

Jean-Marc Stéphan

Electroacupuncture dans la régénération axonale : intérêt dans les séquelles de traumatismes vertébro-médullaires

Résumé : Les traumatismes vertébro-médullaires posent le problème des séquelles à type de paralysie avec douleurs chroniques et incontinences. Une certaine récupération est obtenue par l'utilisation combinée de différentes stratégies thérapeutiques associant neuroprotection et régénération axonale par pontage de greffes cellulaires diverses. Des essais contrôlés randomisés ont objectivé que l'électroacupuncture (EA) offre également une efficacité dans les paraplégies au niveau des algies et de la récupération motrice mesurées par la classification ASIA. Chez l'animal, l'EA inhibe la GFAP (Glial fibrillary acidic protein), l'epidermal growth factor receptor (EGFR), l'expression de l'aquaporine (AQP-4), régule le superoxide dismutase (SOD), le malondialdéhyde (MDA), les enzymes (acétylcholinestérase, succinate dehydrogenase, phosphatase acide), augmente la production de l'expression de la laminine et des endorphines et diminue le taux de cortisol. En outre, le flux sanguin au niveau de la moelle serait accru. L'EA associée à la transplantation de cellules souches de moelle osseuse pourrait être une voie d'avenir, car accélérant la récupération axonale davantage que l'EA seule ou le pontage de greffes cellulaires en traitement unique. Chez l'animal et au niveau de la lésion, elle entraîne des mécanismes physiopathologiques impliquant une action sur le greffon avec différenciation en neurones-like grâce notamment à la production de neurotrophine 3 (NT-3), AMP cyclique et de calcitonin gene-related peptide (CGRP). **Mots-clés :** électroacupuncture - régénération axonale - GFAP - EGFR - aquaporine - neurotrophine 3 - laminine - flux sanguin.

Summary: The spinal cord injuries raises the problem of the sequelae including paralysis with chronic pain and incontinences. A certain recovery is obtained by the various combinatorial treatments associating neuroprotection and axonal regeneration by cellular transplants of various cells types. Randomized controlled trials show that the electroacupuncture also may significantly improve paraplegias for the pain and the motor recovery measured by the ASIA classification. In animal models, the electroacupuncture (EA) inhibits the GFAP (Glial fibrillary acidic protein), the epidermal growth factor receptor (EGFR), expression of aquaporin (AQP-4), regulates superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), enzymes (acetylcholinesterase, succinate dehydrogenase, acid phosphatase), increases the production of laminin expression and endorphins and decrease the level of 17-hydroxycorticosterone. Besides, the blood flow in the marrow would be increased. The EA combined with bone marrow mesenchymal stem cells could be a path to future, because accelerating the axonal recovery more than the EA or cell transplantations treated alone. In animal models and about level with the injury, EA leads to physiopathological mechanisms meaning an effect on the transplant with differentiation into neuron-like cells due to the production of neurotrophin 3 (NT-3), cyclic AMP and calcitonin gene-related peptide (CGRP). **Keywords:** electroacupuncture - axonal regeneration - GFAP-EGFR - aquaporin - neurotrophin 3 - laminin - blood flow.

La prévalence d'individus présentant des lésions de moelle épinière aux USA est d'environ 250000 personnes avec 12000 nouveaux cas par an [1]. Les conséquences personnelles de ces lésions neurologiques sont incalculables et dévastatrices entraînant de substantielles dépenses sociales directes et indirectes, qui résultent des séquelles (paralysie, perte sensorielle, douleur chronique, escarres de décubitus et incontinence vésicale ou fécale).

Les stratégies d'intervention sont axées sur la neuroprotection, la régénération axonale (prévention des cicatrices gliales, blocage des inhibiteurs de régénération et apports de supports trophiques) et activation du segment sous-lésionnel.

Il était établi depuis le 19^{ème} siècle que les nerfs du système nerveux central, en particulier la moelle épinière,

ne se régénèrent pas spontanément après interruption de leurs axones, au contraire des nerfs du système périphérique qui peuvent se reconnecter avec les organes cibles. C'est en 1830 que Schwann montre pour la première fois que les fibres nerveuses d'un nerf sciatique de lapin sont capables de repousser après une interruption. En 1928, en Espagne, Ramon y Cajal qui analyse la repousse des nerfs du SNC note que les fibres ébauchent un bourgeonnement mais qui ne se pérennise pas [2]. C'est à partir des années 1980 qu'Aguayo objective que des transplants de nerfs périphériques sont capables d'induire un environnement physico-chimique favorable à la régénération du SNC [3]. L'incapacité intrinsèque de régénération du SNC est modifiable, à condition d'agir à différents niveaux du processus de

lésion neurologique. En 1990, des travaux américains identifient des molécules de la matrice extracellulaire, les protéoglycanes, entraînant une «cicatrice gliale», structure cellulaire désorganisée impliquant les cellules non-neuronales se formant autour des lésions de la moelle épinière, et constituant une barrière à la régénération [4,5].

Ainsi, les déficits fonctionnels après lésion de moelle épinière résultent des dommages neuronaux avec démyélinisation des axones et un dysfonctionnement des cellules de la névroglie. L'échec de la régénération axonale après lésion de la moelle a été attribuée à un environnement contenant des médiateurs inflammatoires, un manque de support neurotrophique et des molécules inhibitrices. Des stratégies thérapeutiques ont essayé de promouvoir la régénération axonale incluant le «pontage» de la zone contuse en utilisant des transplants cellulaires qui peuvent faire appel à de nombreuses variétés de cellules : cellules de Schwann [6,7], cellules gliales engainantes du bulbe olfactif (OEGC) [8,9], cellules souches (moelle osseuse, cellules embryonnaires) [10-13], cellules génétiquement modifiées [14-16], mais aussi utilisation de facteurs de croissance, comme le Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) [17], voire utilisation combinée de ces différentes stratégies thérapeutiques [18-23]. L'injection d'AMPc dans les neurones sensitifs favorise aussi une régénération axonale [24-25]. L'AMP cyclique est un intermédiaire essentiel dans les cascades de voies de transduction intracellulaires et agit souvent en tant que second messager, dans l'action des hormones ou des neurotransmetteurs notamment.

La co-implantation de cellules de Schwann et de cellules souches nerveuses dans une moelle épinière lésée par section complète ou héli-section permettrait un rétablissement significatif dans certaines circonstances [26]. Mais des problèmes éthiques inhérents à l'obtention des cellules souches nerveuses à partir des tissus fœtaux, ainsi que des problèmes d'histocompatibilité font qu'on leur préfère les cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse [27,28].

L'utilisation des transplants cellulaires en association avec l'électroacupuncture semble également améliorer la régénération axonale comme le laisse supposer certains travaux d'acupuncture expérimentale. Peut-être une nouvelle approche dans le traitement des séquelles de traumatismes vertébro-médullaires ?

Essais cliniques

De nombreuses études chinoises objectivent une amélioration de la symptomatologie des paraplégies traumatiques de la moelle épinière [29-33]. Malheureusement, la plupart de ces études résultent de travaux écrits en langue chinoise ou dont l'évaluation méthodologique reste difficile à apprécier [29]. Une étude de cas française concernant une paraplégie flasque incomplète ne trouvait pas d'efficacité sur la motricité, ni sur la vessie neurologique mais considérait l'acupuncture comme une des méthodes additionnelles ayant une influence significative sur le confort psychologique du patient en soulageant les douleurs et en diminuant le stress [35].

Deux études ont d'ailleurs montré une amélioration des algies en rapport avec un traumatisme de la moelle épinière [36,37], mais elles sont de qualité méthodologique insuffisante avec un score de Jadad respectivement de 0 et 1 [38]. Seul, l'essai contrôlé randomisé de Dyson-Hudson [39], d'excellente qualité méthodologique (Jadad 5/5) montre une efficacité statistiquement significative ($p=0,005$) sur les douleurs des épaules. Cependant le résultat est à tempérer d'une part parce que l'ECR est de faible puissance ($n=17$) et aussi parce que l'efficacité est également retrouvée dans le groupe d'acupuncture placebo. Sur l'incontinence intestinale et le dysfonctionnement vésical, quelques études ont montré aussi l'efficacité de l'acupuncture ou électroacupuncture [40,41]. Mais là encore, ce sont des études de faible qualité méthodologique (Jadad 1 à 2).

Ainsi Wong et coll. [42] ont montré que l'électroacupuncture (EA) associée à l'auriculothérapie utilisée précocement suite à un traumatisme de la moelle épi-

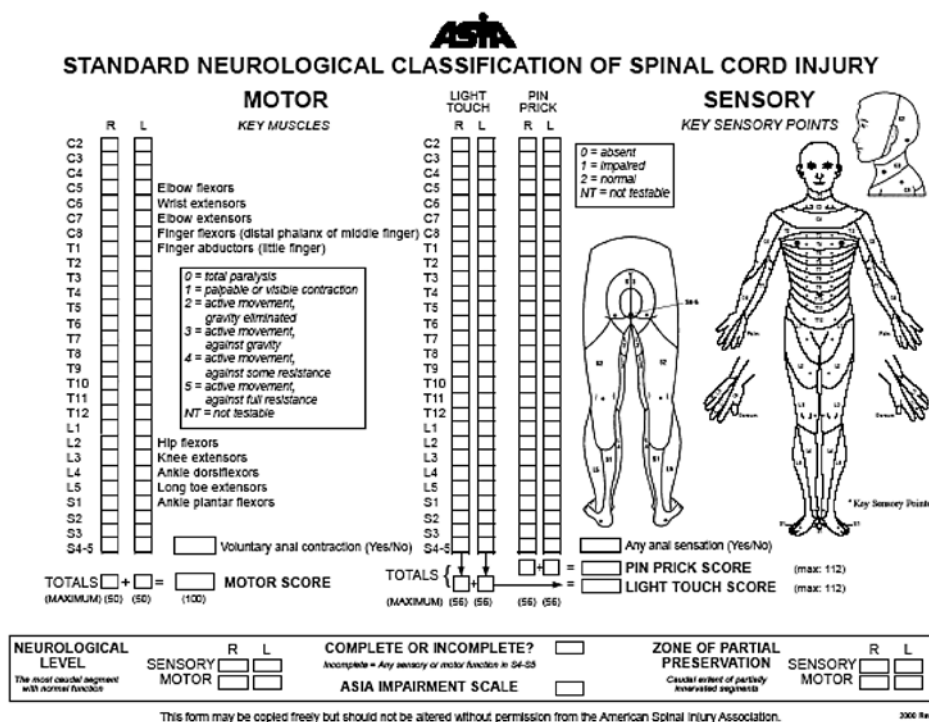


Figure 1. Classification de l'ASIA évaluant la motricité et la sensibilité des lésions de la moelle épinière.

nière pouvait contribuer à une amélioration significative des fonctions neurologiques. Cet essai portait sur cent sujets ayant une lésion traumatique de la moelle épinière (37 quadriplégiques / 63 paraplégiques au niveau A ou B à l'échelle ASIA) randomisés en deux groupes. Cinquante sujets bénéficiaient de soins standards de rééducation tandis que les cinquante autres bénéficiaient en plus de l'EA des points 3IG (*houxi*) et 62V (*shenmai*) (stimulation de style TENS par électrode de surface de 4 x 5 cm²) à une fréquence de 75 Hz associée à de l'acupuncture auriculaire cinq fois par semaine pendant 30 minutes. *Houxi* est le point maître du merveilleux vaisseau *dumai* (Vaisseau Gouverneur), couplé au *yangqiaomai* dont le 62V est le point clé. D'où l'intérêt de piquer ensemble 3IG et 62V. Le groupe EA avait une amélioration neurologique statistiquement significative à un an, par rapport au groupe ayant une rééducation standard. L'échelle de l'American Spinal Injury Association (ASIA) qui donne un niveau et un score de sensibilité et de motricité allant du niveau E (motricité et sensibilité normale) à A (motricité et sensibilité abolie complètement) (figure 1) a été utilisée.

On constate que les scores moteurs ASIA dans le groupe EA sont significativement améliorés par rapport au groupe témoin (74,2 versus 52,3 de moyenne p<0,05), tout comme la sensibilité épicrotique testée à l'épingle (90,0 versus 69,8, p<0,05) ou tactile fine (92,5 versus 70,5 p<0,05) entraînant un meilleur score fonctionnel (106,9 contre 88,7 p<0,05). Dans le groupe témoin 32 personnes (64 %) restèrent au niveau A ou B à l'échelle ASIA un an après la lésion, huit (16 %) passèrent au niveau C, six (12 %) améliorés en ASIA D et quatre (8 %) améliorés en ASIA E (7). Au contraire, le groupe EA a montré de meilleurs résultats neurologiques. Seulement onze personnes (22 %) restèrent au niveau A ou B un an après la lésion tandis que dix (20%) furent améliorées au niveau C, 8 (16 %) au niveau D et 21 (42 %) améliorés au niveau ASIA E.

L'étude de Wong et coll. suggère un effet plus grand de l'électroacupuncture sur le rétablissement neurologique, le dysfonctionnement vésical et l'incontinence fécale des traumatismes aigus de moelle épinière que n'importe quelle intervention pharmacologique.

Cette étude de référence devrait être confirmée par un autre essai contrôlé randomisé et, si ces résultats impressionnants sont retrouvés, alors ce traitement devrait être intégré dans la gestion des traumatismes vertébro-médullaires. En effet, cette étude est malheureusement de qualité méthodologique médiocre, avec un score de Jadad 2/5 (la randomisation est citée mais non décrite et l'étude non en double insu), même si les données observées montrent que les sujets entrés dans l'étude sont conformes à une bonne répartition en terme d'âge, de distribution masculine ou féminine, de tétraplégie ou d'hémiplégie et de durée d'évolution du traumatisme de la moelle.

Ainsi, l'approche thérapeutique par l'électroacupuncture dans les séquelles des traumatismes médullaires ne doit pas être négligée, car peut s'appuyer sur des études physiopathologiques expérimentales pouvant expliquer son mécanisme d'action.

Acupuncture expérimentale : possibles mécanismes des effets de l'électroacupuncture

L'électroacupuncture va agir à plusieurs niveaux : prévention et réduction des cicatrices gliales, neuroprotection avec diminution de l'œdème lésionnel, régénération axonale, réduction des douleurs et du stress.

Réduction des cicatrices gliales

Protéine gliofibrillaire acide (GFAP : Glial fibrillary acidic protein)

Suite à une lésion, une cicatrice gliale caractérisée par une hyperplasie et une hypertrophie des astrocytes se forme rapidement (dès 24 heures après la lésion). Ces astrocytes dit réactifs possèdent de nombreux prolongements qui vont envelopper les structures neuronales, empêchant la restauration de la barrière hémato-encéphalique. De plus, ces cellules qui sont caractérisées par un taux élevé de protéine gliofibrillaire acide (GFAP), participeraient à la phagocytose des débris cellulaires issus de la lésion, et combleraient les espaces extracellulaires vides laissés suite à la dégénérescence des cellules neuronales et gliales. L'électroacupuncture peut réduire les taux de la GFAP

dans les lésions de la moelle épinière et donc diminuer la formation de la cicatrice gliale. Cela a été démontré chez les rats par stimulation des points du Vaisseau Gouverneur : l'électroacupuncture inhibe la prolifération des astrocytes et l'expression de l'ARNm du GFAP est significativement diminuée par rapport au groupe contrôle [43]. Une autre étude concernant 45 rats avec lésion de la moelle épinière répartis de manière aléatoire en trois groupes de 15 (contrôle, modèle et électroacupuncture) a objectivé une amélioration de la locomotion des pattes arrières, associée à une diminution statistiquement significative ($p < 0,01$) de la GFAP dans le groupe électroacupuncture (EA à 2Hz, 2-6mA) par rapport aux deux autres groupes, promouvant donc une régénération axonale [44].

Epidermal growth factor receptor (EGFR) (récepteur de croissance épidermique)

La même étude de Peng et coll. objective en outre une diminution statistiquement significative ($p < 0,01$) de l'expression de l'EGFR par l'électroacupuncture à 2Hz appliquée aussi sur les points *huatuojiaji* au niveau de la 10^{ème} vertèbre thoracique (au niveau de la lésion de moelle) pendant 30mn durant 3, 7 et 14 jours. L'EGFR appartient à la famille des récepteurs membranaires erbB. L'EGFR est une glycoprotéine transmembranaire monomérique. Par son domaine extracellulaire, l'EGFR se lie à des ligands spécifiques comme l'EGF et le TGF- α , deux ligands extracellulaires endogènes majeurs. La formation de dimères conduit à l'activation du domaine intrinsèque tyrosine kinase. La phosphorylation et la déphosphorylation protéique, catalysées par des protéines kinases (comme la tyrosine kinase) et phosphatases, représentent des événements biochimiques pour la transduction intracellulaire du signal. L'activation des tyrosines kinases entraîne l'autophosphorylation des résidus tyrosine du domaine cytoplasmique C-terminal du EGFR. Une cascade de signaux intracellulaires est ainsi initiée. Les voies de transduction du signal du EGFR font intervenir les voies biochimiques de Ras/MAPKinase, de la phosphatidyl inositol 3-kinase, d'Akt, de la protéine

kinase C et de la phospholipase D. On sait déjà que l'acupuncture intervient dans cette transduction par la mécanotransduction [45,46]. Les réponses biologiques du EGFR sont pléiotropiques. Elles incluent la mitose, l'apoptose, l'altération, la motilité cellulaire, la sécrétion protéique, la différenciation ou la dédifférenciation. Ainsi, la signalisation par l'EGFR mène à une diversité de réponses, qui sont sous la dépendance de mécanismes complexes de régulation. L'EGFR, sur-exprimé ou présente peut entraîner des dysfonctionnements dans le cas de cellules tumorales humaines. Ainsi, l'activation du EGFR entraîne la croissance et la progression tumorale : l'angiogénèse, l'invasion, le développement métastatique et l'inhibition de l'apoptose. De ce fait, l'inhibition de l'EGFR hautement exprimé par de nombreuses tumeurs solides est devenue une des stratégies contre le développement tumoral, mais aussi dans le cas de la section de moelle permettant de diminuer la croissance de la cicatrice gliale.

Neuroprotection avec réduction de l'œdème

Aquaporine (AQP-4)

Les aquaporines sont une classe de protéines membranaires qui forment des « pores » perméables aux molécules d'eau dans les membranes biologiques. Elles sont exprimées sous la forme de tétramères, Trois AQP sont principalement exprimées dans le système nerveux central (SNC), les AQP1, AQP4 et AQP9. L'AQP4 est exprimée par les cellules épendymaires et les pieds astrocytaires en contact avec les vaisseaux cérébraux et la pie-mère. En condition physiologique, elle est impliquée dans la sécrétion du liquide céphalo-rachidien et l'homéostasie du milieu extra-cellulaire cérébral. En pathologie, elle joue un rôle dans la constitution de l'œdème cérébral d'origine traumatique, ischémique ou néoplasique. L'AQP4 semble avoir un rôle très important dans le développement de l'œdème après un traumatisme crânien, une lésion ou un accident vasculaire cérébral (figure 2).



Figure 2. Structure de l'aquaporine (AQP) 4.

Chez des rats ayant une lésion expérimentale de moelle épinière, l'électroacupuncture (EA) entraînerait une downregulation de l'expression de l'AQP-4 (ou régulation négative caractérisée par une perte du nombre total des récepteurs de la surface cellulaire résultant soit d'une augmentation de leur dégradation, soit régulation négative de la transcription du gène, soit diminution de la stabilité des ARNm) par stimulation des points *dazhui* (14VG) et *mingmen* (4VG) du Vaisseau Gouverneur. Les résultats indiquent qu'un jour après la lésion de moelle, l'expression de l'AQP-4 augmente et atteint un pic au troisième jour aussi bien dans le groupe contrôle que dans le groupe EA. Cependant, il est objectivé qu'à partir du 7ème jour, l'expression de l'AQP-4 est diminuée de manière statistiquement significative ($p < 0,05$ ou $p < 0,01$) par rapport au groupe contrôle (mesurée à J7, J14 et J21) et s'accompagne d'une amélioration des fonctions neurologiques [47,48]. Cela suggère que l'EA au niveau des points du *dumai* peut inhiber l'œdème au niveau de la lésion en diminuant l'expression AQP-4, permettant de protéger les tissus sains résiduels ainsi que la reconstruction des tissus nerveux. Cet effet a été aussi démontré sur un modèle de rats avec ischémie cérébrale expérimentale sur lequel les auteurs réduisent l'œdème cérébral en

puncturant *shuigou* (26VG) et *baihui* (20VG) pendant 30 min (EA à 3,85/6,25Hz, 0,8 – 1,0 mA) [49].

Radicaux libres : superoxyde dismutase (SOD), malondialdéhyde (MDA)

Dans les 24 heures suivant une lésion expérimentale de moelle épinière chez le rat, il est observé que le radical libre malondialdéhyde (MDA), marqueur du stress oxydatif, s'accroît de manière progressive alors que le dismutase de superoxyde (SOD), une des enzymes responsables des mécanismes de résistance des cellules au stress oxydatif est diminué significativement. L'électroacupuncture a permis, deux à six heures après la lésion, de diminuer de manière statistiquement significative ($p < 0,05$) le taux de MDA et d'augmenter l'activité du SOD ($p < 0,01$) dans le groupe acupuncture versus le groupe témoin [50]. Cette action sur les radicaux libres avait déjà été observée dans une étude chinoise en 2001 qui confirmait l'action de l'acupuncture dans les gastrites stress-induites chez le rat en inhibant les lésions dues aux radicaux libres tels le malondialdéhyde et en augmentant dans le plasma et la muqueuse gastrique l'activité de la dismutase de superoxyde (SOD) [51]. Ainsi l'électroacupuncture agirait encore sur l'œdème réactionnel du à la lésion de moelle épinière par action sur la formation des radicaux libres.

Régénération axonale

Laminine

Les laminines désignent des glycoprotéines hétérotrimériques de la matrice extracellulaire, impliquées dans les phénomènes d'interactions cellulaires avec les intégrines, et constituants majeurs de la membrane basale sur laquelle reposent les cellules épithéliales, en dehors du collagène. Elles s'assemblent en un réseau de mailles fines dans la matrice extracellulaire et permettraient de créer des cellules souches embryonnaires humaines sans détruire l'embryon, préservant le caractère pluripotent de ces dernières. Ainsi, ces cellules ont la capacité de devenir n'importe quel tissu et offrent de ce fait le meilleur espoir de guérir nombre de maladies incurables et de réparer des organes détruits par un cancer ou un accident [52]. Les effets de l'électroacupuncture (EA) sur l'expression de la laminine ont été ainsi

observés sur la régénération des fibres nerveuses chez un modèle de rat après lésion de moelle épinière au niveau de la 12ème vertèbre thoracique. On constate que dans le groupe des rats sous EA, l'expression de la laminine est augmentée significativement à la première semaine et demeure constamment élevée de la 2ème à la 4ème semaine par rapport aux trois autres groupes expérimentaux (groupe sham sans lésion + EA, groupe témoin avec lésion et sans EA, groupe hormone avec lésion et dexaméthasone). En bref, l'EA pourrait promouvoir la production et la sécrétion de l'expression de la laminine et permettrait donc d'avoir un effet potentiel sur la capacité de régénération du système nerveux central [53].

Enzymes : acétylcholinestérase, succinate déshydrogénase, phosphatase acide

Jin et coll. ont montré que l'électroacupuncture augmenterait les taux des phosphatases acides aux 3ème ($p < 0,05$) et 7ème jour ($p < 0,01$) après lésion de moelle chez des chats au niveau de L1 par rapport au groupe contrôle, améliorant ainsi la régénération durant la période de récupération [54]. Par contre Wu et coll qui utilisent cette fois l'acupuncture sur un modèle de rat avec lésion expérimentale de moelle épinière, montrent que le taux de phosphatase acide est diminué et ceux de l'acétylcholinestérase (ACHE) et de la succinate déshydrogénase (SDH) sont augmentés [55]. L'acupuncture et l'électroacupuncture vont donc réguler ces enzymes et pourrait inhiber ou retarder la détérioration du neurone et permettre ainsi la régénération.

Augmentation du flux sanguin

La régénération de la lésion de moelle épinière pourrait être aussi en rapport avec un accroissement du flux sanguin au niveau même de la lésion, limitant les dommages et permettant une meilleure récupération. Ce mécanisme physiopathologique a été mis en évidence dans la revue de littérature de Uchida et Hotta démontrant que chez les animaux anesthésiés (chez qui les facteurs émotionnels ont été supprimés) une stimulation acupuncture entraîne un effet vasodilatateur dans différents organes avec amélioration du flux sanguin [56]. Ainsi par exemple, l'électroacupuncture réduit

l'impédance (résistance) vasculaire dans les artères utérines [57]. Cela permet de réduire la pression artérielle et d'inhiber l'activité vasoconstrictive du système sympathique tout en augmentant le flux sanguin ovarien [58]. Hotta et coll. suggèrent même que la stimulation cutanée périnéale engendre une augmentation de l'activité parasympathique avec libération d'acétylcholine au niveau utérin [59]. Au niveau cérébral, une stimulation acupunctureale aussi bien manuelle qu'électrique (20Hz ; 05ms de 0,1 à 10mA) chez le rat augmente le flux sanguin cérébral cortical par l'implication des fibres cholinergiques originaires du noyau basal magnocellulaire (NBM), équivalent chez l'homme du noyau basal de Meynert et induit de fortes augmentations du débit sanguin cortical sous-tendus par des mécanismes cholinergiques. Après section de moelle au niveau de la 1ère et 2ème vertèbre thoracique, la stimulation acupunctureale des pattes antérieures ou de la joue du rat permet une augmentation du flux sanguin cortico-cérébral persistant. L'électroacupuncture interviendrait par la stimulation des fibres nerveuses afférentes du groupe III (A δ) et du groupe IV (C), mais pas celles du groupe I (A α) et du groupe II (A β) [60]. Nogushi et coll. retrouve les mêmes résultats par électrostimulation acupunctureale (1-20 Hz , durée 0,5ms ; 0,1-10mA) au niveau de la patte arrière du rat anesthésié (figure 4), à savoir stimulation des fibres afférentes III et IV agissant sur le flux sanguin au niveau musculaire. D'autre part, ils observent une réponse biphasique du flux sanguin au niveau du muscle biceps fémoral avec augmentation initiale (due à une activation systémique réflexe de la pression) puis une légère diminution (via une activation réflexe de l'activité nerveuse sympathique du muscle) avec une augmentation concomitante de la pression artérielle [61]. Les recherches ultérieures ont montré que l'activation antidromique des fibres afférentes du groupe IV (fibres C) produisent une action vasodilatatrice au niveau du muscle squelettique via libération du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) [62], mais aussi au niveau des nerfs périphériques [63].

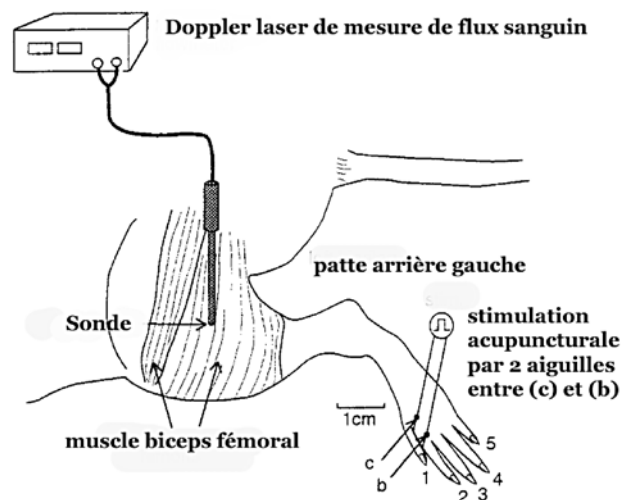


Figure 4. D'après Nogushi, stimulation électroacupunctureale entre 2 aiguilles (b) et (c) et mesure du flux sanguin au niveau du muscle biceps fémoral.

Action antalgique

Endorphines

L'électroacupuncture à basse fréquence (2 Hz) déclenche la libération d'enképhaline, de bêta-endorphine et d'endomorphine, alors qu'on a production de dynorphine à fréquence haute (100 Hz) L'intérêt de la libération des endorphines est bien sûr d'avoir un effet antalgique bien connu non négligeable [64,65]. Cependant, dans les conditions physiopathologiques expérimentales de lésion aiguë de moelle, il s'avère que la production d'un taux élevé de dynorphine entraîne un effet excito-toxique sur les neurones et la substance gliale avec hyperalgie via une action par les récepteurs au glutamate. Mais la libération de dynorphine par EA lors des lésions chroniques aura l'effet inverse : analgésique et neuroprotecteur [66].

Action antistress

Cortisol

L'EA à la fréquence de 8 Hz appliquée sur 60V, 40V et 3VG (voir figure 3), 15mn après une lésion expérimentale de moelle épinière au niveau de la 8ème vertèbre thoracique chez le rat objective dans le groupe EA une amélioration de leur fonction neurologique par rapport au groupe contrôle sans traitement. Cela s'accompagne d'une réduction de l'atrophie post-traumatique des lésions avec diminution de la perte des neurones de la corne antérieure.

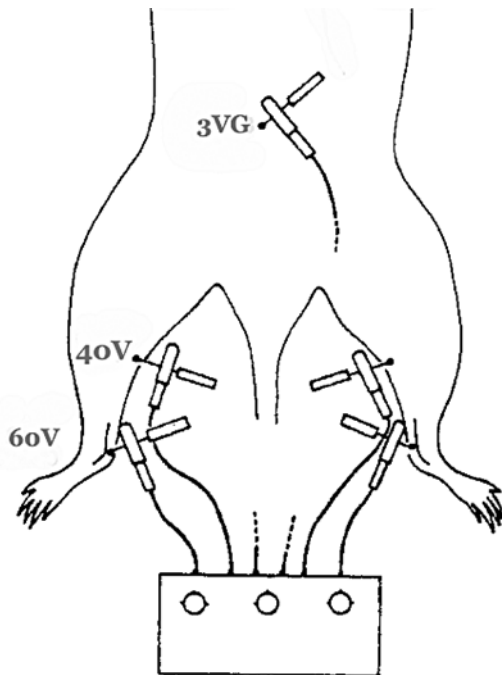


Figure 3. Localisation des points utilisés dans l'étude de Politis et coll. [67].

En outre, deux heures après la lésion, le dosage de cortisol plasmatique n'est augmenté que de deux fois dans le groupe traité par électroacupuncture alors qu'il l'est de trois fois dans le groupe non traité ($p < 0,05$). Aucun des effets bénéfiques ne se retrouve 24 heures après la lésion de moelle épinière [67]. L'EA serait donc utile dans les premiers heures de la lésion de moelle épinière en réduisant le stress par diminution du taux de cortisol [68].

L'avenir du traitement de la régénération axonale lors des séquelles de traumatismes vertébro-médullaires

L'avenir du traitement de la régénération axonale pourrait venir de l'électroacupuncture associée à la transplantation de cellules souches. Déjà, il avait été constaté que l'utilisation de l'EA sur le Vaisseau Gouverneur associé à la co-implantation de cellules de Schwann et de cellules souches nerveuses dans une moelle épinière lésée entraîne la différenciation en neurones-like au niveau de la lésion [69] grâce notamment à la production par le greffon de NT-3, d'AMPc et de CGRP.

Neurotrophine 3 (NT-3), AMP cyclique, Calcitonin gene-related peptide (CGRP)

Le facteur neurotrophique NT-3 appartient aux neurotrophines dont font partie le nerve growth factor (NGF), le brain-derived neurotrophic factor (BDNF), la neurotrophine 4/5 (NT-4/5). Ce sont des facteurs essentiels pour la survie et la différenciation des neurones du système nerveux périphérique. L'étude de Chen et coll. a objectivé que chez le rat après section de moelle épinière, l'électroacupuncture appliquée pendant 14 jours sur certains points du Vaisseau Gouverneur *du-mai* (9VG *zhiyang*, 6VG *jizhong*, 2VG *yaoshu* et 1VG *changqiang*) entraîne une augmentation de 23% de la NT-3 dans le groupe EA associé au greffon co-implanté de cellules de Schwann et de cellules souches nerveuses par rapport au groupe greffon seul mais sans EA [69]. Il y a une différenciation du transplant des cellules souches nerveuses en neurones-like, avec régénération axonale comme l'ont montré aussi d'autres travaux chinois [70,71].

Ding et coll. [72] vont aller plus loin et objectivent que l'électroacupuncture (alternance de fréquence 60 Hz et 2Hz à une intensité de 1 mA pendant 20 mn, un jour sur deux pendant 7 semaines débutée au 7^{ème} jour après la lésion expérimentale) sur les mêmes points du Vaisseau Gouverneur que l'étude de Chen (figure 5), associée à la transplantation cette fois-ci uniquement de cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse stimule la régénération axonale de la moelle lésée et montre une amélioration fonctionnelle chez le rat.

Ils ont utilisé des moelles épinières des rats complètement sectionnées transversalement au niveau de la 10^{ème} vertèbre thoracique. Après 2 à 8 semaines de traitement associant EA et greffon de cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse, les auteurs constatent une augmentation statistiquement significative de neurotrophine 3 ($p < 0,01$), d'AMP cyclique ($p < 0,001$) et une différenciation du greffon des cellules souches. Par ailleurs au bout de 8 semaines, dans le groupe greffon + EA, on retrouve une positivité également significative ($p < 0,01$) à la sérotonine (5-HT) et à la CGRP (très puissant vasodilatateur général, agissant particulière-

ment au niveau de la circulation sanguine cérébrale) au niveau des fibres nerveuses lésionnelles et dans le tissu avoisinant la moelle épinière lésée en comparaison du groupe de transplantation seul ou du groupe EA seul. En outre, les tests comportementaux et la détection des potentiels évoqués de la moelle épinière montrent un rétablissement fonctionnel significatif dans le groupe EA + greffon versus les autres groupes. En conclusion, l'utilisation des transplants de cellules souches de moelle osseuse en association avec l'électroacupuncture agissent de manière synergique en modifiant l'environnement hostile du site lésionnel et en promouvant la régénération axonale par accroissement des facteurs neurotrophiques et du niveau d'AMPc et en inhibant la formation de la cicatrice gliale.

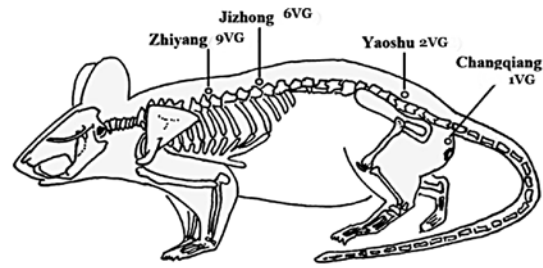


Figure 5. Les points du *dumai* utilisés par électroacupuncture : *changqiang* (1VG), *yaoshu* (2VG), *jizhong* (6VG), et *zhiyang* (9VG). Ces points correspondent aux points équivalents chez l'homme. Figure extraite de Ding et al. BMC Neuroscience 2009 10:35 doi:10.1186/1471-2202-10-35

Conclusion

Lors des traumatismes de moelle épinière, les dernières études expérimentales suggèrent une efficacité dans

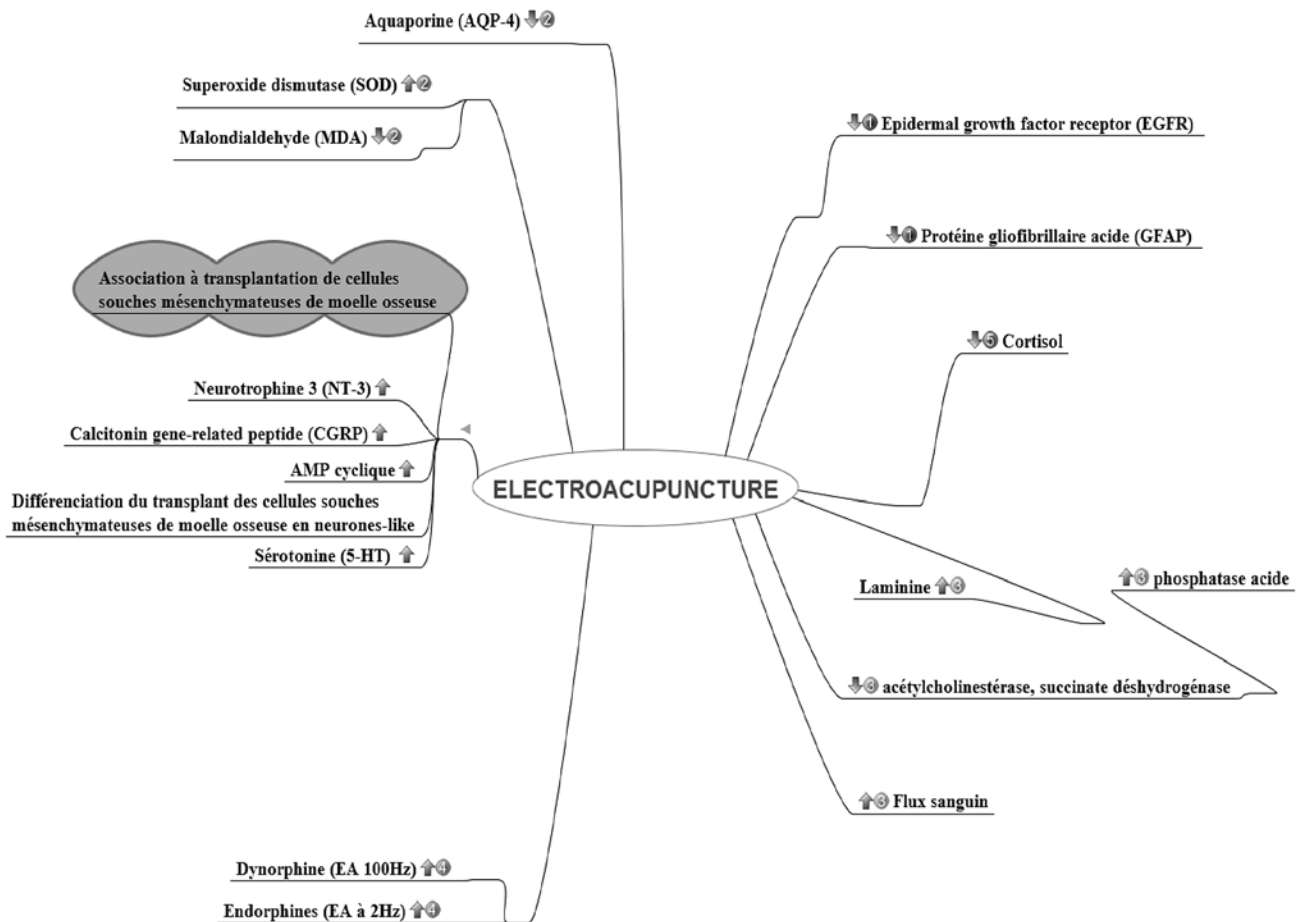


Figure 6. Les mécanismes physiopathologiques de l'EA sur modèle expérimental de section de moelle chez le rat. ① Réduction des cicatrices gliales ; ② Neuroprotection avec réduction de l'œdème ; ③ Régénération axonale ; ④ Action antalgique ; ⑤ Action antistress.

la régénération axonale de la thérapeutique associant électroacupuncture et transplant de cellules souches de moelle osseuse. Mais même si ces études expérimentales se rapportant au raisonnement physiopathologique basé sur le mécanisme d'action identifié (figure 6) semblent favorables à la récupération, il faudra néces-

sairement avoir recours aux essais cliniques randomisés de haute qualité méthodologique pour affirmer leur bénéfice dans les séquelles de traumatismes vertébro-médullaires permettant de retrouver une certaine autonomie fonctionnelle compatible avec les activités de vie quotidienne.



Dr Jean-Marc Stéphan
 ✉ jm.stephan@acupuncture-medicale.org
 Co-Directeur de la revue « Acupuncture & Moxibustion »
 Chargé d'enseignement à la faculté de médecine de Lille et Paris XI
 Médecin acupuncteur attaché au CH de Denain

Références

- Dorsher PT, McIntosh PM. Acupuncture's Effects in Treating the Sequelae of Acute and Chronic Spinal Cord Injuries: A Review of Allopathic and Traditional Chinese Medicine Literature. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009 Feb 25.
- Ramón y Cajal S. *Degeneration and Regeneration of the Nervous System* London, UK: Oxford University Press; 1928.
- Aguayo AJ, Bray GM, Rasminsky M, Zwimpfer T, Carter D, Vidal-Sanz M. Synaptic connections made by axons regenerating in the central nervous system of adult mammals. *J Exp Biol.* 1990 Oct;153:199-224.
- Rudge JS, Silver J. Inhibition of neurite outgrowth on astroglial scars in vitro. *J Neurosci* 1990;10:3594-603.
- Snow DM, Lemmon V, Carrino DA, Caplan AI, Silver J. Sulfated proteoglycans in astroglial barriers inhibit neurite outgrowth in vitro. *Exp Neurol.* 1990 Jul;109(1):111-30.
- Paino CL, Fernandez-Valle C, Bates ML, Bunge MB. Regrowth of axons in lesioned adult rat spinal cord: promotion by implants of cultured Schwann cells. *J Neurocytol.* 1994 Jul;23(7):433-52.
- Li Y, Raisman G. Integration of transplanted cultured Schwann cells into the long myelinated fiber tracts of the adult spinal cord. *Exp Neurol.* 1997 Jun;145(2 Pt 1):397-411.
- Ramon-Cueto A, Santos-Benito FF. Cell therapy to repair injured spinal cords: olfactory ensheathing glia transplantation. *Restor Neurol Neurosci.* 2001;19(1-2):149-56.
- Ramon-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, Avila J. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron.* 2000 Feb;25(2):425-35.
- Kamada T, Koda M, Dezawa M, Yoshinaga K, Hashimoto M, Koshizuka S, et al. Transplantation of bone marrow stromal cell-derived Schwann cells promotes axonal regeneration and functional recovery after complete transection of adult rat spinal cord. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005 Jan;64(1):37-45.
- McDonald JW, Liu XZ, Qu Y, Liu S, Mickey SK, Turetsky D, et al. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat Med.* 1999 Dec;5(12):1410-2.
- Kawaguchi S, Iseda T, Nishio T. Effects of an embryonic repair graft on recovery from spinal cord injury. *Prog Brain Res.* 2004;143:155-62.
- Iwanami A, Kaneko S, Nakamura M, Kanemura Y, Mori H, Kobayashi S, et al. Transplantation of human neural stem cells for spinal cord injury in primates. *J Neurosci Res.* 2005 Apr 15;80(2):182-90.
- Bomstein Y, Marder JB, Vitner K, Smirnov I, Lisaey G, Butovsky O, et al. Features of skin-coincubated macrophages that promote recovery from spinal cord injury. *J Neuroimmunol.* 2003 Sep;142(1-2):10-6.
- Shumsky JS, Tobias CA, Tumolo M, Long WD, Giszter SF, Murray M. Delayed transplantation of fibroblasts genetically modified to secrete BDNF and NT-3 into a spinal cord injury site is associated with limited recovery of function. *Exp Neurol.* 2003 Nov;184(1):114-30.
- Murray M, Kim D, Liu Y, Tobias C, Tessler A, Fischer I. Transplantation of genetically modified cells contributes to repair and recovery from spinal injury. *Brain Res Brain Res Rev.* 2002 Oct;40(1-3):292-300.
- Dolbear D, Houle JD. Restriction of axonal retraction and promotion of axonal regeneration by chronically injured neurons after intraspinal treatment with glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF). *J Neurotrauma.* 2003 Nov;20(11):1251-61.
- Cao L, Liu L, Chen ZY, Wang LM, Ye JL, Qiu HY, et al. Olfactory ensheathing cells genetically modified to secrete GDNF to promote spinal cord repair. *Brain.* 2004 Mar;127(Pt 3):535-49.
- Iannotti C, Li H, Yan P, Lu X, Wirthlin L, Xu XM. Glial cell line-derived neurotrophic factor-enriched bridging transplants promote propriospinal axonal regeneration and enhance myelination after spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2003 Oct;183(2):379-93.
- Fouad K, Schnell L, Bunge MB, Schwab ME, Liebscher T, Pearse DD. Combining Schwann cell bridges and olfactory-ensheathing glia grafts with chondroitinase promotes locomotor recovery after complete transection of the spinal cord. *J Neurosci.* 2005 Feb 2;25(5):1169-78.
- Tobias CA, Han SS, Shumsky JS, Kim D, Tumolo M, Dhoot NO, et al. Alginate encapsulated BDNF-producing fibroblast grafts permit recovery of function after spinal cord injury in the absence of immune suppression. *J Neurotrauma.* 2005 Jan;22(1):138-56.

22. Lu P, Yang H, Jones LL, Filbin MT, Tuszynski MH. Combinatorial therapy with neurotrophins and cAMP promotes axonal regeneration beyond sites of spinal cord injury. *J Neurosci*. 2004 Jul 14;24(28):6402-9.
23. Nothias JM, Mitsui T, Shumsky JS, Fischer I, Antonacci MD, Murray M. Combined effects of neurotrophin secreting transplants, exercise, and serotonergic drug challenge improve function in spinal rats. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005 Dec;19(4):296-312.
24. Neumann S, Bradke F, Tessier-Lavigne M, Basbaum AI. Regeneration of sensory axons within the injured spinal cord induced by intraganglionic cAMP elevation. *Neuron*. 2002 Jun 13;34(6):885-93.
25. Hannila SS, Filbin MT. The role of cyclic AMP signaling in promoting axonal regeneration after spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2008 Feb;209(2):321-32.
26. Guo JS, Zeng YS, Li HB, Huang WL, Liu RY, Li XB, et al. Cotransplant of neural stem cells and NT-3 gene modified Schwann cells promote the recovery of transected spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2007 Jan;45(1):15-24.
27. Dezawa M, Hoshino M, Nabeshima Y, Ide C. Marrow stromal cells: implications in health and disease in the nervous system. *Curr Mol Med*. 2005 Nov;5(7):723-32.
28. Parr AM, Tator CH, Keating A. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the repair of central nervous system injury. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Oct;40(7):609-19.
29. Geng LL, Lin RS, Sun XY, Wu L, Zhong MM, Zhao B, et al. [Critical appraisal of randomized clinical trials in Chinese Acupuncture and Moxibustion from 2000 to 2006]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2008 Jun;28(6):439-43.
30. Qiu Tiandao. Clinical observation on 100 cases of traumatic paraplegia treated by needling the same point with several needles. *International Journal of clinical acupuncture*. 1992;3(2):131-4.
31. Chunfeng R, Shifan B, Xiangzhi L, Lianqiu M, Lei X, Xiurong B et al. Acupuncture treatment of spinal paraplegia with acupoints selected, basing on neuroanatomy. *World J. Acup-Mox*. 1992;2(2):3-9.
32. Wang HJ. A survey of the treatment of traumatic paraplegia by traditional Chinese medicine. *J Chin Med* 1992;12:296-303.
33. Yu Meijuan et al. [Clinical observation on the treatment of 37 cases of traumatic paraplegia with electric acupuncture]. *Chin. Acup & Mox*. 1992;12(4):9.
34. Gao X, Gao C, Gao J, Han C, Han F, Han B et al. Acupuncture treatment of complete traumatic paraplegia – Analysis of 261 cases. *J Trad Chin Med*. 1996;16(2):134-7.
35. Stéphan JM. Le syndrome de la queue de cheval : place de l'acupuncture dans une paraplégie flasque périphérique incomplète. *Méridiens*. 1998;110:159-183.
36. Nayak S, Shiflett SC, Schoenberger NE, Agostinelli S, Kirshblum S, Averill A, et al. Is acupuncture effective in treating chronic pain after spinal cord injury? *Arch Phys Med Rehabil*. 2001 Nov;82(11):1578-86.
37. Rapson LM, Wells N, Pepper J, Majid N, Boon H. Acupuncture as a promising treatment for below-level central neuropathic pain: a retrospective study.
38. Gerlier JL. L'échelle de Jadad pour approcher la qualité d'un essai contrôlé randomisé. *Acupuncture & Moxibustion*. 2002;1(1-2):66-67.
39. Dyson-Hudson TA, Kadar P, LaFontaine M, Emmons R, Kirshblum SC, Tulsy D, et al. Acupuncture for chronic shoulder pain in persons with spinal cord injury: a small-scale clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007 Oct;88(10):1276-83.
40. Cheng PT, Wong MK, Chang PL. A therapeutic trial of acupuncture in neurogenic bladder of spinal cord injured patients--a preliminary report. *Spinal Cord*. 1998 Jul;36(7):476-80.
41. Honjo H, Naya Y, Ukimura O, Kojima M, Miki T. Acupuncture on clinical symptoms and urodynamic measurements in spinal-cord-injured patients with detrusor hyperreflexia. *Urol Int*. 2000;65(4):190-5.
42. Wong AM, Leong CP, Su TY, Yu SW, Tsai WC, Chen CP. Clinical trial of acupuncture for patients with spinal cord injuries. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003 Jan;82(1):21-7.
43. Yang C, Li B, Liu TS, Zhao DM, Hu FA. [Effect of electroacupuncture on proliferation of astrocytes after spinal cord injury]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2005 Aug;25(8):569-72.
44. Peng B, Meng XF, Li M, Luo Y, Li LL, Zhang J, et al. [Effects of electroacupuncture on the expression of epidermal growth factor receptor and glial fibrillary acidic protein after spinal cord injury in rats]. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2007 Aug;32(4):219-23.
45. Stéphan JM. Acupuncture, tissu conjonctif et mécanotransduction. *Acupuncture & Moxibustion*. 2006;5(4):362-367.
46. Stéphan JM. Acupuncture, récepteurs transmembranaires à tyrosine-kinases, à cytokines et transduction. *Acupuncture & Moxibustion*. 2007 Mars;6(1):79-86.
47. Han QM, Xie J, Chai ST, Fang J, Liu Q. [Effect of Governor Meridian electro-acupuncture on water channel aquaporin-4 in experimental spinal cord injured rats]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2005 Jul;25(7):637-9.
48. Xie J, Fang J, Feng X, Liu Q. Effect of electroacupuncture at acupoints of the governor vessel on aquaporin-4 in rat with experimental spinal cord injury. *J Tradit Chin Med*. 2006 Jun;26(2):148-52.
49. Peng YJ, Zhou F, Gu J, Yang R, Yang YQ, Cheng JS, et al. [Regulative effect of electroacupuncture on aquaporin-4 in rats with focal cerebral ischemia/reperfusion]. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2007 Apr;32(2):83-7.
50. Wu Y, Sun Z, Li Z, Zhao Y, Sun S. Effect of acupuncture on free radicals in rats with early experimental spinal cord injury. *J Tradit Chin Med*. 2002 Mar;22(1):51-4.
51. Xuefei W, Junjiang Z, Yongming G et Al. [Experimental study on preventive effect of warning-dredging needling methods on stress lesion of gastric mucosa in rats]. *Chinese acupuncture and moxibustion* 2001;21(10):609.
52. Chung Y, Klimanskaya I, Becker S, Li T, Maserati M, Lu SJ, et al. Human embryonic stem cell lines generated without embryo destruction. *Cell Stem Cell*. 2008 Feb 7;2(2):113-7.
53. Zhu Z. [Effects of electroacupuncture on laminin expression after spinal cord injury in rats]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2002 Jul;22(7):525-7.

54. Jin Z, Tao Z, Ren W, Du X. [Electro-acupuncture effects on experimental spinal cord injury of the cat as evaluated by acid phosphatase detection]. *Zhen Ci Yan Jiu*. 1996;21(4):50-3.
55. Wu Y, Liu C, Chen Q. [Effect of acupuncture on enzymology of motor neuron of anterior horn of experimental spinal cord injury in rats]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 1999 Dec;19(12):740-2.
56. Uchida S, Hotta H. Acupuncture affects regional blood flow in various organs. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008 Jun;5(2):145-51.
57. Stener-Victorin E, Waldenstrom U, Andersson SA, Wikland M. Reduction of blood flow impedance in the uterine arteries of infertile women with electro-acupuncture. *Hum Reprod* 1996;11(6):1314-7.
58. Stéphan JM. Acupuncture expérimentale et syndrome des ovaires polykystiques. *Acupuncture & Moxibustion* 2005;4(2):153-159
59. Hotta H, Uchida S, Shimura M, Suzuki H. Uterine contractility and blood flow are reflexively regulated by cutaneous afferent stimulation in anesthetized rats. *J Auton Nerv Syst*. 1999 Jan 15;75(1):23-31.
60. Uchida S, Kagitani F, Suzuki A, Aikawa Y. Effect of acupuncture-like stimulation on cortical cerebral blood flow in anesthetized rats. *Jpn J Physiol*. 2000 Oct;50(5):495-507.
61. Noguchi E, Ohsawa H, Kobayashi S, Shimura M, Uchida S, Sato Y. The effect of electro-acupuncture stimulation on the muscle blood flow of the hindlimb in anesthetized rats. *J Auton Nerv Syst*. 1999 Feb 15;75(2-3):78-86.
62. Sato A, Sato Y, Shimura M, Uchida S. Calcitonin gene-related peptide produces skeletal muscle vasodilation following antidromic stimulation of unmyelinated afferents in the dorsal root in rats. *Neurosci Lett*. 2000 Apr 7;283(2):137-40.
63. Sato A, Sato Y, Uchida S. Blood flow in the sciatic nerve is regulated by vasoconstrictive and vasodilative nerve fibers originating from the ventral and dorsal roots of the spinal nerves. *Neurosci Res*. 1994 Dec;21(2):125-33.
64. Stéphan JM. Mécanismes neurophysiologiques de l'électroacupuncture dans les algies. *Acupuncture & Moxibustion*. 2008;7(2):127-137.
65. Stéphan JM. Électroacupuncture : modalités techniques et implications pratiques dans les algies. *Acupuncture & Moxibustion*. 2008;7(3):226-234.
66. Hauser KF, Aldrich JV, Anderson KJ, Bakalkin G, Christie MJ, Hall ED, et al. Pathobiology of dynorphins in trauma and disease. *Front Biosci*. 2005 Jan 1;10:216-35.
67. Politis MJ, Korchinski MA. Beneficial effects of acupuncture treatment following experimental spinal cord injury: a behavioral, morphological, and biochemical study. *Acupunct Electrother Res*. 1990;15(1):37-49.
68. Stéphan JM. Acupuncture expérimentale, stress, axe neuroendocrinien et système limbique. *Acupuncture & Moxibustion*. 2005;4(4):340-349.
69. Chen YY, Zhang W, Chen YL, Chen SJ, Dong H, Zeng YS. Electro-acupuncture improves survival and migration of transplanted neural stem cells in injured spinal cord in rats. *Acupunct Electrother Res*. 2008;33(1-2):19-31.
70. Li XB, Zeng YS, Chen YL, Guo JS, Li XJ, Chen SJ. Effects of Du Meridian electroacupuncture and transplanted neural stem cells on the functional recovery of the hind limbs in spinal cord transected rats. *Acta Anatomica Sinica*. 2004;35:582-588.
71. Li XB, Zeng YS, Chen YL, Chen YY, Guo JS, Chen SJ: Combination of governor vessels electroacupuncture and transplanted neural stem cells promotes injured spinal cord tissue producing nerve growth active substances. *Acta Anatomica Sinica*. 2006, 37:622-626.
72. Ding Y, Yan Q, Ruan JW, Zhang YQ, Li WJ, Zhang YJ, et al. Electro-acupuncture promotes survival, differentiation of the bone marrow mesenchymal stem cells as well as functional recovery in the spinal cord-transected rats. *BMC Neurosci*. 2009;10:35.