

Jean-Marc Stéphan

Syndrome anxio-dépressif et grossesse : synthèse à propos d'un cas clinique traité par *zhenjiu* (针灸) et électroacupuncture

Résumé : *Introduction.* L'objectif de ce travail est d'évaluer la possibilité d'utiliser l'acupuncture-moxibustion (*zhenjiu*) et l'électroacupuncture dans le syndrome anxio-dépressif chez la femme enceinte. *Méthodes.* Une étude d'un cas clinique d'une anxio-dépression mesurée à 21 sur l'échelle d'évaluation de la dépression HDRS de Hamilton 17 permet d'étudier le protocole de traitement selon la différenciation des syndromes (*bianzheng*). Après un rappel de la physiopathologie selon la Médecine Traditionnelle Chinoise (MTC) et celle de la médecine expérimentale, un état des lieux des essais comparatifs randomisés (ECR) et méta-analyses est réalisé. *Résultats.* L'acupuncture peut être utilisée en monothérapie chez la femme enceinte. Selon les preuves issues des ECR et méta-analyses, on peut considérer sa contribution utile et efficace et elle peut être une alternative raisonnable soit des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), soit de la psychothérapie. *Conclusion.* L'utilisation de l'acupuncture dans les états dépressifs chez la femme enceinte peut être proposée avec un grade B de présomption scientifique selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé française (HAS). **Mots clés :** Acupuncture - grossesse - dépression - *bianzheng* - axe hypothalamo - hypophysaire - surrénalien - sérotonine - BDNF - glutamate - hippocampe - GABA - noradrénaline - stress - HDRS.

Summary: *Background.* The objective of this study was to evaluate the possibility of using acupuncture-moxibustion (*zhenjiu*) and electroacupuncture in the anxiety-depressive syndrome in pregnant women. *Methods.* A study of a clinical case of anxiety and depression measured 21 on the HDRS Depression Rating Scale Hamilton 17 allows to study the treatment protocol according to the differentiation of syndromes (*bianzheng*). After a review of the pathophysiology according to Traditional Chinese Medicine (TCM) and the experimental medicine, an overview of randomized controlled trials (RCTs) and meta-analysis is performed. *Results.* Acupuncture can be used as monotherapy in pregnant women. According to evidence from RCTs and meta-analyses, one can consider its useful and effective contribution and it can be a reasonable alternative to selective inhibitors of serotonin reuptake (SSRIs) or psychotherapy. *Conclusion.* The use of acupuncture in depression in pregnant women can be offered with a grade B Scientific presumption, according to the recommendations of the French High Health Authority (HAS). **Keywords:** Acupuncture - pregnancy - depression - *bianzheng* - hypothalamic - pituitary - adrenal axis - serotonin - BDNF - glutamate - hippocampus - GABA - noradrenaline - stress - HDRS.

Introduction

En juin 2012, madame Nelly P, âgée de 44 ans sans antécédents particuliers, hormis une allergie aux pollens, aux poils de chat, consulte pour un syndrome anxio-dépressif.

Depuis juillet 2011, elle est en arrêt de travail suite à un harcèlement moral professionnel et a saisi le Conseil de Prud'hommes afin de régler son litige avec son employeur. Elle bénéficie d'un traitement antidépresseur par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (citalopram 20 mg) et anxiolytique (bromazepam 3 mg). Son médecin traitant l'adresse pour sevrage, car elle est enceinte.

En effet, elle est à 18 semaines d'aménorrhée (18SA). Elle avait bénéficié sur plus d'une dizaine d'années de différentes techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), onze au total, et toutes sans succès.

De ce fait, cette grossesse inespérée est précieuse, surtout qu'elle avait été considérée comme stérile.

Observation

Anamnèse du cas clinique

19 juin 2012 : 18SA : état anxio-dépressif modéré.

Madame Nelly P se présente ce jour très angoissée. Soixante et onze kilogrammes pour 1m66, elle n'a pris que deux kilos par rapport au début de la grossesse. Et malgré celle-ci, elle a du mal à s'imaginer enceinte. A l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton 17 (HDRS - Hamilton Depression Rating Scale) [1], son état dépressif est coté à 21 (toute cotation au dessus de 17 montre que les symptômes dépressifs sont modérés à sévères). L'inventaire de dépression de Beck (échelle BDI), indique également une dépression modérée puis-

que cotée à 15 (cotation de 8 à 15 correspond à une dépression modérée), et cela malgré le traitement [2]. Son sommeil est très agité, parsemé de rêves et de cauchemars, avec difficulté à l'endormissement. Elle est toujours angoissée, anxieuse. Problèmes digestifs à type de ballonnements, perte d'appétit. Elle est constamment fatiguée, fatigue qu'elle évalue à 6,5 (sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 10, 10 étant le maximum de fatigue).

La langue est pâle et avec empreintes de dents. Les pouls sont fins (*xi*) et faibles (*ruo*). Cela évoque un Vide combiné de Sang de Cœur et de Vide de *qi* de Rate selon la différenciation des syndromes (*bianzheng*) associé à un Vide de *qi* de Rein.

Les points appliqués durant vingt minutes sont 14VC (*juque*), 15V (*xinshu*), 7C (*shenmen*), point assentiment *shu* de Cœur, 36E (*zusanli*), 20DM (*baibui*), 4DM (*mingmen*) et 23V (*shenshu*) en moxibustion à l'ar-moise et 6MC (*neiguan*) en électroacupuncture (EA) à la fréquence de 2 Hz (durée d'impulsion rectangulaire asymétrique de 0,5ms d'un courant pulsé alternatif à moyenne nulle) par l'intermédiaire d'un stimulateur électrique Agistim duo Sédatelec® à une intensité supportable par le patient.

Le traitement appliqué à une semaine d'intervalle produit ses effets car même si la cotation à l'HDRS et au BDI baisse peu (respectivement 18 et 13) à la troisième séance, elle est sevrée de son traitement allopathique.

9 juillet 2012 : 20SA+6j : syndrome du canal carpien. Cependant, un syndrome du canal carpien bilatéral apparaît à la quatrième séance, Des paresthésies surtout au niveau de la main droite, estimées à 6 sur une échelle visuelle analogique de la douleur (EVA, 10 étant la douleur maximale) et 4 à gauche commencent à la réveiller la nuit.

Les pouls changent aussi car deviennent *xian* (tendus) en Barrière, tout en restant *xi* (fins) ailleurs. La langue est toujours pâle, la pointe et les bords rouges. Au Vide combiné du *qi* de Rate et de Reins et de Sang de Cœur, la Stase du *qi* du Foie est responsable de la Stase de Sang aux poignets, et en particulier au niveau du *shou-jueyin*, Méridien du Maître du Cœur, lié au Foie.

Le traitement précédent est adapté. Sont ajoutés 7MC (*daling*), stimulé avec le 6MC en EA à la fréquence de 15Hz ; 11GI (*quchi*), point qui fait circuler le *qi*, chasse le Vent et l'Humidité, équilibrant *xue* et *qi* (Sang et Energie) ; 8MC (*laogong*) qui disperse localement l'Humidité et les Mucosités ; 4MC (*ximen*) en tonification, car point *xi*, point des affections aiguës [3] ; 14F (*qimen*), point *mu* du Foie et enfin 3F (*taichong*), point source qui draine la stase du *qi* du Foie. En deux séances, l'amélioration est obtenue (EVA à 2 bilatéralement).

23 août 2012 : 27SA+3j : reprise évolutive.

Un mois de vacances et sans acupuncture réactive le syndrome du canal carpien (EVA=6,5 bilatéralement) avec paresthésies insomniantes depuis une dizaine de jours et sensation de gonflement et d'engourdissement. Elle présente aussi les jambes lourdes liées à une insuffisance veineuse. La digestion devient difficile et une constipation s'est installée. Par contre, l'état anxio-dépressif est amélioré puisque le HDRS est coté à 15 et le BDI à 10. La fatigue est moins prononcée, moins anxieuse même si la dépression est toujours présente. La langue est malgré tout pâle avec empreintes des dents plus marquées et toujours les bords rouges. Les pouls sont devenus davantage *hua* (glissant) et *ru* (mou) aux Barrières, *xi* (fins) au niveau des autres loges. Selon la différenciation des syndromes (*bianzheng*), il s'agit encore d'une combinaison de Vide de Sang associé à celui du Vide de *qi* de Rate et d'une stagnation du *qi* du Foie. Quatre séances de vingt minutes à une semaine d'intervalle sont pratiquées utilisant le même traitement que précédemment mais en supprimant les points 20DM en moxibustion et le point 4MC. A la place, sont rajoutés 12VC (*zhongwan*), point *mu* de l'Estomac qui harmonise Rate-Pancréas et Estomac et 6RP (*sanyinjiao*) point de réunion des trois *yin* du membre inférieur (tonifie le *qi* de la Rate, d'où nourrit le Sang). A nouveau, le syndrome du canal carpien s'améliore : elle n'est plus réveillée la nuit (EVA 3). La constipation persiste. L'état anxio-dépressif reste stable.

Du 2 octobre 2012 (33SA) jusqu'au terme : constipation, lombalgie.

Six séances de 20 mn à une semaine d'intervalle vont se succéder jusqu'au terme à 40SA+6j où la constipation

sera au premier plan, mais aussi les lombalgies en rapport avec un Vide de *yin* des Reins. Persistent encore l'insomnie et l'anxiété. La langue est à ce moment rouge globalement et plus seulement à la pointe et sur les bords ; le pouls est *xi* (fin), *shuo* (rapide), *xian* (tendu). On a toujours un Vide de Cœur et une Stase du *qi* de Foie. 3R (*taixi*), 6R (*zhaohai*) ont été ajoutés alors que les points 11GI, 8MC, 7MC ont été supprimés du fait de la diminution nette du syndrome du canal carpien (EVA=2). *Neiguan* et *qimen* sont stimulés en EA à la fréquence de 2HZ. La constipation s'est améliorée progressivement et le 8 novembre, Madame Nelly P. accoucha par césarienne d'une petite Coralie, 3 kg 500. Le syndrome anxio-dépressif ne s'est jamais amendé complètement puisque deux jours avant sa césarienne, le test d'Hamilton était toujours à 12, signe de dépression légère.

Discussion

Physiopathologie selon la Médecine Chinoise

Le traitement global a consisté à produire du Sang en tonifiant à la fois le *qi* de Rate et le Sang du Cœur, mais aussi en fin de grossesse le *yin* des Reins. Au préalable et du fait des onze AMP, on peut considérer qu'elle avait un Vide de *jing* acquis (le Vide de Sang) et inné (Vide des Reins).

L'influence du *shen* est primordiale dans la grossesse. L'émotion de l'événement, mais aussi la crainte, l'angoisse, l'anxiété et les divers troubles émotionnels engendrent ce Vide de *yin* et de Sang du Cœur. Les pathologies des organes et des entrailles en Vide ou Plénitude peuvent entraîner le Feu Mental en rapport avec l'âme viscérale du Cœur, le *shen*. Celui-ci sera perturbé en cas d'insuffisance du *yin* du Rein, de Foie ou de Rate entraînant un *yang* apparent par non-contrôle du *yin* de Cœur.

Mécanismes physiopathologiques expérimentaux

La recherche actuelle physiopathologique

En raison de l'hétérogénéité clinique et étiologique du trouble dépressif majeur, il est difficile d'élucider sa physiopathologie. De ce fait, il est préférable d'étudier

les théories neurobiologiques actuelles en fonction de leurs fondements empiriques les plus valides et de leur plus haute pertinence clinique en étudiant forces et faiblesses des preuves. Les théories choisies sont basées sur des études portant sur le stress psychosocial mais aussi l'action des hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, les neurotransmetteurs comme la sérotonine, la noradrénaline, la dopamine, le glutamate, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), les circuits neuronaux, des facteurs neurotrophiques, les rythmes circadiens, l'altération système endocannabinoïde endogène [4,5]. La physiopathologie dépressive peut varier pendant le cours de la maladie, mais aussi selon les différents malades. Il s'avère donc que la connaissance existante actuelle ne plaide pas pour une hypothèse physiopathologique unifiée de cette maladie. En conséquence, les traitements antidépresseurs, y compris les approches psychologiques et biologiques, doivent être adaptés en fonction de l'individualité de chaque patient et de son état pathologique. Le tableau I ci-dessous résume les différentes hypothèses.

En résumé, la vulnérabilité génétique et le stress sont des facteurs clés de l'étiopathogénie de la dépression. La dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien réduit les volumes et l'activité de l'hippocampe et du cortex préfrontal chez les patients déprimés et perturbe l'homéostasie des circuits neuronaux, en particulier la neuroplasticité. Celle-ci désigne l'ensemble des mécanismes qui permettent au cerveau d'adapter sa structure et ses fonctions au stress de l'environnement et recouvre la synaptogenèse (mécanismes de potentiation et de dépression à long terme de la transmission synaptique), processus de résistance aux stress cellulaires, mécanismes de survie et de mort neuronale sous dépendance des facteurs neurotrophiques et enfin la neurogenèse (formation de nouveaux neurones). Il reste à confirmer si les changements structurels cérébraux liés à ces anomalies de la neuroplasticité sont totalement réversibles dans le temps et au contraire, ne s'installent pas définitivement au cours du vieillissement [4,35-38]. La figure 1 résume l'ensemble de l'étiopathogénie.

Tableau I. Hypothèses neurobiologiques cliniquement pertinentes du trouble dépressif majeur (d'après [5]).

Hypothèse	Principale force	Principale faiblesse
Vulnérabilité génétique	Des preuves solides à partir des études réalisées sur des jumeaux montre une prévalence des facteurs génétiques de 30-40 % [6]	Aucune interaction de gène spécifique ou d'un gène-environnement a été identifié avec certitude [7]
Activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien altéré (CRH, cortisol, cytokines etc.)	Explication plausible que le stress traumatique de l'enfance et/ou le stress récent soit un facteur de risque de dépression [8,9,10]	Aucun effet antidépresseur cohérent des médicaments ciblant préférentiellement l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, comme les cytokines ou les antagonistes des récepteurs CRH [11]
Carence en monoamines (sérotonine, noradrénaline, dopamine..)	Presque chaque molécule inhibant la recapture de la monoamine a des propriétés antidépresseurs [12, 13,14]. C'est la théorie neurobiologique la plus cliniquement pertinente de la dépression.	La carence des monoamines serait probablement un effet secondaire d'autres anomalies biologiques en amont de la synthèse de la monoamine, comme le laissent supposer l'action des agonistes dopaminergiques et celle des sympathomimétiques d'action centrale [15,16]
Dysfonction des régions spécifiques du cerveau	La stimulation profonde des régions spécifiques du cerveau, comme le cortex cingulaire subgénéral peut produire des effets antidépresseurs [17]	Les différentes méthodes de neuroimagerie (IRMf, PET, SPECT) dans la dépression majeure fournit un chevauchement limité des résultats entre les régions du cerveau les plus systématiquement identifiées qui comprennent les zones de le cortex cingulaire antérieur, dorsolatéral, médial et inférieur, le cortex préfrontal, l'insula, le gyrus temporal supérieur, les ganglions de la base et du cervelet [18]
Processus neurotoxiques (glucocorticoïdes, glutamate) et altération de facteurs neurotrophiques (Brain derived neurotrophic factor - BDNF, Glial Derived Neurotrophic Factor – GDNF)	Les états dépressifs itératifs, non traités ou les stress répétés engendrent une perte en volume du cerveau en particulier au niveau hippocampe et cortex préfrontal en rapport la baisse d'expression des facteurs neurotrophiques (Brain derived neurotrophic factor - BDNF) dans la neurogenèse hippocampique [19,20,21]	Aucune preuve chez les humains pour les mécanismes neurobiologiques spécifiques, comme par exemple pour l'amygdale [22]
Réduction de l'activité GABAergique (acide gamma-aminobutyrique) dans les cortex préfrontal et occipital	Convergence des données provenant d'études de spectroscopie en résonance magnétique et en post mortem [23]	Aucun effet antidépresseur cohérent des molécules ciblant le système GABA [24,25]
Dérèglement du système glutamate	Effets potentiellement rapides et robustes de médicaments ciblant le système du glutamate en particulier par les antagonistes du récepteur glutamate N-méthyl-D-aspartate (NMDA) [26, 27]	Spécificité discutable, car le glutamate est impliqué dans presque toutes les activités du cerveau [28]
Rythmes circadiens altérés	Manipulation des rythmes circadiens (par exemple, la privation de sommeil) peut avoir une efficacité antidépresseur [29]	Aucune compréhension moléculaire du lien entre perturbations du rythme circadien et dépression [30]
Altération du système endocannabinoïde endogène (anandamide et 2-arachidonoylglycérol -2-AG)	Rôle possible du système endocannabinoïde dans le traitement des émotions anormales, utile pour des troubles psychiatriques comme la dépression majeure [31,32]	Pas d'action dans une méta-analyse des cannabinoïdes dans la dépression des affections bipolaires [33] mais davantage sur l'anxiété [34]

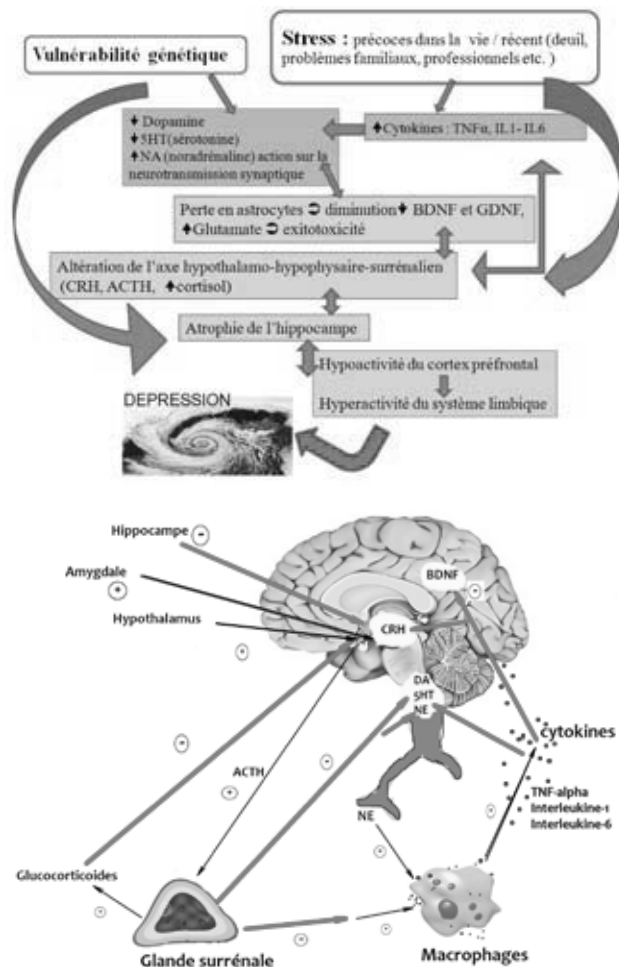


Figure 1. Etiopathogénie de la dépression. Le stress, la vulnérabilité génétique vont déclencher des processus moléculaires engendrant la dépression. Libération de glucocorticoïdes et de corticotrophine CRH (corticotropin-releasing hormone) et cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1, IL-6) interviennent dans la physiologie du stress [38]. Dans la dépression, la perturbation de la sérotonine (5-HT), la noradrénaline (NA) et la dopamine (DA) entrave la transmission les boucles de régulation en rétroaction (feedback) qui éteignent normalement la réponse au stress. L'hyperactivité sympathique contribue à l'activation immunitaire et la libération de cytokines inflammatoires. Les cytokines inflammatoires interfèrent davantage avec le système monoaminergique et la signalisation neurotrophique (BDNF et GDNF). Ils peuvent aussi diminuer la sensibilité du récepteur central au corticostéroïde, conduisant à la rupture de commande de la rétroaction.

L'acupuncture expérimentale

Les travaux de recherche expérimentale concernant les mécanismes d'action de l'acupuncture-moxibustion (*zhenjiu* 针灸) et de l'électroacupuncture (EA) sur la dépression ont essentiellement été menés sur des mo-

dèles d'animaux en état de stress [38,39]. Ainsi, les expériences sur animaux ont objectivé que l'acupuncture et l'EA agissent à tous les niveaux précédemment décrits.

Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et cytokines

Chez des modèles d'animaux mis en situation de stress (immobilisation, exposition à la chaleur, au froid, nage forcée etc.), il a été démontré de nombreuses fois que l'EA, ou l'acupuncture inhibe l'hypersecretion des hormones glucocorticoïdes (cortisol et corticostérone) [40-44], augmente l'IL-2 qui est généralement diminuée en cas de stress [39,45-47] et diminue l'IL-1 [48].

Système limbique et brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

Chez des rats soumis à un stress, l'EA du point ES36 (*zusanli*) restaure de manière statistiquement significative l'expression de l'ARNm du BDNF (brain-derived neurotrophic factor) au niveau de l'hippocampe [49], tout comme l'acupuncture sur 20VG, *yintang* et *neiguan* (6MC) entraîne un effet identique par régulation positive (up-regulation) dans le cortex préfrontal et l'hippocampe sur des modèles de rats dépressifs par stress [50]. De même, l'acupuncture augmente les neurones à NPY (neuropeptide Y) dans l'aire CA1 et le gyrus dentelé de l'hippocampe [51] et appliquée au point *shenmen* (7C) augmente le BDNF au niveau du cortex préfrontal [52]. Elle possède aussi une action sur l'amygdale en augmentant le nombre de cellules à NPY, permettant de réduire l'anxiété comportementale chez des rats devenus adultes [53] ou sur l'hypothalamus par action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien [54]. Une autre étude expérimentale a démontré un effet potentiel antidépresseur de l'EA (60/4Hz 30 mn) sur les points 20VB et *annian* dans un modèle de dépression chez le rat induit par stress chronique qui pourrait être médié par la régulation positive des cellules du gyrus dentelé [55]. L'EA montre donc essentiellement son activité antidépresseur ou anxiolytique par son action au niveau de l'hippocampe [44,56-62].

Molécules informationnelles (monoamine, noradrénaline, GABA, système glutamate, etc.)

Sur un modèle de rats en dépression, l'acupuncture augmente dans l'hypothalamus et l'hippocampe la noradrénaline (NA), la 5-hydroxytryptamine (5-HT - sérotonine) et la dopamine [63]. De même, dans la région C4 de l'hippocampe, l'EA (2 Hz) sur *sanyinjiao* (6RA) et *baihui* (20VG) augmente de manière statistiquement significative ($p < 0,05$) le 5-HT et l'acétyl-cholinestérase [64], comme l'acupuncture régule en augmentant la 5-HT au niveau du cortex préfrontal [56]. L'EA mais aussi la moxibustion et l'acupuncture agiront aussi en stimulant les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques chez des modèles de rats stressés [65], réduit l'adrénaline et la noradrénaline sur des modèles de rat en stress d'immobilisation [66], augmente la dopamine au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe et diminue la corticostérone [67].

L'EA ou l'acupuncture vont permettre aussi d'activer les récepteurs GABAergiques A et B en régulant négativement les neurones glutaminergiques de l'hippocampe [68-70].

Rythmes circadiens

L'EA à une fréquence de 2 Hz appliquée sur *baihui* (20VG) et *yintang* permet d'améliorer le rythme circadien de la température et celui de la concentration en mélatonine et d'améliorer de ce fait une dépression induite par le stress chez le rat [71].

Les études cliniques

En 2007, un essai clinique quasi randomisé à deux bras ayant inclus des femmes enceintes entre 15 et 30 SA (semaines d'aménorrhée) dans un groupe acupuncture ($n=28$) et un groupe témoin sans acupuncture ($n=23$) a étudié les troubles de l'humeur : état dépressif, anxiété, irritabilité. Le critère d'évaluation : échelle EVA (0 à 10). Les points utilisés : 7C (*shenmen*), 6MC (*neiguan*), 9P (*taiyuan*), 36E, 3F (*taichong*), *yintang*, 20VG, 17VC (*shanzhong*) avec recherche du *deqi*. Douze sessions de 25mn une fois par semaine avec possibilité dans les deux groupes d'utiliser de la phytothérapie : *passiflora edulis* et *hypericum perforatum*. Aucun effet indésira-

ble n'a été retrouvé. On observe une amélioration de la détresse émotionnelle diminuée de 60% à l'EVA chez 15/25 des patientes dans le groupe d'étude versus le groupe témoin (26%) ; 5/19 ($p = 0,013$) [72]. Malheureusement, les limites et biais sont nombreux : critères de jugement non valables (pas d'utilisation des échelles reconnues comme le HDRS ou le BDI ; pas de groupe placebo ni de mise en insu du fait qu'il s'agit d'un essai pragmatique ; faible puissance du fait d'une population étudiée peu nombreuse et d'un score Jadad évalué à 0. La méta-analyse Cochrane de Dennis et Dowswell conclut d'ailleurs en 2013 que les preuves ne sont pas suffisamment concluantes pour permettre de recommander l'acupuncture dans le traitement de la dépression prénatale. Pourtant, par rapport au début du traitement, elle montre néanmoins que l'acupuncture spécifique a une réduction de 50% du score HDRS versus acupuncture non spécifique (RR= 1,68 ; IC 95% 1,06 à 2,66) [73].

Cette méta-analyse a pris en compte deux essais comparatifs (ou contrôlés) randomisés (ECR), ceux de Manber en 2004 et 2010. Une autre revue systématique aussi de 2013 et analysant les deux mêmes ECR conclut par contre qu'il existe des preuves de haut niveau pour soutenir l'utilisation de l'acupuncture dans les états dépressifs majeurs durant la grossesse [74].

L'ECR de Manber en 2004 ($n=61$) a inclus des femmes entre 11 et 28SA avec un HDRS17 ≥ 14 . Huit semaines de traitement en douze sessions. Trois groupes : acupuncture ($n=20$), acu non spécifique ($n=21$) et massages ($n=20$). Les points ont été choisis individuellement selon les principes de la médecine chinoise. Des points ont été interdits : 4F, 1 et 6RP, 21VB, 60 et 67V, 3 et 4RM, 5 et 6RM, 36ES et 45ES, 23V et 32V, 4R et 44VB, 12RM en fin de grossesse.

Les critères de jugement sont l'HDRS17 et le BDI (échelle Beck). On observe 69% d'efficacité de l'acupuncture spécifique avec amélioration significative de l'HDRS et BDI ($p < 0,0001$). Ce pourcentage est équivalent à celui du traitement allopathique (50-70%). Les massages et l'acupuncture placebo offrent un taux respectif d'amélioration de 32% et 47%. Pas de différence

significative néanmoins entre les deux groupes acupuncture ($p=0,115$) [75]. Cette étude est de qualité méthodologique moyenne car le score de Jadad peut être estimé à 3. Il y a bien randomisation, mais non décrite ; l'insu-patient non prouvé par un questionnaire ; il y a un insu-évaluateur et une analyse en intention de traiter. Mais on peut objectiver des limites comme la faible puissance avec une population ($n=61$) trop homogène.

L'objectif du second ECR ($n=152$) en double aveugle de Manber en 2010 a été d'estimer l'efficacité de l'acupuncture dans la dépression pendant la grossesse. Cent-cinquante femmes enceintes (12 à 30SA) qui avaient des critères de trouble dépressif majeur ($HDRS>14$) selon le DSM IV-TR ont été randomisées en trois groupes. Le premier groupe ($n=52$) a bénéficié d'acupuncture spécifique individualisée de la dépression. Le deuxième groupe : acupuncture contrôle non spécifique ($n=49$) ; troisième groupe ($n=49$) : massages. Le traitement a duré huit semaines (douze séances de vingt-cinq minutes, à raison de deux séances par semaine les quatre premières semaines, puis une par semaine les quatre dernières semaines). Le critère principal : HDRS, calculé par des évaluateurs en aveugle, au départ, puis à quatre et huit semaines de traitement. On observe une diminution statistiquement significative ($p<0,05$) de la gravité des symptômes chez les femmes qui ont bénéficié de l'acupuncture spécifique versus les deux autres groupes combinés ou le groupe acupuncture non spécifique seul (figure 2). En conclusion, ce protocole

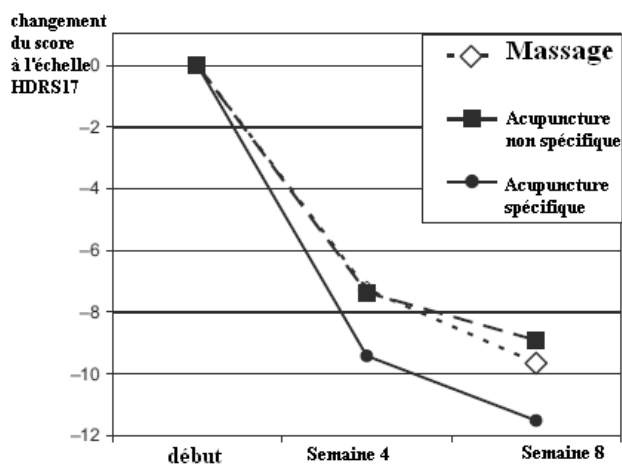


Figure 2. Changement du score (HDRS) de la sévérité de la dépression dans les trois groupes, d'après [75].

d'acupuncture spécifique a montré son efficacité avec un pourcentage de réponse comparable à celui observé dans les traitements de la dépression standard de durée similaire. Les auteurs déclaraient que l'acupuncture pourrait être une option thérapeutique valide dans la dépression durant la grossesse. Cet ECR est d'excellente qualité méthodologique (Jadad = 5) [76].

Conclusion

A la lumière de ce cas clinique, des études expérimentales et de ces ECR, on peut donc considérer que l'acupuncture est une alternative séduisante aux traitements classiques. Sans effets secondaires, sans effets iatrogènes autant sur la maman que sur l'enfant alors que l'on connaît les effets indésirables associés au traitement pharmacologique des états dépressifs sur les fœtus à échéance [77]. Il ne serait pas déraisonnable d'utiliser l'acupuncture en tant que monothérapie dans les dépressions des femmes enceintes. Cela pourrait être une alternative raisonnable aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou de la psychothérapie. Néanmoins, il est nécessaire de réaliser de nouveaux ECR de grande puissance et grande qualité méthodologique et même de réaliser des ECR entre acupuncture et ISRS si l'éthique le permet, ceci afin de déterminer si l'acupuncture peut être considérée comme un traitement de première ligne chez les femmes enceintes. En conclusion et compte tenu de tous ces éléments, l'utilisation de l'acupuncture dans les états dépressifs chez la femme enceinte peut être proposée avec un grade B de présomption scientifique de niveau 2 de preuves selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé française (HAS) [78].



Dr Jean-Marc Stéphan
 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

✉ jm.stephan@acupuncture-medicale.org

Conflit d'intérêts : aucun

Références

- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
- Stéphan JM. DIU d'Acupuncture Obstétricale : tableaux d'une exposition. Canal carpien, prise en charge de la montée laiteuse, variétés occipito-postérieures et travail. *Acupuncture & Moxibustion*. 2013;12(3):240-245.
- Fossati P. La neuroplasticité sous-corticale : impact thérapeutique potentiel dans la dépression ? *Encephale*. 2006;32(Pt 2):S40-3.
- Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*. 2010;9(3):155-61.
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.
- Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, Griem A, Kovacs M, Ott J, Merikangas KR. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(23):2462-71.
- Nemeroff CB. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry*. 1996;1(4):336-42.
- Holsboer F, Ising M. Central CRH system in depression and anxiety—evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*. 2008;583(2-3):350-7.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46-56.
- Schatzberg AF, Lindley S. Glucocorticoid antagonists in neuropsychiatric [corrected] disorders. *Eur J Pharmacol*. 2008;583:358-364.
- Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008;358(1):55-68.
- Neumeister A, Nugent AC, Waldeck T, Geraci M, Schwarz M, Bonne O, Bain EE, Luckenbaugh DA, Herscovitch P, Charney DS, Drevets WC. Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Aug;61(8):765-73.
- Nutt DJ. The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 6:3-8.
- Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2004 Mar;161(3):564-6.
- Fava M, Thase ME, DeBattista C. A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):85-93.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005;45(5):651-60.
- Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*. 2008;29:683-695.
- Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1516-8.
- Cole J, Toga AW, Hojatkashani C, Thompson P, Costafreda SG, Cleare AJ, Williams SC, Bullmore ET, Scott JL, Mitterschiffthaler MT, Walsh ND, Donaldson C, Mirza M, Marquand A, Nosarti C, McGuffin P, Fu CH. Subregional hippocampal deformations in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2010;126(1-2):272-7.
- Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*. 2007;10(9):1089-93.
- Townsend JD, Eberhart NK, Bookheimer SY, Eisenberger NI, Folland-Ross LC, Cook IA, Sugar CA, Altshuler LL. fMRI activation in the amygdala and the orbitofrontal cortex in unmedicated subjects with major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2010;183(3):209-17.
- Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:193-200.
- Birkenhäger TK, Moleman P, Nolen WA. Benzodiazepines for depression? A review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10(3):181-95.
- Hasler G, Neumeister A, van der Veen JW, Tumonis T, Bain EE, Shen J, Drevets WC, Charney DS. Normal prefrontal gamma-aminobutyric acid levels in remitted depressed subjects determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry*. 2005;58(12):969-73.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856-64.
- Kendell SF, Krystal JH, Sanacora G. GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert Opin Ther Targets*. 2005;9:153-168.
- Deschwenden A, Hasler G. Presented at the 22nd European College of Neuropsychopharmacology Meeting. Istanbul: 2009. May, Metabotropic glutamate receptor 5: role in depression?
- Boivin DB, Czeisler CA, Dijk DJ. Complex interaction of the sleep-wake cycle and circadian phase modulates mood in healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:145-152
- Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23(7):571-85.
- Bosson MG, van Hell HH, Jager G, Kahn RS, Ramsey NF, Jansma JM. The endocannabinoid system and emotional pro-

- cessing: a pharmacological fMRI study with $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(12):1687-97.
32. Jenniches I, Ternes S, Albayram O, Otte DM, Bach K, Bindila L, Michel K, Lutz B, Bilkei-Gorzo A, Zimmer A. Anxiety, Stress, and Fear Response in Mice with Reduced Endocannabinoid Levels. *Biol Psychiatry.* 2015 Apr 14. pii:S0006-3223(15)00314-5.
 33. Ashton CH, Moore PB, Gallagher P, Young AH. Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. *J Psychopharmacol.* 2005 May;19(3):293-300.
 34. Moreira FA, Wotjak CT. Cannabinoids and anxiety. *Curr Top Behav Neurosci.* 2010;2:429-50.
 35. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract.* 2007;61(12):2030-40.
 36. Hélène Ollat, Sylvain Pirot . Physiopathologie de la dépression – Un trouble de la neuroplasticité ? (I) *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* 2003 ; 20 : 15-26
 37. Palazidou E. The neurobiology of depression. *Br Med Bull.* 2012;101:127-45.
 38. Stéphan JM. Acupuncture expérimentale, stress, axe neuroendocrinien et système limbique. *Acupuncture & Moxibustion.* 2005;4(4):340-349.
 39. Stéphan JM. Acupuncture expérimentale, stress et molécules informationnelles. *Acupuncture & Moxibustion.* 2006;5(2):162-170.
 40. Liao YY, Seto K, Saito H, Fujita M, Kawakami M. Effects of acupuncture on adrenocortical hormone production. (II) Effect of acupuncture on the response of adrenocortical hormone production to stress. *Am J Chin Med* 1980;8(1-2):160-6.
 41. Guimaraes CM, Pinge MC, Yamamura Y, Mello LE. Effects of acupuncture on behavioral, cardiovascular and hormonal responses in restraint-stressed Wistar rats. *Braz J Med Biol Res* 1997;30(12):1445-50.
 42. Cui H, Xiahong L, Xuewu L et Al. [Effects of puncturing the acupoints of baihui and sanyinjiao by electric needles on the HPA axis in the rat chronic stress-induced depression model]. *Journal of Beijing University of traditional chinese medicine* 2001;24(3):74.
 43. You W, Shi YJ, Han YJ, Jia BH, Tu Y. [Effect of electroacupuncture of «Baihui» (GV 20)-»Yintang» (EX-HN 3) on the expression of glucocorticoid and glucocorticoid receptor mRNA of the chronic stress model rats]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2010;35(4):261-6.
 44. Zhu LT, Tian ZZ. [Effect of electroacupuncture intervention on expression of corticotropin-releasing factor protein in hypothalamus and hippocampus of traumatized rats]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2013 Oct;38(5):369-74.
 45. Cheng XD, Wu GC, He QZ, Cao XD. Effect of continued electroacupuncture on induction of interleukin-2 production of spleen lymphocytes from the injured rats. *Acupunct Electrother Res* 1997;22(1):1-8.
 46. Du LN, Jiang JW, Wu GC, Cao XD. Naloxone and electroacupuncture (EA) improve the immune function of traumatized rats. *Sheng Li Xue Bao* 1998;50(6):636-42.
 47. Hong Y, Lirong Y, Huifang M et Al. [Effects of acupuncture on the cellular immune function of the rat under stress state]. *Acupuncture Research* 2002;27(3):211
 48. Zhao H, Du LN, Jiang JW, Wu GC, Cao XD. Neuroimmunological regulation of electroacupuncture (EA) on the traumatic rats. *Acupunct Electrother Res* 2002;27(1):15-27.
 49. Yun SJ, Park HJ, Yeom MJ, Hahm DH, Lee HJ, Lee EH. Effect of electroacupuncture on the stress-induced changes in brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2002;318(2):85-8.
 50. Liang J, Lu J, Cui SF, Wang JR, Tu Y. [Effect of acupuncture on expression of brain-derived neurotrophic factor gene and protein in frontal cortex and hippocampus of depression rats]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2012;37(1):20-4.
 51. Lim S, Ryu YH, Kim ST, Hong MS, Park HJ. Acupuncture increases neuropeptide Y expression in hippocampus of maternally-separated rats. *Neurosci Lett* 2003;343(1):49-52.
 52. Park H, Yoo D, Kwon S, Yoo TW, Park HJ, Hahm DH, Lee H, Kim ST. Acupuncture stimulation at HT7 alleviates depression-induced behavioral changes via regulation of the serotonin system in the prefrontal cortex of maternally-separated rat pups. *J Physiol Sci.* 2012;62(4):351-7.
 53. Park HJ, Chae Y, Jang J, Shim I, Lee H, Lim S. The effect of acupuncture on anxiety and neuropeptide Y expression in the basolateral amygdala of maternally separated rats. *Neurosci Lett* 2005;377(3):179-84.
 54. Lee B, Shim I, Lee HJ, Yang Y, Hahm DH. Effects of acupuncture on chronic corticosterone-induced depression-like behavior and expression of neuropeptide Y in the rats. *Neurosci Lett.* 2009;453(3):151-6.
 55. Liu Q, Yu J, Mi WL, Mao-Ying QL, Yang R, Wang YQ, Wu GC. Electroacupuncture attenuates the decrease of hippocampal progenitor cell proliferation in the adult rats exposed to chronic unpredictable stress. *Life Sci.* 2007 Nov 10;81(21-22):1489-95.
 56. Han YJ, Li WX, Jia BH, Shi YJ, Tu Y. [Effect of electroacupuncture on hippocampal NO-cGMP signaling pathway in depression rats]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2009;34(4):236-41.
 57. Bao WY, Jiao S, Lu J, Tu Y, Song YZ, Wu Q, A YG. [Effect of electroacupuncture intervention on learning-memory ability and injured hippocampal neurons in depression rats]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2014;39(2):136-41.
 58. Yang L, Yue N, Zhu X, Han Q, Liu Q, Yu J, Wu G. Electroacupuncture upregulates ERK signaling pathways and promotes adult hippocampal neural progenitors proliferation in a rat model of depression. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:288.
 59. Hou LQ, Liu S, Xiong KR. [Effects of electroacupuncture on hippocampal nNOS expression in rats of post-traumatic stress disorder model]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2013;33(7):632-6.
 60. Xu S, Li S, Shen X, Meng X, Lao L. Effects of electroacupuncture on depression in a rat model. *Acupunct Electrother Res.* 2011;36(3-4):259-73.

61. Liu Q, Li B, Zhu HY, Wang YQ, Yu J, Wu GC. Glia atrophy in the hippocampus of chronic unpredictable stress-induced depression model rats is reversed by electroacupuncture treatment. *J Affect Disord.* 2011;128(3):309-13.
62. Jiang LH, Wang LL. [Gene chips-aided analysis on the profiles of hippocampal whole-genome expression in depression rats following electroacupuncture treatment]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2010;35(2):83-9.
63. Xu SF, Zhuang LX, Tang CZ, Yang JJ. [Effects of acupuncture and embedding thread on central monoamine neurotransmitters in the depression model rat]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2007;27(6):435-7.
64. Zhu Y, Liu QY, Zhuo LS. [Influence of electroacupuncture of «Baihui» (GV 20) and «Sanyinjiao» (SP 6) on hippocampal 5-HT and AChE immuno-activity in chronic depression rats]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2009;34(1):16-20.
65. Yano T, Kato B, Fukuda F, Shinbara H, Yoshimoto K, Ozaki A, Kuriyama K. Alterations in the function of cerebral dopaminergic and serotonergic systems following electroacupuncture and moxibustion applications: possible correlates with their antistress and psychosomatic actions. *Neurochem Res.* 2004;29(1):283-93.
66. Yang CH, Lee BB, Jung HS, Shim I, Roh PU, Golden GT. Effect of electroacupuncture on response to immobilization stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;72(4):847-55.
67. Kwon S, Kim D, Park H, Yoo D, Park HJ, Hahm DH, Lee H, Kim ST. Prefrontal-limbic change in dopamine turnover by acupuncture in maternally separated rat pups. *Neurochem Res.* 2012;37(10):2092-8.
68. Iwa M, Nakade Y, Pappas TN, Takahashi T. Electroacupuncture improves restraint stress-induced delay of gastric emptying via central glutaminergic pathways in conscious rats. *Neurosci Lett.* 2006;399(1-2):6-10.
69. Yu LL, Liu RP, Gao XY, Liu K, Li L, Ben H, Rong PJ. [Development of studies on neurochemical mechanism of acupuncture underlying improvement of depression]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2011;36(5):383-7.
70. Hu L, Liang J, Jin SY, Han YJ, Lu J, Tu Y. [Progress of researches on mechanisms of acupuncture underlying improvement of depression in the past five years]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2013;38(3):253-8.
71. Yao HJ, Song HT, Mo YP, Zhang TT, Han XB, Li ZG. [Effects of electroacupuncture on circadian rhythm of temperature and melatonin in depression rats model induced by chronic stress]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2014;34(7):685-9.
72. Bosco Guerreiro da Silva J. Acupuncture for mild to moderate emotional complaints in pregnancy—a prospective, quasi-randomised, controlled study. *Acupunct Med.* 2007;25(3):65-71.
73. Dennis CL, Dowswell T. Interventions (other than pharmacological, psychosocial or psychological) for treating antenatal depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD006795. doi: 10.1002/14651858.CD006795.pub3.
74. Sniezek DP, Siddiqui IJ. Acupuncture for Treating Anxiety and Depression in Women: A Clinical Systematic Review. *Medical Acupuncture.* 2013;25(3):164-172.
75. Manber R, Schnyer RN, Allen JJ, Rush AJ, Blasey CM. Acupuncture: a promising treatment for depression during pregnancy. *J Affect Disord.* 2004;83(1):89-95.
76. Manber R, Schnyer RN, Lyell D, Chambers AS, Caughey AB, Druzin M, Carlyle E, Celio C, Gress JL, Huang MI, Kalista T, Martin-Okada R, Allen JJ. Acupuncture for depression during pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):511-20.
77. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). [cité le 30 mai 2015]. Available from URL : <http://www.lecrat.org/sommaireFR.php3>
78. HAS. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - État des lieux. 2013. [cité le 04/12/2014]. Available from URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf.