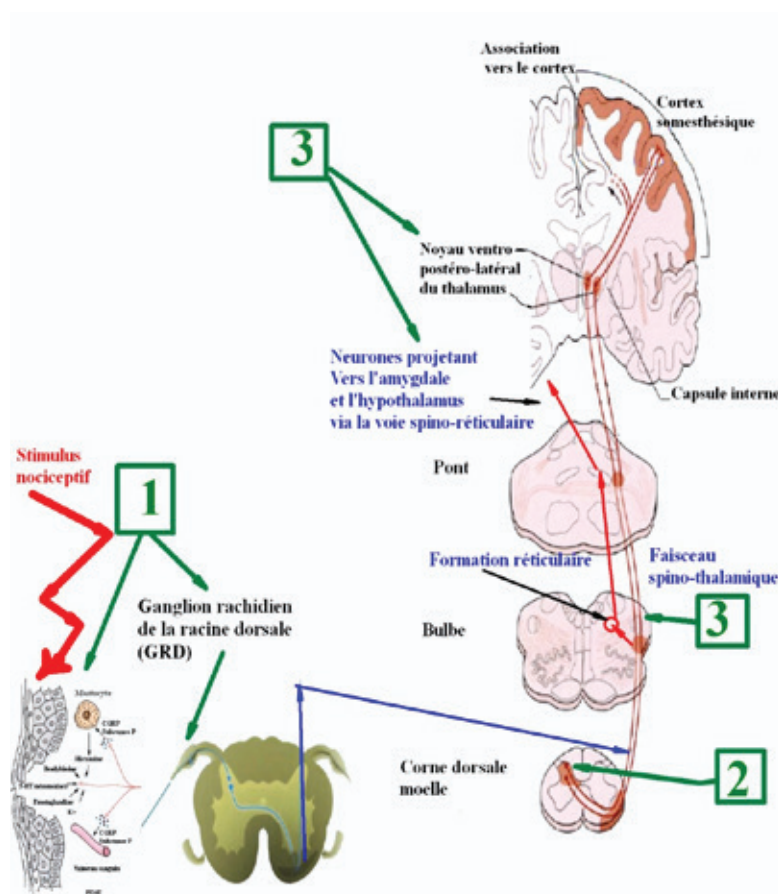
Nombreuses sont les études expérimentales animales. Ces études de laboratoires impliquant des animaux sont généralement réalisées au stade précoce de la recherche pour déterminer la sécurité d'un traitement et ses mécanismes d'action. Cela permet également de déterminer s'il est possible de l'appliquer à l'homme, même si l'on sait qu'un traitement efficace dans les études animales peut ne pas l'être chez l'être humain. De ce fait les études animales sont considérées comme des recherches préliminaires, n'apportant pas le même niveau de preuves qu'un ECR bien conduit. Bien sûr, il est nécessaire aussi de respecter une éthique stricte selon la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques. Notons que de nombreux Etats ne l'ont pas ratifiée, dont la Chine ou les Etats-Unis<sup>3</sup>.

Ainsi, de nombreuses études animales se sont intéressées à la neuropathie chimio-induite définie par des dommages du système nerveux périphérique, pouvant être engendrée par les agents anticancéreux associant des troubles à type de douleurs, des symptômes moteurs mais aussi des troubles trophiques.

3. Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques. STE n°123. Strasbourg, 18/03/1986. [consulté le 9 mai 2021]. Disponible à l'adresse URL : [https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/123/signatures?p\\_auth=qxtcMhop](https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/123/signatures?p_auth=qxtcMhop).

La douleur neuropathique résulte d'un mécanisme de sensibilisation périphérique et centrale [4] ; son contrôle par acupuncture et techniques associées peut s'effectuer par modulation chez l'animal de différentes molécules comme l'adénosine, la substance P, les peptides opioïdes endogènes, les récepteurs vanilloïdes 1 (TRPV1), le peptide lié au gène de calcitonine (calcitonin gene-related peptide CGRP), les récepteurs glutamiques NMDA, les cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , et cytokine anti-inflammatoire IL-10 [5], les métalloprotéases matricielles MMP-9 et MMP-2, les prostaglandines E2 (PGE2), les dérivés réactifs de l'oxygène (reactive oxygen species, ROS), les récepteurs purinergiques P2X3 et P2X4<sup>4</sup> [6,7], etc.

L'acupuncture et techniques associées peuvent intervenir également sur les contrôles inhibiteurs spinaux et supramédullaires (supra-spinaux) par modulation de différentes molécules et récepteurs comme le GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique), le glutamate et ses différents récepteurs (AMPA, NMDA...), le système sérotoninergique (5HT), le système opioïde, la noradrénaline (NE), les récepteurs cholinergiques, le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et de son récepteur tyrosine kinase B (TrkB) [8], etc. (figure 1). Il a d'ailleurs été démontré que l'EA à basse fréquence (2Hz) a une action analgésique dans les douleurs neuropathiques bien supérieure à celle de la haute fréquence (100 Hz) dans les études expérimentales animales [9,10].



**Figure 1.** Plusieurs niveaux de modulation de l'acupuncture et techniques associées : 1. Périphérique avec action sur la transduction au niveau des cellules du derme et du ganglion rachidien de la racine dorsale (GRD) ; 2. Segmentaire au niveau de la corne postérieure, théorie du portillon ; 3. Supra-spinal ou supra-médullaire : modulation du tronc cérébral, hypothalamus, thalamus, formation réticulaire, du bulbe etc. Vont intervenir les différents opioïdes et leurs récepteurs, les récepteurs adrénergiques, cholinergiques, sérotoninergiques, GABAergiques, au glutamate, BDNF et récepteur tyrosine kinase TrkB. La modulation de la douleur s'effectuera via l'action sur la sensibilisation périphérique, centrale, la substance gliale, les cytokines.

4. Les récepteurs purinergiques P2X3 sont des récepteurs sensoriels du système nerveux périphérique responsables de la sensation d'irritation et de douleur. L'ATP, la bradykinine et les ions H<sup>+</sup> stimulent les nocicepteurs par l'intermédiaire de ces récepteurs spécifiques. Après induction d'une douleur neuropathique, le récepteur P2X4 est exprimé dans les cellules microgliales où il gouverne de la libération de BDNF. Ce récepteur, par son expression dans les cellules immunitaires et son rôle dans la libération de molécules pro-inflammatoires, intervient directement dans le développement de l'hypersensibilité observée dans le cas de douleurs neuropathiques. [Ulmann L. Récepteurs purinergiques P2X et douleurs chroniques. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. 2014;15(4):168-173].

Par exemple, dans une étude expérimentale en 2016 sur un modèle de douleur neuropathique par lésion nerveuse chez des rats, l'EA à 2Hz (200 $\mu$ s de durée d'impulsion) sur 36E (*zusantli*) et 6Rt (*sanyinjiao*) a permis de diminuer la douleur en engendrant une régulation positive des transporteurs de glutamate (transporteur de glutamate aspartate (GLAST ou EAAT1) et le transporteur de glutamate-1 (GLT-1) dans la moelle épinière des rats. Les transporteurs de glutamate per-

mettent ainsi l'élimination du glutamate<sup>5</sup> du liquide extracellulaire [11].

Davantage spécifique de la neuropathie diabétique, toujours sur un modèle de rats, He et coll. en 2017 ont montré que l'EA à 2Hz et 100Hz diminue de manière statistiquement significative la douleur, et régule à la baisse la surexpression des récepteurs P2X3 et du CGRP dans le ganglion rachidien dorsal, mais celles-ci étaient nettement plus forte à la fréquence de 2Hz [12]. Ceci est confirmé en 2018 par Zhou et coll. qui montre que l'EA sur *zusanli* (36E) et *kunlun* (60V) à la fréquence de 2Hz (durée d'impulsion : 400µs) permet de réduire la douleur en mesurant le seuil de retrait des pattes. Ils objectivent que le mécanisme sous-jacent de l'analgésie était médié de ce fait par la suppression la régulation haute du récepteur purinergique de membrane de la P2X3 dépendante de la protéine kinase (PKC) dans le ganglion médullaire dorsal [13].

Une étude en 2019 de Li et coll. objective aussi que l'EA à 2Hz (durée d'impulsion 200µs) sur les points 60V (*kunlun*) et 36E (*zusanli*) atténue significativement les hypersensibilités thermiques et mécaniques dans un modèle de rat de douleur neuropathique périphérique induite par le paclitaxel. L'EA réduit la surexpression de TLR4 (Toll-Like Receptor 4), MyD88 (Myeloid Differentiation Primary Response 88) et TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) dans le ganglion de la racine dorsale (DRG) [14].

Cependant une autre étude expérimentale de Huang et coll. la même année montre que les allodynies mé-

caniques et thermiques toujours sur un modèle de rat avec neuropathie périphérique étaient plutôt soulagés par l'EA à 15 Hz (durée d'impulsion 100µs)<sup>6</sup> mais pas par celles de 2Hz ou 50Hz (100µs) sur *baihui* (20VG) et *dazhui* (14VG). Ces phénomènes ont été associés à l'augmentation des récepteurs du GABA dans l'hippocampe et la substance grise périaqueducule (PAG) mais pas les récepteurs du glutamate NMDA. En outre, le glutamate, neurotransmetteur excitateur a été diminué dans l'hippocampe alors que le neurotransmetteur inhibiteur GABA était augmenté dans le PAG. Tout ceci suggère que l'EA module les neurotransmetteurs et leurs récepteurs connexes au niveau cérébral, en plus de la moëlle épinière et objective une certaine spécificité des points d'acupuncture en fonction de la fréquence appliquée [15].

En 2020, il a été démontré par Xue et coll. [8] que dans la douleur neuropathique induite par lésion nerveuse chez rat, l'EA à la basse fréquence de 2 Hz (durée d'impulsion 600µs) engendre dans la corne postérieure de la moëlle, une réduction de l'expression des niveaux du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et de l'expression du récepteur de la tyrosine kinase B (TrkB)<sup>7</sup>, d'où une amélioration de l'hypersensibilité mécanique par inhibition de la sensibilité médullaire centrale.

5. Le glutamate intervient comme neurotransmetteur excitateur qui libéré dans l'espace synaptique, à partir des terminaisons neuronales, se fixe sur ses récepteurs postsynaptiques dont l'activation induit la dépolarisation du neurone cible. Le glutamate agit sur trois récepteurs canaux distincts dénommés par le nom de leur agoniste le plus sélectif : les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), kainate (KA) et  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionate (AMPA). Le glutamate, tout comme le GABA intervient dans le mécanisme de la douleur chronique. [Peek AL, Rebeck T, Puts NA, Watson J, Aguila MR, Leaver AM. Brain GABA and glutamate levels across pain conditions: A systematic literature review and meta-analysis of 1H-MRS studies using the MRS-Q quality assessment tool. *Neuroimage*. 2020 Apr 15;210:116532.]

6. Notons que l'EA 15Hz (100µs) reste de la basse fréquence car cela correspond à une fréquence de 7,5Hz pour une durée d'impulsion de 200µs ou 5Hz pour 300µs ; et 2Hz (100µs) est équivalent à 1Hz (200µs) ; 50Hz est équivalent à 25Hz (200µs).

7. Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), facteur important dans la thérapeutique régénérative, participe au développement et au rétablissement de la fonction au sein du système nerveux central. Cependant, des études sur le récepteur de la tyrosine kinase B (TrkB), un récepteur majeur pour le BDNF, indiquent que certains effets du récepteur TrkB en réponse à une maladie ou à une blessure peuvent être inadapés. Plus précisément, le déséquilibre entre les isoformes des récepteurs TrkB semble contribuer à la signalisation aberrante et à la douleur neuropathique. Leurs inhibitions peuvent réduire la douleur neuropathique dans divers paradigmes expérimentaux. [Cao T, Matyas JJ], Renn CL, Faden AI, Dorsey SG, Wu J. Function and Mechanisms of Truncated BDNF Receptor TrkB.T1 in Neuropathic Pain. *Cells*. 2020 May 11;9(5):119].

Plus récemment, en mars 2021, Zheng et coll. étudient l'effet de l'EA sur E36 (*zusanli*) et 60V (*kunlun*) à la fréquence de 2/100 Hz (durée d'impulsion respectivement 600µs/200µs) sur un modèle de douleur neuropathique par section des racines nerveuses rachidiennes L4 et L5 chez le rat. Ils observent la diminution de l'allodynie mécanique et de l'hyperalgésie thermique. L'analgésie est réalisée par inhibition des récepteurs P2X4R médiée par l'activation de la microglie médullaire<sup>8</sup>, d'où diminution de l'excitabilité des neurones dans la région de la substance gélatineuse de la corde dorsale de la moelle [7].

### Les essais comparatifs randomisés (ECR) et méta-analyses

En 2018, un grand ECR multicentrique coréen (n=126) a étudié les effets de l'EA à la fréquence 2Hz alternée à celle de 120Hz sur les points *bafeng*, 36E (*zusanli*), 39VB (*xuanzhong*), 9Rt (*yinglingquan*), 6Rt (*sanyinjiao*), 3F (*taichong*), 41VB (*zulingqi*) chez des patients diabétiques de type 2 présentant des douleurs neuropathiques depuis au moins six mois et les évaluant égales ou supérieures à 4 sur une échelle numérique d'intensité de la douleur (PI-NRS). Shin et coll. objectivèrent versus le groupe témoin (N=63) une réduction statistiquement significative supérieure ou égale à 50% à la 9<sup>e</sup> semaine (p<0,05) avec 20,3% de bons répondeurs [16].

Cela va dans le sens de quatre méta-analyses.

La méta-analyse de Liu et coll. en 2014 [17] sur sept ECR (n=364) a objectivé que l'acupuncture était de manière statistiquement significative (RR=3,35 ; in-

tervalle de confiance IC à 95% : 2,05 - 5,48) plus antalgique que la thérapeutique usuelle. Par ailleurs, une amélioration de la vitesse de conduction sensitive du nerf médian versus médicaments était également observée (DM = 2,29 ; IC à 95% : 0,61 - 3,98) ; tout comme il y avait une amélioration de la vitesse de conduction des nerfs moteurs y compris du nerf médian dans le groupe acupuncture versus médicaments (DM=1,79 ; IC à 95% : 0,57-3,02). Dans les deux groupes (acupuncture et témoin), l'amélioration est statistiquement significative (DM= 3,59 ; IC à 95% : 2,28 - 4,91) mais elle est malgré tout meilleure avec l'acupuncture et la moxibustion. Néanmoins les auteurs considèrent que les preuves sont de faible niveau car les ECR ne sont pas puissants en termes de recrutement de population et la qualité méthodologique n'est pas toujours bonne.

Dimitrova et coll. ont évalué l'efficacité de l'acupuncture et techniques associées (EA, moxibustion) dans les neuropathies périphériques (neuropathie diabétique, paralysie de Bell, algies liées au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou d'affections idiopathiques, syndrome du canal carpien) à partir de treize ECR. Ils constatent dans la majorité des ECR une amélioration des symptômes par acupuncture et/ou EA en ce qui concerne la neuropathie diabétique, la paralysie de Bell, et syndrome de tunnel carpien ; probablement efficace dans le traitement de la neuropathie liée au VIH, mais pas suffisamment de preuves dans la neuropathie idiopathique. D'autre part, les paramètres de la vitesse de conduction nerveuse des composantes sensibles et motrices sont améliorés également. Enfin dans six ECR (n=680), les symptômes neuropathiques sont significativement améliorés dans la neuropathie diabétique et la paralysie de Bell (OR à modèle d'effets aléatoires = 4,23 ; IC 95% : 2,3-7,8 ; p< 0,001) [18].

En 2019, Nash et coll. en analysant dix études (n=432) qui comportaient trois ECR, deux ECR pilotes, trois essais cliniques non contrôlés, un quasi-ECR et une série de cas, observaient également une amélioration des symptômes algiques dans toutes les études. Mais du

8. L'activation gliale est liée significativement au développement des douleurs. Les cellules microgliales activées via l'expression de certains récepteurs comme le toll-like 2 (TLR2) ou le récepteur ionotrope aux purines (le P2X4), dont leurs expressions semblent conduire à une hyperexcitabilité des neurones spinaux. L'activation des récepteurs P2X4 entraîne ainsi une libération accrue de BDNF par la microglie, qui serait la responsable des interactions glie-neurones conduisant à l'hyperexcitabilité de ces derniers. L'action du BDNF changerait le potentiel d'équilibre anionique et inverserait ainsi l'effet de l'ouverture des canaux chlore par la glycine et l'acide gamma amino butyrique (GABA) [4].

fait de l'hétérogénéité des mesures des résultats, aucune méta-analyse n'avait pu être réalisée. Les points d'acupuncture retrouvés régulièrement et communs aux différents ECR étaient le 36E (*zusanli*), 6Rt (*sanyinjiao*). En outre, la moitié des études ont sélectionné des points locaux, comme *bafeng*, *baxie*. Ils notaient aussi que les études menées en dehors de la Chine avaient un meilleur rapport de qualité selon la liste de contrôle STRICTA<sup>9</sup> et selon l'échelle NICMAN<sup>10</sup>. Les auteurs concluaient en notant que si l'acupuncture semblait améliorer les symptômes, il existait une trop grande hétérogénéité dans l'application de l'acupuncture, dans la qualité des études incluses, dans la méthodologie et les mesures des résultats pour affirmer avec conviction

9. Les normes STRICTA qui s'appliquent aux ECR d'acupuncture sont une extension de la norme CONSORT. Il s'agit d'une checklist d'items qui comprend six éléments et 17 sous-éléments, utilisés conjointement avec les 25 items de la liste de contrôle CONSORT. La liste de contrôle CONSORT évalue la force méthodologique et le rapport des essais contrôlés randomisés, le compte rendu des essais contrôlés randomisés (ECR). Les items de STRICTA évaluent spécifiquement les rapports d'intervention en acupuncture, comme les informations sur le protocole de traitement : nombre total de traitements, la fréquence du traitement, la sélection des points, l'aiguille, etc. [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].

10. L'échelle NICMAN est un outil relativement nouveau qui donne des résultats selon la fiabilité des ECR. Elle comprend 11 éléments et est notée sur 23 avec quatre domaines principaux d'évaluation : 1. Population, intervention, comparaison et résultats (PICO) ; rapport de mesure, pertinence de la conception de l'étude et diagnostic différentiel basé sur le paradigme (items 1-6) ; 2. Sélection et emplacement des points d'acupuncture, en référence à la littérature publiée (points 7 et 9) ; 3. Description des dimensions de l'aiguille, de la technique de puncture et du nombre de traitements (points 8 et 10) ; 4. La qualification et la formation de l'acupuncteur (point 11). Des scores plus élevés sur l'échelle NICMAN sont associés à une meilleure qualité de l'intervention d'acupuncture [Smith CA, Zaslowski CJ, Cochrane S, Zhu X, Zheng Z, Loyeung B, Meier PC, Walsh S, Xue CC, Zhang AL, Fahey PP, Bensoussan A. Reliability of the NICMAN Scale: An Instrument to Assess the Quality of Acupuncture Administered in Clinical Trials. Evid Based Complement Alternat Med. 2017;2017:5694083].

l'efficacité de l'acupuncture. D'autres ECR étaient encore nécessaires en 2019 [19].

Concernant la moxibustion, Tan et coll. en 2020 ont exploré de leur côté son intérêt dans la neuropathie diabétique en analysant onze ECR (n=927 patients). Versus groupe témoin, ils observent une augmentation de la vitesse de la conduction sensitive et motrice des nerfs médian et fibulaire (respectivement  $p=0,0007$  ;  $p<0,00001$ ) et une amélioration plus significative du taux d'efficacité total en moxibustion (RR=0,25 ; IC : 95% 0,18-0,37 ;  $p<0,00001$ ). Aucun effet indésirable notifié dans dix ECR. La méta-analyse réalisée sur six ECR (N=461 patients) comparant moxibustion avec une durée minimale de traitement de quatorze jours versus groupes placebo, à aucune intervention, ou interventions conventionnelles de la neuropathie observe ainsi une amélioration de la vitesse de conduction nerveuse sensitive du nerf fibulaire versus groupe témoin (MD=3,57 ; IC à 95% 2,06 - 5,09,  $p<0,00001$ ). Néanmoins il existe encore ici une très grande hétérogénéité, puisque le test de Higgins  $I^2=89\%$ <sup>11</sup>. Ils concluaient que la moxibustion peut être une option efficace et sûre pour des patients souffrant de neuropathie diabétique mais cela restait à confirmer par d'autres études rigoureuses [20].

Bref, tous ces ECR, revues systématiques et méta-analyses vont dans le même sens, à savoir que même s'il y a globalement une amélioration des algies, il manque encore des ECR de très grande qualité méthodologique et de grande puissance.

D'ailleurs, tout récemment, une évaluation de l'action de l'acupuncture et techniques associées versus traitement sans acupuncture sur la neuropathie diabétique est parue en janvier 2021. Yu et coll. ont analysé quarante-huit revues systématiques et méta-analyses. Après avoir appliqué des critères d'inclusion, il en restait dix-huit, mais encore une fois la qualité méthodologique

11. Le test  $I^2$  de Higgins  $I^2=89\%$ , (une valeur  $I^2<25\%$  indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 25% et 50% une hétérogénéité modérée et une valeur  $>50\%$ , une hétérogénéité importante).

était extrêmement faible selon l'évaluation PRISMA<sup>12</sup> et l'échelle AMSTAR<sup>13</sup>.

Certes l'acupuncture et techniques associées améliorent la neuropathie diabétique périphérique, augmentent la vitesse de conduction nerveuse et les symptômes cliniques. Néanmoins, ils préconisaient la nécessité d'améliorer la qualité méthodologique des ECR, mais aussi de mettre en place une norme unifiée pour les méthodes de traitement d'acupuncture, la sélection des points d'acupuncture et la notification des effets indésirables [21].

### Choix des fréquences utilisées et des points utilisés

Comme nous l'avons déjà analysé dans un précédent article consacré aux effets à long terme sur le diabète de type 2 [22], l'EA sur 6Rt (*sanyinjiao*) et 36E (*zusanli*) appliquée à la fréquence alternée 3/80 Hz (durée de l'impulsion : 300µs) aura un effet hypoglycémiant à long terme. Les données expérimentales sur l'animal montrent aussi que la fréquence de 2Hz (300µs) que l'on a appliquée sur 39VB (*xuanzhong*), 5TR (*waiguan*) a une action purement antalgique. Notons que dans les douleurs de type neuropathiques que la fréquence 2Hz est plus efficace que la fréquence 100Hz [9,10,12].

Le choix du 39VB est dicté par le fait que *xuanzhong* est le point Réunion (*hui*) des Moëllles, également le point *luo* de groupe des méridiens *yang* des membres inférieurs. Il est considéré pour avoir des effets bénéfiques sur les tendons (*jin*), les os (*gu*) et surtout sur la moelle (*sui*) car il élimine le Vent-Chaleur. Intérêt donc du *xuanzhong* (39VB) dans toutes les douleurs de type inflammatoire qu'elles soient nociceptives ou neuropathiques.

De même, le *waiguan* (5TR) est un point considéré comme le point de commande des douleurs du poignet, mais aussi par le fait qu'il est le point maître du merveilleux vaisseau *yangweimai* et également point *luo* du *shoushaoyang*, utilisé dans toutes les algies [23].

### Conclusion

A la vue de ce cas clinique, des études expérimentales et des méta-analyses, et même si on n'a pas de preuves indiscutables selon les données de la médecine factuelle sur l'efficacité dans la polyneuropathie diabétique, l'acupuncture et ses techniques associées objectivent néanmoins des résultats prometteurs, sans tous les effets secondaires des traitements usuels. Il convient donc de considérer que l'acupuncture, l'EA, mais aussi la moxibustion se doivent de faire partie de la panoplie thérapeutique, même si selon le registre ISRCTN<sup>14</sup>, aucun essai comparatif randomisé n'a été mis en route à ce jour concernant la neuropathie diabétique.

12. L'outil « Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) » est un outil en 27 points utilisé pour évaluer la qualité méthodologique des revues systématiques et méta-analyses [Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7):e1000097]. [Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.]. Disponible à l'URL: <http://www.prisma-statement.org/>.

13. L'outil « Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) » est un outil en 37 points utilisé pour évaluer la qualité méthodologique des revues systématiques [Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008].

14. L'ISRCTN est une base de données de dossiers d'essais cliniques contenant l'ensemble minimal de données jugé essentiel pour décrire une étude dès le début, conformément aux exigences établies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) et le Comité international des directeurs de revues médicales (ICMJE). Tous les dossiers d'étude de la base de données sont librement accessibles et consultables, et un numéro ISRCTN leur a été attribué. Le registre a été lancé en 2000, en réponse à l'opinion croissante en faveur de l'enregistrement prospectif d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR). À l'origine, ISRCTN signifiait « International Standard Randomised Controlled Trial Number ». [Consulté le 10/05/2021]. Disponible à l'adresse URL: <https://www.isrctn.com/>.



### Points forts

#### L'EA a un effet hypoglycémiant à long terme dans le diabète de type 2

Protocole de points : 3/80 Hz ; 300µs sur 36E (*zusanli*), 6Rt (*sanyinjiao*)

#### L'EA a un effet antalgique dans la neuropathie diabétique

Protocole de points : 2Hz (300µs) sur 39VB (*xuanzhong*), 5TR (*waiguan*).

**Autres points à utiliser :** poncture manuelle avec recherche du *deqi* si possible sur les points *baxie* et *bafeng*, 4Rt (*gongsun*), 12JM (*zhongwan*), 40E (*fenglong*), 4GI (*hegu*), 20V (*pishu*), 7P (*lieque*), 23V (*shenshu*), 11GI (*quchi*).



Dr Jean-Marc Stéphan  
 Coordinateur du DIU d'Acupuncture  
 Obstétricale - Université de Lille -  
 Faculté de Médecine  
 Chargé d'enseignement à la faculté de  
 médecine de Rouen  
 Secrétaire Général de l'Association  
 Scientifique des Médecins Acupuncteurs  
 de France (ASMAF-EFA)  
 Membre du Collège Français  
 d'Acupuncture (CFA-MTC)  
 Médecin acupuncteur attaché au CHG  
 de Denain 59220  
 ✉ jean-marc.stephan2@univ-lille.fr

*Conflit d'intérêts : aucun*

### Références

- Vinik A, Nevoret M-L, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. In: Poretsky L, Liao EP, eds. Acute and chronic complications of diabetes. Amsterdam: Elsevier, 2013:747-787.
- Kuntzer T, Ruiz J. Neuropathies diabétiques : tableaux cliniques, détection précoce et appel au spécialiste. Rev Med Suisse. 2014;10:950-953.
- Vinik A. Diabetic Sensory and Motor Neuropathy. N Engl J Med. 2016 Apr 14;374(15):1455-64.
- Stéphan JM. Neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie : mécanismes d'action de l'acupuncture dans la sensibilisation périphérique et centrale. Acupuncture & Moxibustion. 2013;12(4):305-314.
- Ali U, Aparyani E, Wu HY, Mao XF, Liu H, Wang YX. Low frequency electroacupuncture alleviates neuropathic pain by activation of spinal microglial IL-10/ $\beta$ -endorphin pathway. Biomed Pharmacother. 2020 May;125:109898.
- Zhou YF, Ying XM, He XF, Shou SY, Wei JJ, Tai ZX, Shao XM, Liang Y, Fang F, Fang JQ, Jiang YL. Suppressing PKC-dependent membrane P2X3 receptor upregulation in dorsal root ganglia mediated electroacupuncture analgesia in rat painful diabetic neuropathy. Purinergic Signal. 2018 Dec;14(4):359-369.
- Zheng Y, Jia C, Jiang X, Chen J, Chen XL, Ying X, Wu J, Jiang M, Yang G, Tu W, Zhou K, Jiang S. Electroacupuncture effects on the P2X4R pathway in microglia regulating the excitability of neurons in the substantia gelatinosa region of rats with spinal nerve ligation. Mol Med Rep. 2021 Mar;23(3):175.
- Xue M, Sun YL, Xia YY, Huang ZH, Huang C, Xing GG. Electroacupuncture Modulates Spinal BDNF/TrkB Signaling Pathway and Ameliorates the Sensitization of Dorsal Horn WDR Neurons in Spared Nerve Injury Rats. Int J Mol Sci. 2020 Sep 7;21(18):6524.
- Stéphan JM. Modulation et contrôle de la douleur neuropathique par acupuncture. Acupuncture & Moxibustion. 2014;13(1):41-49.
- Zhang R, Lao L, Ren K, Berman BM. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. Anesthesiology. 2014 Feb;120(2):482-503.
- Zeng J, Cui LY, Feng Y, Ding MX. Electroacupuncture relieves neuropathic pain via upregulation of glutamate transporters in the spinal cord of rats. Neurosci Lett. 2016 May 4;620:38-42.
- He XF, Wei JJ, Shou SY, Fang JQ, Jiang YL. Effects of electroacupuncture at 2 and 100 Hz on rat type 2 diabetic neuropathic pain and hyperalgesia-related protein expression in the dorsal root ganglion. J Zhejiang Univ Sci B. 2017 Mar;18(3):239-248.
- Zhou YF, Ying XM, He XF, Shou SY, Wei JJ, Tai ZX, Shao XM, Liang Y, Fang F, Fang JQ, Jiang YL. Suppressing PKC-dependent membrane P2X3 receptor upregulation in dorsal root ganglia mediated electroacupuncture analgesia in rat painful diabetic neuropathy. Purinergic Signal. 2018 Dec;14(4):359-369.
- Li Y, Yin C, Li X, Liu B, Wang J, Zheng X, Shao X, Liang Y, Du J, Fang J, Liu B. Electroacupuncture Alleviates Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathic Pain in Rats via Suppressing TLR4 Signaling and TRPV1 Upregulation in Sensory Neurons. Int J Mol Sci. 2019 Nov 25;20(23):5917.
- Huang CP, Lin YW, Lee DY, Hsieh CL. Electroacupuncture Soulage la douleur neuropathique induite par l'ICC impliquant des neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs. Evid Based Complement Alternat Med. 2019 Oct 20;2019:6784735.
- Shin KM, Lee S, Lee EY, Kim CH, Kang JW, Lee CK, Seo BN, Kim AR, Jung SY, Kwon O, Choi SM. Electroacupuncture for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Multi-center, Randomized, Assessor-Blinded, Controlled Trial. Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):e141-e142.
- Liu Meijun, Liu Zhicheng, Xu Bin. [Systematic Review of Acupuncture Treatment on Type 2 Diabetes Peripheral Neuropathy]. Journal of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine. 2014;11:1326-133.
- Dimitrova A, Murchison C, Oken B. Acupuncture for the Treatment of Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Altern Complement Med. 2017 Mar;23(3):164-179.
- Nash J, Armour M, Penkala S. Acupuncture for the treatment of lower limb diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. Acupunct Med. 2019 Feb;37(1):3-15.
- Tan Y, Hu J, Pang B, Du L, Yang Y, Pang Q, Zhang M, Wu

- Q, Zhang Y, Ni Q. Moxibustion for the treatment of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis following PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Sep 25;99(39):e22286.
21. Yu B, Li M, Huang H, Ma S, Huang K, Zhong Z, Yu S, Zhang L. Acupuncture treatment of diabetic peripheral neuropathy: An overview of systematic reviews. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Jan 28.
22. Stéphan JM. À propos d'un cas clinique de diabète de type 2 : effets immédiats de l'acupuncture et de l'électroacupuncture. Quels effets à long terme ? *Acupuncture & Moxibustion*. 2020;19(2):160-179.
23. Stéphan JM. «Chevaucher les Merveilleux vaisseaux et pourfendre le *xie* ». Etude d'un protocole de traitement acupunctural des algies rhumatologiques en pratique de ville. *Méridiens*. 1990;89:131-156.



Retrouvez tous les contenus de la revue  
Acupuncture & Moxibustion

**Pour lire ce flashcode, téléchargez**

- Sur Android : Téléchargez l'application flashcode depuis Play Store
- Sur Iphone : Téléchargez l'application flashcode depuis Appstore
- Par SMS : Envoyez le mot « flashcode » au 30130