

Jean-Marc Stéphan

Mécanismes neurophysiologiques de l'électroacupuncture dans les algies

Résumé : Dès la fin des années 1970, les mécanismes neurophysiologiques de l'électroacupuncture dans les algies commencent à être dévoilés. Les peptides opioïdes endogènes (endorphines, enképhalines, dynorphines, endomorphines) et leurs récepteurs μ , κ , δ , le système anti-opioïde (nociceptine, CCK-8...), le glutamate et ses récepteurs ionotropiques AMPA, KA, NMDA et enfin le système inhibiteur descendant faisant intervenir sérotonine et catécholamines sont les différents mécanismes que l'électroacupuncture active en fonction de la fréquence électrique. Par l'exploration expérimentale chez l'animal, mais aussi chez l'homme par les techniques d'imagerie (IRM fonctionnelle, tomographie par émission de positons), on sait maintenant que les aires cérébrales activées correspondent à celles impliquées dans la douleur (par activation ou inactivation) : systèmes hypothalamique, limbique et paralimbique, mais aussi tronc cérébral et corne dorsale de la moelle épinière. **Mots-clés :** électroacupuncture - endorphine - dynorphine— anti-opioïdes - CCK-8 - système inhibiteur descendant - IRMf - TEP - système limbique.

Summary: In the late 1970's, the neurophysiological mechanisms of electroacupuncture pain in the beginning to be unveiled. The endogenous opioid peptides (endorphins, enkephalins, dynorphins, endomorphins) and theirs μ , κ , δ , receptors, antiopioids system (nociceptin, CCK-8...), glutamate and his ionotropics AMPA, KA, NMDA receptors then finally the descending inhibitory system involving serotonin and catecholamins are the different mechanisms that electroacupuncture active as a function of frequency electric. By exploring experimental animals, but in humans through imaging techniques (functional MRI, positron emission tomography), we now know that the brain areas activated correspond to those involved in pain (activation or inactivation): hypothalamic and limbic systems, but also brain stem and dorsal horn of the spinal cord. **Keywords:** electroacupuncture - endorphin - dynorphin - antiopioid - descending inhibitory system - CCK-8 - fMRI - PET.

Les molécules informationnelles, substances chimiques produites par une cellule vivante pour transmettre un signal à une autre cellule qui le reçoit à son tour par un récepteur spécifique, sont à la base de l'Acupuncture. De nombreuses molécules sont issues des voies de la mécano-transduction ou de la transduction [1,2] et certaines d'entre-elles interviennent dans l'obtention des effets de l'acupuncture et/ou de l'électroacupuncture (EA). La démonstration de récepteurs spécifiques aux alcaloïdes au niveau cérébral a permis de découvrir des ligands naturels endogènes, les opioïdes actifs à structure peptidique (neuropeptides) qui jouent le rôle de médiateurs ou de neuromodulateurs. Le glutamate, un autre neurotransmetteur excitant majeur et ses récepteurs ionotropiques NMDA, AMPA et kainate (KA) interviennent aussi dans la modulation des algies par électroacupuncture ainsi que le système inhibiteur descendant sérotoninergique et noradrénergique. Grâce à l'imagerie cérébrale, il est possible d'observer les différentes cibles du système nerveux central intervenant dans l'électroacupuncture.

Rappels neurophysiologiques de la douleur

Les stimulations nociceptives activent les terminaisons libres des nocicepteurs C ou A δ . La physiologie de la douleur aiguë puis chronique a beaucoup profité des progrès de la biologie moléculaire qui a permis de découvrir une « soupe » inflammatoire complexe périphérique : ATP et récepteur purinergique P2X₃, récepteur vanilloïde sensible à la chaleur, bradykinine, substance P et CGRP (calcitonin gene-related peptide), nerve growth factor etc. Les acides aminés excitateurs comme le glutamate, sérotonine, peptides opioïdes etc.. vont moduler la transmission de cette douleur de la première synapse à l'arrivée des fibres périphériques dans la moelle. Puis un relais s'effectuera vers des cibles supraspinales : bulbe, mésencéphale, thalamus, système limbique et cortex. Le caractère douloureux dépendra d'une balance entre des influx excitateurs et inhibiteurs comme le système inhibiteur descendant issu du tronc cérébral. Nous allons découvrir les principales molécules agissantes de l'électroacupuncture.

Les peptides opioïdes endogènes

Localisation de la synthèse des neuropeptides

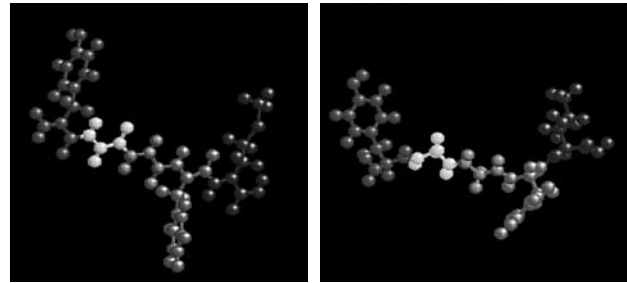
Ces endorphines sont synthétisées à deux niveaux :

- dans le système nerveux central (SNC) : corne dorsale de la moelle épinière, substance réticulée (noyaux du raphé médian et para-médian et les noyaux gigantocellulaires), les ganglions de la base (noyau caudé, putamen, noyau sous-thalamique, pars lateralis, pallidum), mésencéphale (substance grise périaqueducule, noyau inter-pédunculaire, noyau parabrachial, noyau du faisceau solitaire, substance noire), amygdale, hippocampe, diencephale (hypothalamus, lobe antérieur de l'hypophyse, thalamus), cervelet ; cortex cérébral (sauf occipital) ;
- dans le système nerveux périphérique : neurones du ganglion mésentérique, neurones intrinsèques ou cellules endocrines de l'intestin, pancréas, cœur, poumons, médullo-surrénales et les organes de la reproduction.

Les différents opioïdes et leurs récepteurs

Trois familles de neuropeptides se distinguent par leur précurseur protéique spécifique dont elles sont issues par protéolyse : la proopiomélanocortine (POMC), la préproenképhaline (PPE) et la préprodynorphine (PPD). Les endorphines résultantes de la protéolyse de ces précurseurs protéiques ont la même séquence amino-terminale identique Tyr-Gly-Gly-Phe-Met (Met-enképhaline) ou Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu (Leu-enképhaline) (figure 1). La protéolyse de la POMC produit entre autres neuropeptides, l'hormone adénocorticotrope (ACTH), l'alpha MSH, la β -lipotrophine, les bêta endorphines. La PPE engendre les Met-enképhalines et peptides voisins ; la PPD les dynorphines et les néoendorphines. On a isolé plus de 20 peptides issus de ces trois familles avec une exception, les endomorphines 1 et 2 qui ne possèdent pas la séquence pentapeptique, mais quatre acides aminés [3]. Leur rôle comme neurotransmetteur ou neuromodulateur est très probable mais incomplètement élucidé.

Plusieurs récepteurs opioïdes ont, eux aussi, été identifiés et différenciés.



la Met-enképhaline.

La Leu-enképhaline.

Figure 1. Structure des enképhalines.

Dans le SNC, trois classes principales sont distinguées : μ (μ /OP3/MOR) avec les sous types μ 1, μ 2, κ (κ /OP2/KOR) avec les sous-types κ 1, κ 2, κ 3, δ (δ /OP1/DOR). Certaines observations suggèrent l'existence d'autres types de récepteurs : epsilon (ϵ), zêta (ζ) et lambda (λ). Une substance opioïde donnée peut interagir avec les trois récepteurs différents et se comporter, pour l'un, comme un agoniste, pour l'autre, comme un agoniste partiel ou même comme un antagoniste. Pour cette raison, il peut exister des différences d'effets entre les opioïdes. Les morphiniques agissent par l'activation d'une protéine G couplée aux récepteurs μ , κ , δ par le mécanisme de transduction [4].

Les enképhalines par exemple, activent divers types de récepteurs du SNC, parmi lesquels les récepteurs μ (μ), μ 1, μ 2, et κ 1, κ 2, κ 3, sont les mieux décrits. L'activation des récepteurs μ , appelés aussi OP3 (Opioid receptor) engendre les effets morphiniques des endorphines et entraîne analgésie, dépression respiratoire, constipation, dépendance, myosis, hypothermie. Le récepteur δ est plus spécifique des enképhalines qui sont co-sécrétées avec les catécholamines par la médullosurrénale entraînant l'euphorie et l'analgésie également. L'activation des récepteurs κ qui présentent une affinité particulière pour les dynorphines, provoque analgésie, sédation, myosis. L'analgésie par les morphiniques peut provenir de l'activation des récepteurs μ et κ et la dépendance par l'activation des récepteurs μ (voir tableau résumé I).

Le système anti-opioïde

Le SNC synthétise et libère des molécules, que l'on peut qualifier d'anti-opioïdes qui sont libérées à la suite

Tableau I : Classification des opioïdes et effets de leurs différents récepteurs.

Classe	Récepteurs	Effets pharmacologiques	Localisation de la synthèse
Endorphines (α, β, γ endorphines)	récepteur μ	$\mu 1$: effet analgésique $\mu 2$: dépression respiratoire, bradycardie, myosis, constipation effet émétique	hypothalamus, hypophyse, hippocampe striatum, noyau caudé, putamen, néocortex, thalamus, noyau accumbens, amygdale corne dorsale moelle épinière, substance grise périaqueducule, noyaux du raphé. cortex olfactif intestin grêle ; placenta ; plasma
Enképhalines (Met et Leu-Enképhaline)	récepteur δ	analgésique, euphorique, convulsif dépressif respiratoire	système limbique, amygdales, striatum, noyau accumbens thalamus, corne dorsale moelle épinière tube digestif, système nerveux autonome surrénales
Dynorphines (α, β dynorphines et A et B Néoendorphines)	récepteur κ	analgésique, endocriniens, sédatif dysphorique, myosis	hypothalamus, hypophyse corne dorsale moelle épinière tube digestif
Endomorphines 1 et 2	récepteurs μ	analgésique	moelle épinière (corne dorsale), SNC

de la prise de toute substance capable de stimuler les récepteurs des opioïdes. Il s'agit des réseaux neuronaux capables de s'opposer aux actions des opioïdes et qui peuvent expliquer en partie la tolérance et la dépendance. Récemment un nouveau type de récepteur a été ainsi identifié et appelé récepteur-orphelin aux opiacés, ORL1 (opioid receptor-like / OP4) dont l'agoniste est la nociceptine. Les principales molécules anti-opioïdes sont la cholécystokinine-8 (CCK-8), la neuropeptide FF (NPFF), la melanocyte inhibiting factor (MIF) et la nociceptine appelée auparavant orphanine FQ, protéine neuropeptide de 17 acides aminés ayant des similarités avec la dynorphine A (voir tableau II).

Systeme inhibiteur descendant supraspinal

Il existe deux types de contrôle inhibiteurs descendants.

Contrôle descendant issu du tronc cérébral et déclenché par des stimulations cérébrales

La stimulation chez l'animal du raphé, du bulbe (région bulbaire rostro-ventrale comprenant le noyau raphé magnus, le noyau giganto-cellulaire, le noyau réticulé latéral du tractus solitaire), du pont et du mésencéphale (substance grise périaqueducule) entraîne une analgésie par blocage des entrées nociceptives dans

le système nerveux central. Les neurones du raphé sont sérotoninergiques et se projettent dans la partie dorsale du faisceau latéral de la moelle (funiculus dorsal), mais sont aussi interconnectés au locus coeruleus, structure noradrénergique. Il y a donc aussi une implication d'un contingent de fibres noradrénergiques mais aussi des substances opioïdes

Contrôle inhibiteur descendant déclenché par des stimulations nociceptives (CIDN)

Ce contrôle est déclenché par stimulation nociceptive (CIDN) périphérique. La structure impliquée est la rétículo bulbaire. Les neuromédiateurs sont endorphiniques et sérotoninergiques.

Le glutamate et ses principaux récepteurs

Le glutamate

Il 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. Cependant, si la régulation de cette transmission synaptique est altérée et l'activation des récepteurs prolongée, il peut y avoir maintien d'une dépolarisation accrue conduisant à la mort cellulaire. On a montré que l'injection par voie systémique de glutamate ou

Tableau II : Classification des anti-opioïdes et effets de leurs différents récepteurs.

Classe	Récepteurs	Effets pharmacologiques	Localisation de la synthèse
nociceptine ou orphanine FQ	ORL1	Pronociceptif et antiopioïde au niveau supraspinal Analgésique / antinociceptive au niveau spinal anxiolytique	Régions limbiques
cholécystokinine-8 (CCK-8)	Récepteurs CCK-A (système digestif) Récepteurs CCK-B (SNC)	Anorexigène Pronociceptif Anti-amnésiant Modulateur anxiété	Tube digestif Système nerveux central
neuropeptide FF (NPFF)	très faible affinité pour les récepteurs μ , δ et κ	Pronociceptif	Système nerveux central
melanocyte inhibiting factor (MIF)	Agonistes partiels des récepteurs de type μ	Pronociceptif	Système nerveux central

d'autres acides aminés excitateurs (AAE) à des animaux immatures entraînant des dégénérescences dans des aires du cerveau qui ne sont pas protégées par la barrière hémato-encéphalique. Depuis, de nombreuses études ont mis en évidence la toxicité des AAE, ou excitotoxicité. Le glutamate en trop grande concentration a été ainsi mis en cause dans l'étiologie de nombreuses pathologies du système nerveux central : lésions traumatiques du SNC, maladies neurodégénératives aiguës, maladies neurodégénératives inflammatoires (scléroses multiples), maladies neurodégénératives chroniques (Alzheimer, Chorée de Huntington, SLA).

Les récepteurs ionotropiques du glutamate

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 α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionate (AMPA). Ces trois récepteurs sont des récepteurs ionotropiques capables de transmettre instantanément un message au neurone cible par modification du potentiel de la membrane post-synaptique en quelques millièmes de secondes.

On a mis en évidence deux familles de récepteurs, respectivement AMPA et kainate (KA) à la fin des années 1970. Les sous-unités AMPA et kainate peuvent être colocalisées au sein d'un même neurone mais ne peuvent s'assembler entre-elles. Les différentes sous-unités des récepteurs AMPA/KA sont abondamment exprimées dans l'ensemble du SNC. Les récepteurs

NMDA sont quant à eux mis en jeu dans de nombreux mécanismes physiologiques comme la différenciation neuronale et la formation des connections synaptiques au cours du développement. Chez l'adulte, le récepteur NMDA est impliqué dans l'apprentissage et la mémoire à court terme. Les récepteurs au NMDA jouent aussi un rôle important dans différents processus physiologiques en augmentant la transmission du processus douloureux. La kétamine est un antagoniste des récepteurs au NMDA et son injection produit une analgésie puissante.

Neurophysiologie de l'action de l'électroacupuncture

Electroacupuncture analgésique expérimentale

Découverte des opioïdes

Le premier travail expérimental sur l'analgésie acupuncture fut réalisé dans les années 1970 chez 60 étudiants en médecine volontaires [5]. La douleur fut induite par ionophorèse potassique à travers la peau. Le seuil à la douleur fut mesuré après insertion et manipulation pendant 50 minutes des aiguilles d'acupuncture au GI4 et ES36. Dans le groupe contrôle, 10 mg de morphine en intra-musculaire augmente le seuil de douleur en moyenne de 80 à 90 %. Dans le groupe acupuncture, on observa de façon identique une augmentation graduelle du seuil à la douleur avec un pic au bout de 20 à 40 minutes après l'insertion de l'aiguille. En cas

d'injection de procaine, anesthésique local, l'effet de l'acupuncture est annulé, ce qui suggère que l'effet nécessitait des récepteurs sensoriels intacts.

En 1974, la même équipe présupposant le rôle humoral de neurotransmetteurs, montre que l'analgésie induite par acupuncture peut être transmise d'un lapin à un autre par transfusion du liquide céphalo-rachidien (LCR) [6]. Tous ces travaux sont conduits un peu avant la découverte des endorphines.

Lorsque les premières endorphines sont découvertes en 1975, nombreux sont ceux qui font l'hypothèse que ces substances sont les médiateurs responsables des effets de l'analgésie acupunctureale.

En 1976, Pomeranz et coll. [7] montrent chez la souris que la naloxone bloque l'effet analgésique de l'acupuncture, ce qui implique le rôle des endorphines. Chez l'homme, Sjolund et coll. [8] en 1977 démontrent que l'induction de l'analgésie par EA pendant 30 mn s'accompagne d'une augmentation dans le LCR du niveau de bêta-endorphines issues de la région hypothalamique et confirment que l'administration d'un antagoniste opiacé, la naloxone inhibe totalement l'analgésie. Mayer et coll. rapportent aussi que l'analgésie par acupuncture est réversible 5 mn après l'injection de la naloxone [9]. Clement-Jones et coll. en 1980 objectivent chez 10 volontaires présentant des douleurs chroniques une élévation dans le LCR du taux des bêta-endorphines après 30 mn d'EA à basse fréquence (2-3 Hz) alors que le niveau de la met-enképhaline n'est pas augmenté. Cependant, ils supposaient déjà que différents mécanismes étaient impliqués, fonction de la fréquence de stimulation [10].

En 1992, Chen et Han montrent que l'analgésie produite par l'EA est régulée par trois types de récepteurs opioïdes [11,12]. Ainsi, l'EA à 2 Hz active les récepteurs μ et δ ; celle à 100 Hz, les récepteurs κ . Mais mieux, l'EA à 15 Hz produit une activation des trois sortes de récepteurs chez le rat [13].

Chez le rat anesthésié, la stimulation électrique à basse fréquence (4 Hz) de *zusanli* (ES36) entraîne une expression de *c-fos* dans le lobe antérieur de la glande hypophysaire, aussi bien qu'au niveau des noyaux hy-

pothalamiques arqués et autres voisins [14]. Les mêmes auteurs ont montré dans une autre étude chez les rats anesthésiés au pentobarbital et subissant une stimulation nociceptive thermique que l'EA (4 Hz sur *zusanli*) entraînait une augmentation de la localisation de l'expression de *c-fos* dans le noyau hypothalamique médio-basal et arqué, et dans le noyau paraventriculaire hypothalamique. On retrouvait aussi une élévation de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et des bêta endorphines plasmatiques. Cela suggère que l'axe hypothalamo hypophyso surrénalien est donc activé lors de l'action de l'électroacupuncture [15,16]. Néanmoins, l'étude de Yang et coll. objective l'implication directe des neurones du noyau supraoptique hypothalamique (SON) dans l'analgésie par EA (36ES 10/20 Hz alternés, 30 mn). L'ocytocine et la vasopressine, sécrétées par le SON, sont connues pour augmenter le seuil à la douleur. Cependant, les auteurs ont montré qu'il fallait distinguer les effets liés au passage des fibres nerveuses reliées aux régions extra-hypothalamiques (substance périaqueducale, noyau raphé magnus, amygdale, locus coeruleus etc.), des effets liés aux neurones propres du SON (neurones magnocellulaires sécrétant de la vasopressine et d'ocytocine) et aux dendrites libérant les neuropeptides (modulés aussi par l'ocytocine) [17].

Par des travaux d'acupuncture expérimentale sur les animaux, rats, lapins, des auteurs à leur tour démontrent la libération des endorphines par électroacupuncture au niveau du système limbique : amygdale, hippocampe, thalamus, noyau accumbens etc.; du bulbe : substance réticulée (les noyaux raphé magnus, giganto-cellulaire, noyau ambigu); hypothalamus; mésencéphale (substance grise périaqueducale); corne postérieure de la moelle épinière (funiculus postéro-latéral) etc.. et leur inhibition par la naloxone ou la naltrexone (inhibiteurs opioïdes) [18-28].

Contrôles inhibiteurs descendants

Autre neuromédiateur, la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine joue un rôle important lors d'une stimulation par EA et interviendrait, entre autres, dans l'un des mécanismes de l'analgésie par stimulation du noyau raphé dorsal [29-32].

Takagi et coll. ont déterminé chez le lapin que les récepteurs, localisés au niveau présynaptique et postsynaptique, et libérés dans l'EA (36 ES, 2Hz, 40mn) étaient le 5-HT1 (excepté le 5-HT1A) ; le 5-HT2 (excepté le 5-HT2A) et le récepteur 5-HT3 [33]. L'EA à 2Hz stimule aussi l'expression du récepteur 5-HT3a [34].

En 2007, Li et coll. montrent que l'EA (10 Hz à 3mA) appliquée pendant 20mn dans un modèle d'algie par injection d'adjuvant de Freund sur la patte de rat inhibe la transmission de la nociception et de l'hyperalgie en activant les neurones supraspinaux qui se projettent sur la moelle épinière par le système inhibiteur descendant. L'EA active la sérotonine et les catécholamines des neurones du noyau raphé magnus et du locus coeruleus dont l'expression c-fos est significativement augmentée [35].

Récemment, il a été démontré que l'analgésie par EA était aussi médiée par les récepteurs α_2 adrénergiques de la moelle épinière. Ceci a été observé de manière statistiquement significative sur un modèle d'entorse de cheville chez le rat traité par EA à 100 Hz (largeur d'impulsion carrée de 1 ms) sur TR6 (*zhigou*) pendant 30 mn versus 4GI (*hegou*) [36]. Plus précisément, Kim et coll. en 2008 observent que la suppression des effets de l'EA à basse fréquence (1 Hz) sur un modèle de douleur inflammatoire carragénine induite sur la patte de rat est médiée par les ganglions sympathiques post-synaptiques. La haute fréquence (120 Hz) intervient quant à elle, par le système médullaire sympatho-surrénalien. Ceci est démontré par le fait que la surrénalectomie diminue l'action de l'EA à 120 Hz sans affecter la basse fréquence et que le traitement pré-thérapeutique avec un antagoniste des récepteurs à la corticostérone n'intervient pas dans l'efficacité de l'EA à 2 ou 120 Hz. D'autre part, l'administration de la 6-hydroxydopamine (neurotoxine des terminaisons nerveuses sympathiques périphériques) bloque sélectivement l'EA (2 Hz). Le propranolol (antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques) abolit complètement à la fois l'EA haute et basse fréquence [37].

Récepteur ionotropique NMDA

L'électroacupuncture (36ES, 6RP) à la fréquence de 2 Hz agit aussi dans les algies en diminuant la réponse à l'inflammation locale par l'intermédiaire de la modulation de l'expression des récepteurs ionotropes au glutamate et en particulier le récepteur au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans la corne dorsale de la moelle épinière [38,39]. Wang et coll. vont confirmer en 2006 le rôle de la modulation de l'expression des récepteurs de la NMDA par EA (4 Hz/16 Hz alternativement pendant 30 mn : 30VB *huantiao* et 34VB *yanglingquan*) sur un modèle de rat hyperalgique [40].

Un stimulus nociceptif ou une lésion aiguë d'un nerf engendre une potentialisation à long terme des potentiels évoqués des fibres C de la corne dorsale de la moelle. L'EA à basse fréquence (2 Hz de 1 à 3mA par incrément de 1 mA toutes les 10 mn) appliquée sur ES36 et RA6 induit une dépression à long terme de ces mêmes potentiels évoqués chez le rat ayant une ligature du nerf rachidien de L5-L6. Cet effet est bloqué par l'antagoniste des récepteurs de la N-méthyl-d-acide aspartique (NMDA), le MK-801 et par l'antagoniste des récepteurs opioïdes, la naloxone. En revanche, l'EA à haute fréquence (100 Hz), qui n'est pas efficace dans le traitement des douleurs neuropathiques (encore appelée douleur par désafférentation), induit une potentialisation à long terme des potentiels évoqués des fibres C de la corne dorsale de la moelle chez le rat avec ligature du nerf rachidien. Contrairement à l'EA à 2 Hz, l'EA à 100 Hz est dépendante des systèmes inhibiteurs sérotoninergiques et gabanergiques. L'EA à 2 Hz intervient dans la plasticité synaptique rachidienne par une dépression à long terme de la transmission synaptique au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Les effets à long terme de l'antinociception s'expliqueraient par l'induction des récepteurs NMDA à dépression à long terme via l'activation du système des peptides opioïdes endogènes [41].

En 2008, à nouveau Ryu et coll. objectivent que l'EA (2Hz, 1,0 mA au 36ES et 6RP 30 mn) entraîne chez le rat une modulation de la phosphorylation des récepteurs NMDA (NR1 et NR2B) au niveau de la moelle

Tableau III. Récapitulatif des principaux travaux d'électroacupuncture expérimentale et d'imagerie.

Auteur (année)	Caractéristiques de l'électroacupuncture		Localisation cérébrale : visualisation par expression c-fos / ac anti-récepteurs stimulés / imagerie fonctionnelle		Effets observés
Gao (1997) [28]	4 Hz : 36ES (<i>zusanli</i>) 1-2V : 50 mn chez le rat		noyau caudé, noyau septal, aire médiale préoptique, amygdale, substance grise périaqueducule, noyau interpedonculaire, noyau raphé magnus		récepteurs μ augmentés
Pan (1998) [14,15,16]	4 Hz : 36ES (<i>zusanli</i>) 30 mn chez le rat		Lobe antérieur de la glande hypophysaire Hypothalamus (noyau arqué, noyau ventromédial hypothalamique, noyau latéral hypothalamique, noyau paraventriculaire hypothalamique)		Libération de : ACTH Bêta endorphines
Wu (2002) [42]	4 Hz (2 sessions de 1 mn de 5 séquences repos-stimulation) 34 VB (<i>yanglingquan</i>) chez 15 volontaires sains		Visualisation par IRM fonctionnelle Activation de l'hypothalamus, l'aire primaire somatosensorielle, le cortex moteur Désactivation du segment rostral du cortex cingulaire antérieur		Modulation du système limbique et de l'hypothalamus
Zhang (2003) [44]	2 Hz (8 à 15 mA) 6mn 36ES (<i>zusanli</i>) et 6RP (<i>sanyinjiao</i>)	100 Hz (8 à 15 mA) 36ES (<i>zusanli</i>) et 6RP (<i>sanyinjiao</i>) chez 48 volontaires sains	Visualisation par IRM fonctionnelle Activation : zones somatosensorielles secondaires bilatérales, insula, cortex cingulaire antérieur controlatéral, thalamus	Activation : aire motrice primaire controlatérale (gyrus précentral), aire motrice supplémentaire et gyrus temporal supérieur ipsilatéral.	Modulation par différents réseaux cérébraux
				Désactivation : hippocampe bilatéral.	
			Activation : lobule pariétal inférieur controlatéral, le cortex cingulaire antérieur ipsilatéral et le noyau accumbens, Désactivation : amygdale controlatérale		
Choi (2005) [38]	2 Hz, 15 Hz et 120 Hz : 36ES, 6RP chez le rat pendant 30j par intervalle de 3 jours		Corne dorsale de la moelle épinière : modulation des récepteurs NMDA (type NR1, NR-2A, GlucR-1, GluR-2/3) pour tous les fréquences		Diminution des récepteurs ionotropiques NMDA (NR1 et NR-2A)
Napadow (2005) [45]	36ES (<i>zusanli</i>) courant continu de 0,7 à 3,6mA ; 7 mn 13 volontaires sains	2 Hz	Visualisation par IRM fonctionnelle Activation : insula antérieur, cortex cingulaire antérieur médial Désactivation amygdale, hippocampe antérieur, cortex cingulaire rétrosplénial (BA29 et BA30), le cortex cingulaire subgenual, le cortex ventromédial préfrontal, les lobes frontaux et temporaux.	Aire du raphé du pont.	Intervention du système limbique
		100 Hz			
Li (2007) [34]	10 Hz (3 mA) 20mn 30VB Algie induite par adjuvant de Freund chez rat		Inhibition expression c-fos -couches lame I et II de la corne dorsale de la moelle épinière stimulation -noyau raphé magnus - locus ceruleus		intervention du système inhibiteur descendant : sérotonine et les catécholamines des neurones du noyau raphé magnus et du locus coeruleus

épineière [42]. Le tableau III récapitule les principaux travaux d'électroacupuncture expérimentale et d'imagerie avec les résultats observés.

Imagerie électroacupuncturale analgésique

L'étude de Wu et coll. de 2002 [43] a étudié la réaction cérébrale par IRMf suite à la stimulation électrique du point VB34 (*yanglingquan*) utilisé en analgésie chez 15 volontaires sains. Ils objectivaient que l'EA vraie à 4 Hz activait de manière statistiquement significative par rapport au groupe placebo (EA « sham » appliquée sur des non-points d'acupuncture) l'hypothalamus, l'aire primaire somatosensorielle ou somatosensitive (S1), le cortex moteur et désactivait le segment rostral du cortex cingulaire antérieur qui est impliqué dans la « réponse émotionnelle » à la douleur. Ils concluaient que les systèmes limbique et hypothalamique étaient modulés par l'électroacupuncture.

Zhang et coll. en 2003 vont démontrer également que l'effet analgésique est modulé à la fois par l'aspect sensoriel et émotionnel du processus douloureux en réponse à la stimulation électrique des points d'acupuncture. Chez huit volontaires sains chez qui on applique un stimulus de chaleur (18°C) et de froid (2°C), l'électroacupuncture engendre une activation de l'aire bilatérale somatosensorielle secondaire (S2), du cortex préfrontal médial, de l'aire de Brodman 32 (BA32) et une désactivation de l'aire S1 controlatérale, de la BA7 et BA24 (gyrus cingulaire antérieur) [44].

Les mêmes auteurs [45] ont étudié par IRM fonctionnelle les mécanismes possibles à la base de la spécificité de fréquence. Dans les deux cas, il y a des niveaux d'activation positives dans les zones S2 bilatérales, dans l'insula, dans le cortex cingulaire antérieur controlatéral et le thalamus en rapport avec l'effet analgésique. A la fréquence de 2 Hz, des corrélations positives ont été observées dans l'aire motrice primaire controlatérale (gyrus précentral), l'aire motrice supplémentaire et le gyrus temporal supérieur ipsilatéral, tandis que des corrélations négatives ont été retrouvées dans l'hippocampe bilatéral. A la fréquence de 100 Hz, des activations positives ont été observées dans le lobule pariétal inférieur controlatéral, le cortex cingulaire antérieur ipsila-

téral et le noyau accumbens, tandis qu'une corrélation négative a été détectée dans l'amygdale controlatérale. Ces résultats montrent que l'analgésie en rapport avec l'électroacupuncture à fréquences basses et hautes nécessite la médiation de différents réseaux cérébraux plus ou moins entremêlés.

Napadow et coll. objectivent que l'EA à 2Hz et à 100 Hz ainsi que l'acupuncture manuelle produisent une activation du signal BOLD de l'IRM fonctionnelle au niveau de l'insula antérieure et une désactivation des structures limbiques et paralimbiques. Augmentation aussi du signal BOLD dans le cortex cingulaire antérieur médial à la fois pour l'EA haute et basse fréquence, toutefois seule l'EA à basse fréquence (2Hz) produit une activation de l'aire du raphé du pont. Tous ces résultats confirment l'hypothèse que le système limbique est un élément central de l'analgésie électroacupuncturale [46].

L'étude de l'équipe japonaise de Maenaka s'intéresse à la suppression de la douleur chaleur-induite chez trois singes rhésus et à sa visualisation cérébrale par utilisation de la tomographie par émission de positrons (TEP). La stimulation électroacupuncturale (fréquence de 4 Hz/60 Hz en alternance de 2 secondes est appliquée sur le 36ES et le 4GI pendant 25 mn avant de mettre la queue de l'animal dans l'eau chaude à 47°C. Le temps de latence du retrait est mesuré. L'imagerie par TEP permet de visualiser les aires cérébrales impliquées qui correspondent à celles impliquées dans la douleur, mais inactivées par l'EA : le thalamus (zone postéro-inférieure du chiasma optique très proche de l'hypothalamus), une portion de l'insula et le gyrus cingulaire [47]. Le tableau IV récapitule les différentes aires cérébrales impliquées par l'EA.

Conclusion

Les travaux de physiologie et d'imagerie concernant l'électroacupuncture dans les algies donnent une idée de plus en plus précise de la nature de ses mécanismes neurophysiologiques. Les données récentes suggèrent fortement l'implication de la libération des neuropeptides opioïdes (endorphines, enképhalines, dynorphine etc.), mais aussi l'action inhibitrice des récepteurs io-

Tableau IV. Principales structures du SNC observées par imagerie ou acupuncture expérimentale lors de l'EA analgésique.

Télocéphale

Aires primaire et secondaire somatosensorielles (S1 et S2)
 Cortex préfrontal médial
 Gyrus temporal supérieur
 Noyau caudé

Diencéphale

Thalamus
 Hypothalamus

Mésencéphale

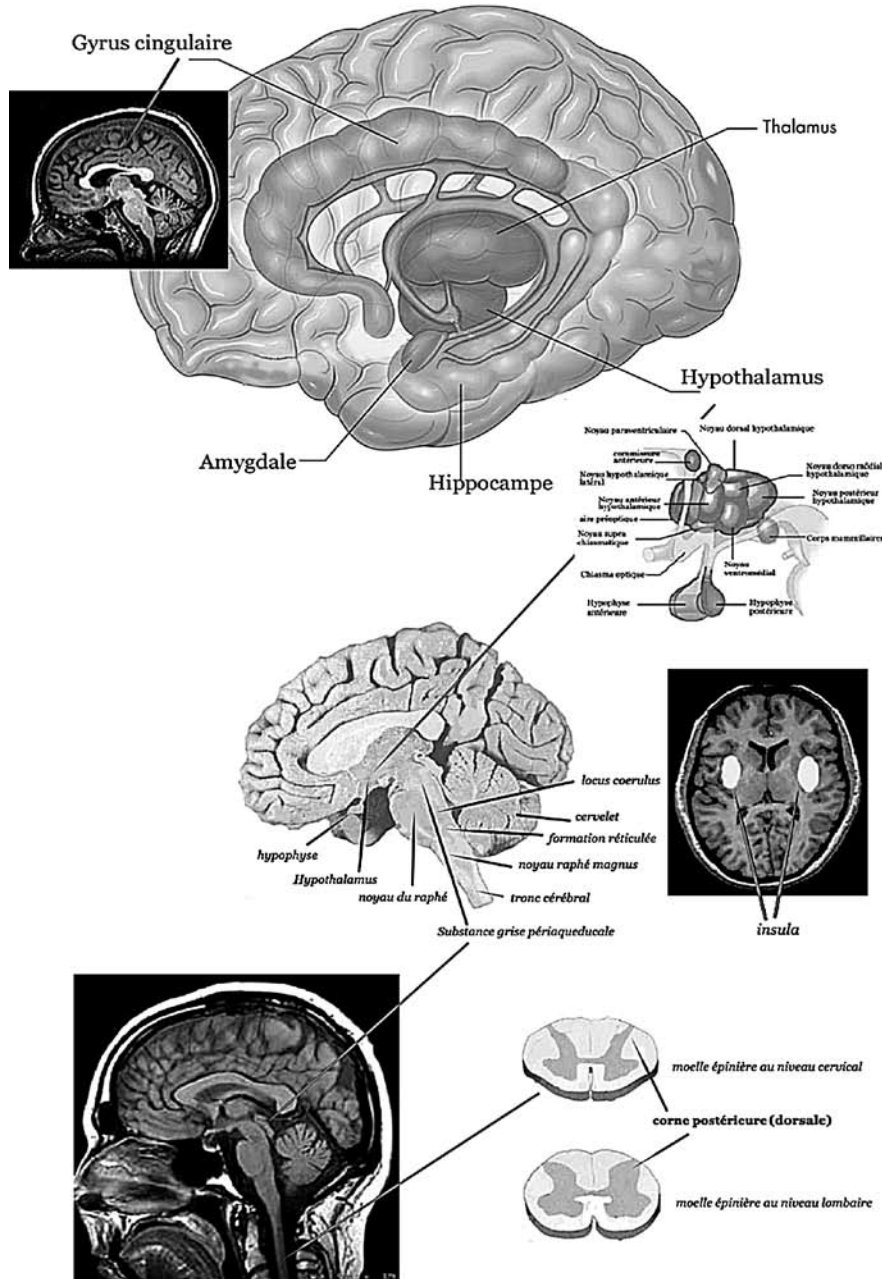
Substance grise périaqueducale
 Formation réticulée

Rhombencéphale (pont et bulbe rachidien)

Formation réticulée
 Noyau raphé du pont
 Noyau raphé magnus
 Locus coeruleus

Système limbique

Gyrus cingulaire
 Amygdale
 Hippocampe
 Insula
 Hypothalamus



notropiques glutaminiques (en particulier NMDA), sans oublier la modulation de la douleur par le système inhibiteur descendant sérotoninergique et catécholaminergique. L'EA semble donc moduler le message nociceptif par de multiples mécanismes tout le long de sa

transmission. L'imagerie démontre de manière formelle que les systèmes limbique, hypothalamique et le tronc cérébral sont activés par l'EA. Nous verrons dans un prochain article les modalités techniques de l'électroacupuncture et ses implications pratiques.



Dr Jean-Marc Stéphan
 ✉ jm.stephan@acupuncture-medicale.org
 Secrétaire Général de l'ASMAF-EFA
 Membre du CFA-MTC
 Attaché d'enseignement à la faculté de médecine de Lille (AUEC d'acupuncture obstétricale)

Références

1. Stéphan JM. Acupuncture expérimentale, stress et molécules informationnelles. *Acupuncture & Moxibustion*. 2006;5(2):162-170.
2. Stéphan JM. Acupuncture, récepteurs transmembranaires à tyrosine-kinases, à cytokines et transduction. *Acupuncture & Moxibustion*. 2007 Mars;6(1):79-86.
3. Zadina JE. Isolation and distribution of endomorphins in the central nervous system. *Jpn J Pharmacol*. 2002 Jul;89(3):203-8.
4. Stéphan JM. Acupuncture, récepteurs couplés aux protéines G et transduction. *Acupuncture & Moxibustion*. In press 2008.
5. Research Group of Acupuncture Anesthesia, P.M.C. The effect of acupuncture on the human skin pain threshold. *Chin Med J*. 1973;3:151-157.
6. Research Group of Acupuncture Anesthesia, P.M.C. The role of some neurotransmitters of brain in finger-acupuncture analgesia. *Scientia Sinica*. 1974;117:112-130.
7. Pomeranz B, Chiu D. Naloxone blockade of acupuncture analgesia : endorphin implicated. *Life Sci*. 1976;19(11):1757-62.
8. Sjolund B, Terenius L, Eriksson M. Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electro-acupuncture. *Acta Physiol Scand*. 1977;100(3):382-4.
9. Mayer DJ, Price DD, Rafii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res*. 1977;121(2):368-72.
10. Clement-Jones V, McLoughlin L, Tomlin S, Besser GM, Rees LH, Wen HL. Increased beta-endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain. *Lancet*. 1980;2(8201):946-9.
11. Chen XH, Han JS. Analgesia induced by electroacupuncture of different frequencies is mediated by different types of opioid receptors: another cross-tolerance study. *Behav Brain Res*. 1992;47(2):143-9.
12. Chen XH, Han JS. All three types of opioid receptors in the spinal cord are important for 2/15 Hz electroacupuncture analgesia. *Eur J Pharmacol*. 1992;211(2):203-10.
13. Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett*. 2004;361(1-3):258-61.
14. Pan B, Castro-Lopes JM, Coimbra A. C-fos expression in the hypothalamo-pituitary system induced by electroacupuncture or noxious stimulation. *Neuroreport*. 1994;5(13):1649-52.
15. Pan B, Castro-Lopes JM, Coimbra A. Activation of anterior lobe corticotrophs by electroacupuncture or noxious stimulation in the anaesthetized rat, as shown by colocalization of Fos protein with ACTH and beta-endorphin and increased hormone release. *Brain Res Bull*. 1996;40(3):175-82.
16. Pan B, Castro-Lopes JM, Coimbra A. Chemical sensory deafferentation abolishes hypothalamic pituitary activation induced by noxious stimulation or electroacupuncture but only decreases that caused by immobilization stress. A c-fos study. *Neuroscience*. 1997;78(4):1059-68.
17. Yang J, Yang Y, Chen JM, Liu WY, Lin BC. Effect of hypothalamic supraoptic nucleus on acupuncture analgesia in the rat. *Brain Res Bull*. 2008;75(5):681-6.
18. Xie GX, Han JS, Holtt V. Electroacupuncture analgesia blocked by microinjection of anti-beta-endorphin antiserum into periaqueductal gray of the rabbit. *Int J Neurosci*. 1983;18:287-292.
19. Chao DM, Shen LL, Tjen-Alooi S, Pitsillides KF, Li P, Longhurst JC. Naloxone reverses inhibitory effect of electroacupuncture on sympathetic cardiovascular reflex responses. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1999;276:H2127-H2134.
20. Pomeranz B, Bibic L. Naltrexone, an opiate antagonist, prevents but does not reverse the analgesia produced by electroacupuncture. *Brain Res*. 1988;452:227-231.
21. Kiser RS, Khatami MJ, Gatchel RJ, Huang XY, Bhatia K, Altshuler KZ. Acupuncture relief of chronic pain syndrome correlates with increased plasma met-enkephalin concentrations. *Lancet* 1983;2:1394-1396.
22. Han JS. Neurochemical basis of acupuncture. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1982;22:193-220.
23. Jin WQ, Zhou ZF, Han JS. Electroacupuncture and morphine analgesia potentiated by bestatin and thiorphan administered to the nucleus accumbens of the rabbit. *Brain Res*. 1986;380:317-324.
24. Yu LC, Han JS. Involvement of arcuate nucleus of hypothalamus in the descending pathway from nucleus accumbens to periaqueductal gray subserving an antinociceptive effect. *Int J Neurosci*. 1989;48:71-78.
25. Wang Q, Mao L, Han JS. The arcuate nucleus of hypothalamus mediates low but not high frequency electroacupuncture in rats. *Brain Res*. 1990;513:60-66.

26. Takeshige C. The acupuncture point and its connecting central pathway for producing acupuncture analgesia. *Brain Res Bull.* 1993;30:53-67.
27. Chang Ht. Integrative action of thalamus in the process of acupuncture for analgesia. *Scientia Sinica.* 1973;16:25-60.
28. Gao M, Wang M, Li K, He L. Changes of mu opioid receptor binding sites in rat brain following electroacupuncture. *Acupunct Electrother Res.* 1997;22(3-4):161-6.
29. Tsai HY, Lin JG, Inoki R. Further evidence for possible analgesic mechanism of electroacupuncture: effects on neuropeptides and serotonergic neurons in rat spinal cord. *Jpn J Pharmacol.* 1989;49(2):181-5.
30. Takeshige C, Sato T, Mera T, Hisamitsu T, Fang J. Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia. *Brain Res Bull.* 1992;29(5):617-34.
31. Scherder EJ, Bouma A. Possible role of the nucleus raphe dorsalis in analgesia by peripheral stimulation: theoretical considerations. *Acupunct Electrother Res.* 1993;18(3-4):195-205.
32. Chang YH, Hsieh MT, Wu CR. Effects of acupuncture at pai-hui on the deficit of memory storage in rats. *Am J Chin Med.* 1999;27(3-4):289-98.
33. Takagi J, Yonehara N. Serotonin receptor subtypes involved in modulation of electrical acupuncture. *Jpn J Pharmacol.* 1998;78(4):511-4.
34. Lee CK, Bae HS, Rho SW, Choi GS, Ko EJ, Kim SK, Lee YS, Lee HJ, Hong MC, Shin MK, Min BI, Kee HJ. Molecular Changes in Remote Tissues induced by Electro-Acupuncture Stimulation at Acupoint ST36. *Mol Cells.* 2008;25(2).
35. Li A, Wang Y, Xin J, Lao L, Ren K, Berman BM, et al. Electroacupuncture suppresses hyperalgesia and spinal Fos expression by activating the descending inhibitory system. *Brain Res.* 2007;1186:171-9.
36. Koo ST, Lim KS, Chung K, Ju H, Chung JM. Electroacupuncture-induced analgesia in a rat model of ankle sprain pain is mediated by spinal alpha-adrenoceptors. *Pain.* 2008;135(1-2):11-9.
37. Kim HW, Uh DK, Yoon SY, Roh DH, Kwon YB, Han HJ, et al. Low-frequency electroacupuncture suppresses carrageenan-induced paw inflammation in mice via sympathetic postganglionic neurons, while high-frequency EA suppression is mediated by the sympathoadrenal medullary axis. *Brain Res Bull.* 2008;75(5):698-705.
38. Choi BT, Lee JH, Wan Y, Han JS. Involvement of ionotropic glutamate receptors in low frequency electroacupuncture analgesia in rats. *Neurosci Lett.* 2005 Apr 4;377(3):185-8.
39. Choi BT, Kang J, Jo UB. Effects of electroacupuncture with different frequencies on spinal ionotropic glutamate receptor expression in complete Freund's adjuvant-injected rat. *Acta Histochem.* 2005;107(1):67-76.
40. Wang L, Zhang Y, Dai J, Yang J, Gang S. Electroacupuncture (EA) modulates the expression of NMDA receptors in primary sensory neurons in relation to hyperalgesia in rats. *Brain Res.* 2006;1120(1):46-53.
41. Xing GG, Liu FY, Qu XX, Han JS, Wan Y. Long-term synaptic plasticity in the spinal dorsal horn and its modulation by electroacupuncture in rats with neuropathic pain. *Exp Neurol.* 2007;208(2):323-32.
42. Ryu JW, Lee JH, Choi YH, Lee YT, Choi BT. Effects of protein phosphatase inhibitors on the phosphorylation of spinal cord N-methyl-D-aspartate receptors following electroacupuncture stimulation in rats. *Brain Res Bull.* 2008;75(5):687-91.
43. Wu MT, Sheen JM, Chuang KH, Yang P, Chin SL, Tsai CY, Chen CJ, Liao JR, Lai PH, Chu KA, Pan HB, Yang CF. Neuronal specificity of acupuncture response: a fMRI study with electroacupuncture. *Neuroimage.* 2002;16(4):1028-37.
44. Zhang WT, Jin Z, Huang J, Zhang L, Zeng YW, Luo F, Chen AC, Han JS. Modulation of cold pain in human brain by electric acupoint stimulation: evidence from fMRI. *Neuroreport.* 2003;14(12):1591-6.
45. Zhang WT, Jin Z, Cui GH, Zhang KL, Zhang L, Zeng YW, Luo F, Chen AC, Han JS. Relations between brain network activation and analgesic effect induced by low vs. high frequency electrical acupoint stimulation in different subjects: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res.* 2003;982(2):168-78.
46. Napadow V, Makris N, Liu J, Kettner NW, Kwong KK, Hui KK. Effects of electroacupuncture versus manual acupuncture on the human brain as measured by fMRI. *Hum Brain Mapp.* 2005;24(3):193-205.
47. Maenaka T, Tano K, Nakanishi S, Tsukada H, Ishida T. Positron emission tomography analysis of the analgesic effects of acupuncture in rhesus monkeys. *Am J Chin Med.* 2006;34(5):787-801.