

Jean-Marc Stéphan

Hypertension artérielle : acupuncture expérimentale

Résumé : L'hypertension artérielle résulte d'une origine multifactorielle. Par les travaux de médecine expérimentale, on objective que l'acupuncture pourrait avoir un effet hypotenseur sur ces multiples facteurs allant de la modulation de certaines molécules comme l'endothéline-1, la rénine plasmatique, l'angiotensine II, l'aldostérone, à l'action sur le monoxyde d'azote (NO). L'acupuncture intervient aussi sur les niveaux plasmatiques de sérotonine (5HT), norépinephrine, dopamine, enképhaline, β endorphine et acide γ -aminobutyrique (GABA). En bref, l'acupuncture semble réduire l'activation du système nerveux sympathique via l'activation du système cholinergique et des récepteurs opioïdes du noyau RVLM (rostral ventrolateral medulla) du bulbe rachidien. **Mots-clés :** Acupuncture - hypertension artérielle - endothéline-1 - rénine - aldostérone - NO - 5HT - norépinephrine -dopamine - GABA - RVLM - endorphine.

Summary : High blood pressure results from a multifactorial origin. By the work of experimental medicine, one objective that acupuncture might have a hypotenseur effect on these multiple factors ranging from the modulation of some molecules such as endothelin-1, plasma rennin, angiotensin II, aldosterone, to action on nitric oxide (NO). The acupuncture also works on the plasma levels of serotonin (5HT), norepinephrine, dopamine, enkephalin, β endorphin and acid γ -aminobutyrique (GABA). In short, acupuncture appears to reduce activation of the sympathetic nervous system via the activation cholinergic system and opioid receptor in the RVLM (rostral ventrolateral medulla) of the medulla. **Keywords :** Acupuncture - hypertension - endothelin-1 - renin - aldosterone - NO - 5HT - norepinephrine, dopamine - GABA - RVLM - endorphin.

Introduction

Malgré l'adoption de mesures hygiéno-diététiques telles que la limitation de la consommation d'alcool et de sel, l'arrêt du tabac, la pratique d'une activité physique régulière, la réduction du poids en cas de surcharge pondérale et la prise d'un traitement antihypertenseur, souvent poursuivi à vie, il s'avère que la compliance des malades n'est pas toujours respectée. Ainsi, le taux d'arrêt des traitements antihypertenseurs s'élève jusqu'à 50% et il a été estimé que l'inobservance est à l'origine de 50% des échecs thérapeutiques. De ce fait, l'implication du patient doit rester un objectif majeur pour améliorer l'observance thérapeutique en lui expliquant les enjeux de sa maladie et en personnalisant l'éducation aux mesures hygiéno-diététiques, tout en privilégiant la qualité de vie par l'évaluation régulière de la tolérance aux traitements [1]. En effet, les effets indésirables, la complexité du traitement sont communément cités comme une barrière pour l'adhérence du patient à sa thérapeutique [2]. D'où l'intérêt croissant à utiliser aussi des thérapeutiques intégratives, dont l'acupuncture pour contrôler l'HTA. Après un rappel de la physiopathologie de l'HTA, nous verrons dans un premier temps les mécanismes phy-

siopathologiques supposés être à la base de l'action de l'acupuncture, puis dans un prochain article, nous ferons un état des lieux des essais contrôlés randomisés réalisés en acupuncture.

Rappel de la physiopathologie de l'HTA

Selon la théorie multifactorielle, l'élévation prolongée de la pression artérielle est due à l'association de multiples facteurs et parmi eux, l'interaction entre le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone. L'innervation sympathique de l'appareil juxtaglomérulaire du rein libère de la rénine ; l'angiotensine stimule les centres nerveux végétatifs du cerveau et augmente le tonus sympathique. L'angiotensine stimule aussi la synthèse d'aldostérone, ce qui provoque une rétention de sodium (Na) ; des taux excessifs de Na intracellulaire augmentent la réactivité du muscle vasculaire lisse à la stimulation sympathique (schéma récapitulatif : figure 1).

On peut avoir aussi des anomalies du transport du Na transmembranaire dues à une perturbation ou une inhibition de la pompe à Na-K ($\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{ATPase}$) ou à une perméabilité accrue au Na^+ . Il en résulte une augmentation du Na intracellulaire, ce qui rend la cellule

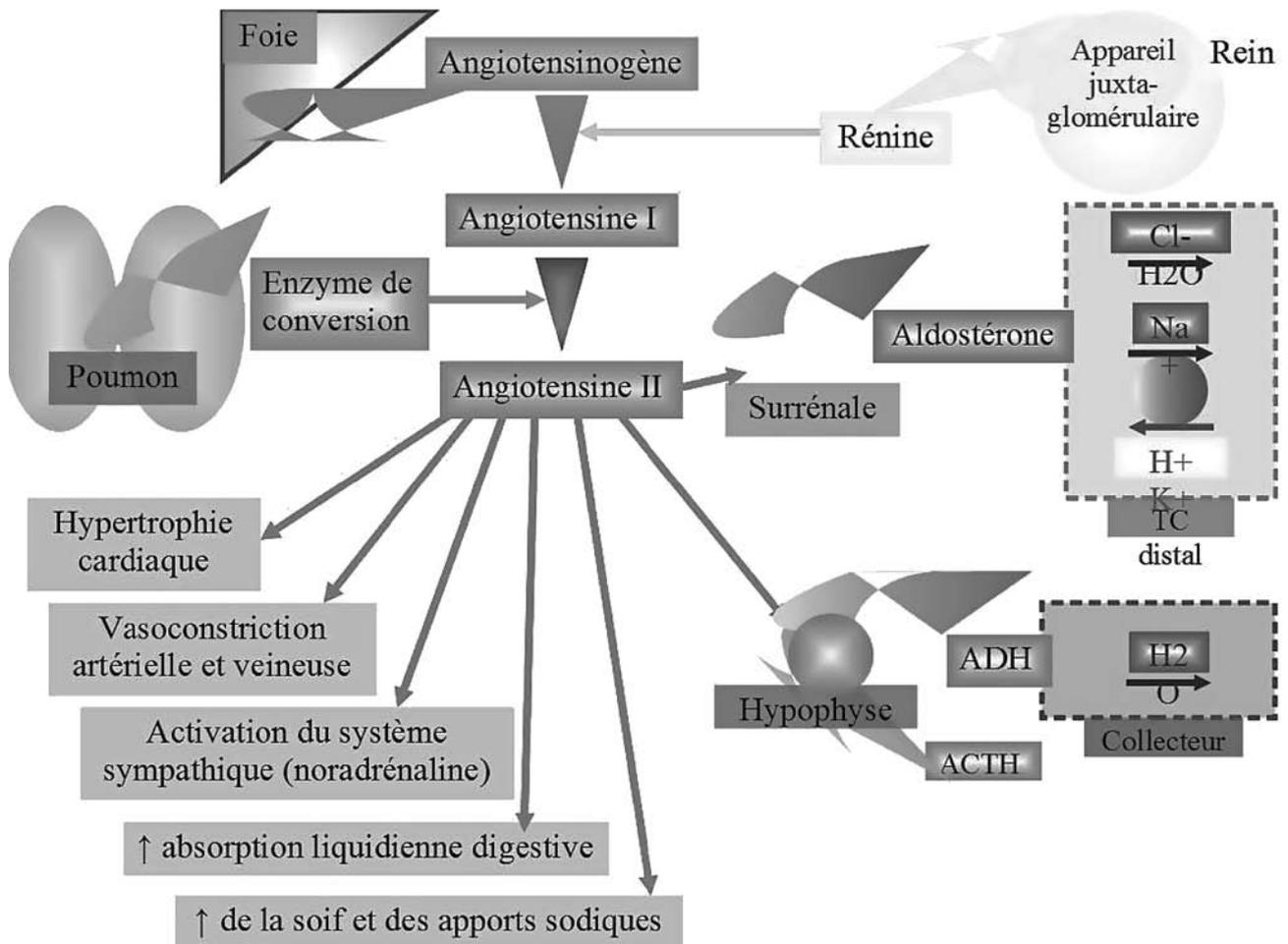


Figure 1. Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (-ADH) : SRAA(A). Schéma adapté à partir de www.memobio.fr.

plus sensible à l'hypertonie sympathique. Parce que le calcium (Ca) suit le Na, on suppose que c'est l'accumulation intracellulaire de Ca qui est responsable de l'hypersensibilité. La Na⁺,K⁺ATPase peut aussi être responsable du recaptage de noradrénaline par le neurone sympathique pour inactiver ce neurotransmetteur. Ainsi, l'inhibition de ce mécanisme pourrait augmenter considérablement les effets de la noradrénaline.

L'HTA peut être due aussi à un déficit d'une substance vasodilatatrice plutôt qu'à l'excès d'un vasoconstricteur comme l'angiotensine ou la noradrénaline. Le système kallikréine, qui synthétise la bradykinine, un puissant vasodilatateur, pourrait intervenir.

Enfin, les cellules endothéliales produisent de puissants vasodilatateurs tels l'oxyde nitrique (NO), la prostacycline et le plus puissant vasoconstricteur connu qui est l'en-

dothéline. De ce fait, une dysfonction endothéliale peut avoir un impact majeur sur la pression artérielle [3].

Mécanismes physiopathologiques de l'acupuncture dans l'HTA

L'acupuncture pourrait avoir un effet hypotenseur qui passerait par une modulation de certaines molécules comme l'endothéline-1, la rénine plasmatique, l'angiotensine II, l'aldostérone. Il y a également une action sur le monoxyde d'azote (NO). L'acupuncture intervient aussi sur les niveaux plasmatiques de sérotonine (5HT), norépinephrine, dopamine, enképhaline, β endorphine et acide γ -aminobutyrique (GABA). En bref, l'acupuncture semble réduire l'activation du système nerveux sympathique via l'activation du système cholinergique et des récepteurs opioïdes du noyau RVLM (rostral ventrolateral medulla) du bulbe rachidien.

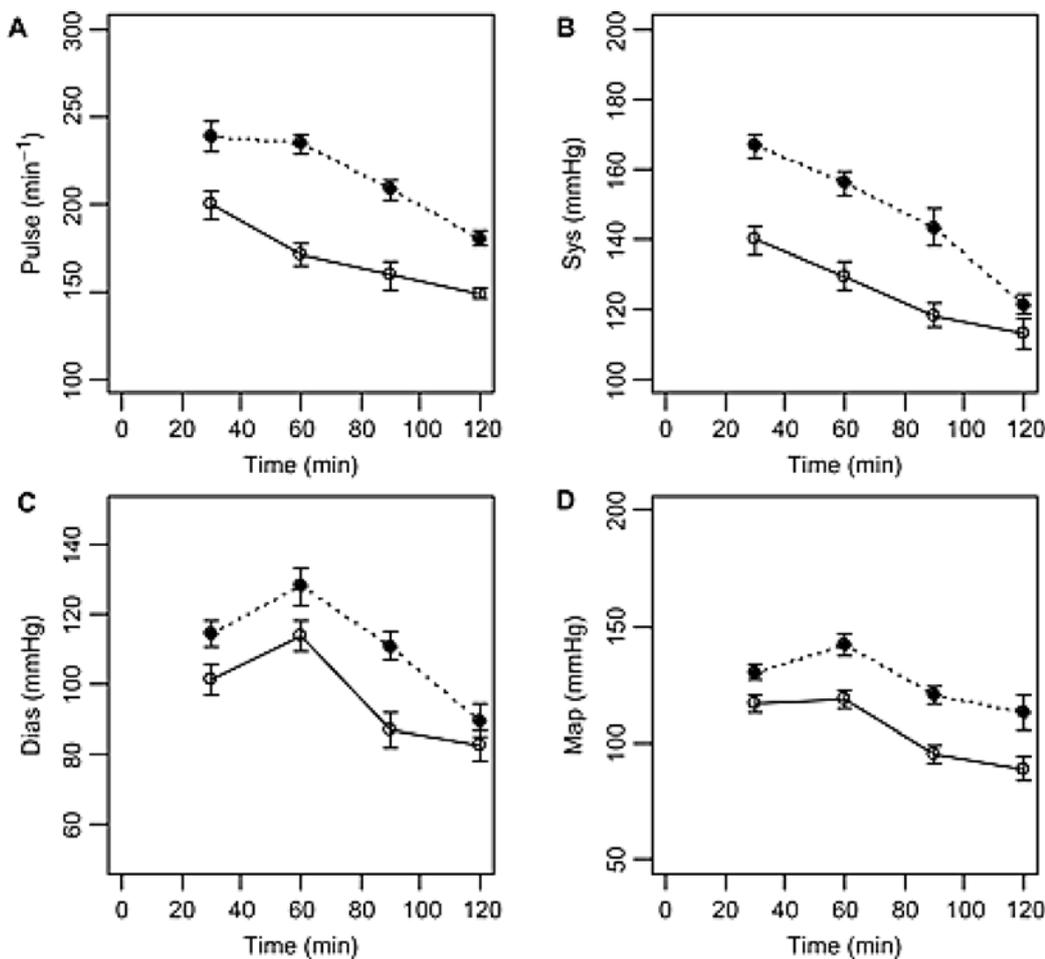


Figure 2. Courbe par groupe de traitement des réponses moyennes sur (A) Pouls, (B) La pression artérielle systolique, (C) la pression diastolique, et (D) La pression artérielle moyenne. Ligne pointillée : groupe anesthésie ; ligne solide : EA. D'après le graphique de Lin JH et coll. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008.

Ainsi chez l'animal, de nombreux travaux expérimentaux ont démontré l'efficacité de l'acupuncture dans la baisse de la pression artérielle. Par exemple, des chats en bonne santé ont été anesthésiés par un mélange kétamine/xylazine qui leur provoque une hypertension transitoire. L'EA (2/100 Hz en alternance toutes les 3 secondes pendant 20mn) appliquée sur le 6MC (*neiguan*) inhibe l'hypertension artérielle systolo-diastolique induite par l'anesthésique au bout de 90mn (figure 2), ralentit la fréquence cardiaque et raccourcit les temps de récupération en post anesthésie [4]. Voyons plus en détail l'action de l'acupuncture sur les différentes molécules impliquées dans l'HTA.

Endothéline-1

L'endothéline-1 (ET-1) est comme l'angiotensine II un puissant vasoconstricteur (figure 3). Ces deux peptides sont générés, respectivement, grâce à l'enzyme de

conversion de l'angiotensine II et de l'endothéline-1. En inhibant leur action, il est possible de traiter efficacement l'hypertension.

Stener-Victorin en 2003 a observé ainsi que des traitements répétés de l'électroacupuncture (EA à fréquence

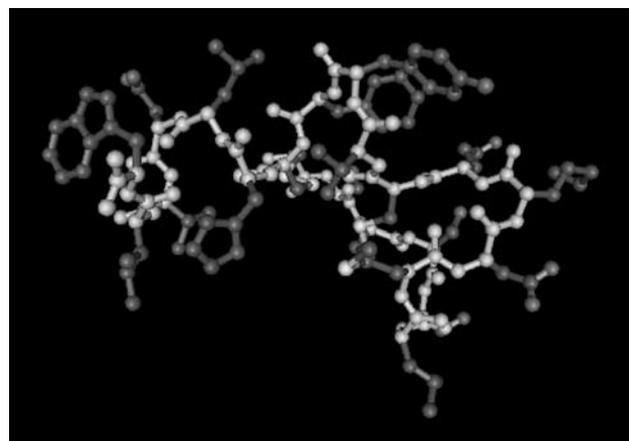


Figure 3. Structure de l'endothéline.

alternée 2/80 Hz) chez les rates présentant des ovaires polykystiques induits par du valérate d'estradiol (OPK) entraînait une diminution de la concentration d'ET-1 dans les ovaires de manière statistiquement significative ($p < 0,05$) dans le groupe OPK recevant l'EA par rapport au groupe contrôle en bonne santé et modulait l'activité du système nerveux sympathique [5].

Cela a été directement démontré chez l'être humain. En effet, dans une étude contrôlée randomisée portant sur soixante personnes hypertendues au grade 1 à 3 (30 : groupe contrôle, traités par captopril ; 30 : groupe traitement acupunctural associé au captopril), on a observé une diminution des niveaux d'endothéline-1 ($p < 0,05$) après traitement dans le groupe acupuncture. Les points sélectionnés (11GI *quchi*, 40ES *fenglong*, 3F *taichong*) ont été puncturés avec des aiguilles d'acupuncture magnétisées qui, après recherche du *deqi* ont été laissées en place pendant 30 mn. Le traitement a été appliqué six jours sur sept pendant 3 semaines. Mais cette étude de basse qualité méthodologique (score de Jadad à 1/5) qui objective une baisse significative de la pression artérielle, ne montre pas cependant de différence significative ($p > 0,05$) entre les deux groupes [6].

Rénine

Cinquante patients hypertendus non traités ont participé à une étude comparative chinoise dans le but d'étudier les effets de l'acupuncture sur la baisse de l'HTA. Trente minutes après la séance d'acupuncture, on observait une diminution significative ($p < 0,01$) de la pression systolique (169 ± 2 à 151 ± 2 millimètres Hg), de la pression diastolique (107 ± 1 à 96 ± 1 millimètre Hg) et de la fréquence cardiaque (77 ± 2 à 72 ± 2 bpm). De même étaient observés une baisse significative ($p < 0,01$), de la concentration de l'activité rénine plasmatique ($1,7 \pm 0,4$ à $1,1 \pm 0,2$ ng/ml/2h) mais pas de diminution des concentrations plasmatiques de la vasopressine (AVP ou hormone antidiurétique ADH) et du cortisol [7].

Angiotensine II

L'angiotensine II est produite par clivage enzymatique de l'angiotensine I par l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, elle-même inactive. Les actions pressives

directes et indirectes de l'angiotensine II sont médiées par l'activation du récepteur AT1. Le récepteur AT1 appartient à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplé à la voie des inositols phosphates. Après électroacupuncture chez les rats au 36E (*zusanli*) pendant 20 minutes, il a été démontré qu'il y a baisse de la pression artérielle avec un taux d'angiotensine I (Ang-1-7) diminué via la libération d'acides aminés excitateurs (glutamate) au niveau du noyau RVLM (rostral ventrolateral medulla) du bulbe rachidien [8].

Une autre étude a comparé l'influence de la manipulation au niveau du 36E et du 3F (*taichong*) sur des rats hypertendus et a montré que les manipulations douces (angle de rotation 144° et 75 tours/mn) et modérées (225° , 111 tours/mn) font décroître la pression artérielle mais n'influent pas sur le taux d'angiotensine II myocardique. Par contre, une stimulation forte (360° , 140 tours/mn) augmente la pression artérielle, mais sans influencer non plus sur la libération d'angiotensine II [9].

Une étude contrôlée randomisée chinoise a étudié les effets de l'auriculothérapie par puncture du point Coeur dans l'HTA de grade 2 à 3 et les effets sur l'angiotensine II chez trente patients. Les aiguilles furent placées bilatéralement et stimulées électriquement à une fréquence de 5 Hz par séance de 30 mn tous les jours pendant trente jours. Les auteurs observent un effet immédiat sur l'hypertension qui persiste pour 63,3 % des patients pendant le suivi entre 3 à 6 mois après la fin du traitement. Pas d'effet sur l'HTA lorsque le point d'Estomac a été puncturé. Les auteurs observent aussi une diminution statistiquement significative ($p < 0,001$) du taux d'angiotensine II dans l'HTA de grade 3, dès la deuxième séance. Malheureusement cet ECR est aussi de basse qualité méthodologique (Jadad à 1) [10].

Aldostérone

Chez l'homme, un essai sur 65 patients hypertendus au stade 1 et 2 montre que l'acupuncture entraîne un effet hypoaldostéronémique [11]. Lee et coll. montre que la puncture du point 23V (*shenshu*) diminue le niveau plasmatique de l'ANP (peptide natriurétique atrial, l'hormone natriurétique d'origine auriculaire) tandis que l'action sur le 15V (*xinshu*) l'augmente. De même,

la stimulation du 15V fait décroître le niveau plasmatique d'aldostérone et celle du 23V celle de l'activité rénine plasmatique [12].

Ces résultats ne sont pas totalement retrouvés chez l'animal. En effet, la moxibustion appliquée sur les points 15V et 27V (*xiaochangshu*) entraîne différents effets sur la fonction rénale, la pression artérielle systolique, les niveaux de l'activité rénine plasmatique, de l'aldostérone et de l'ANP chez le rat spontanément hypertendu. Ainsi, on montre que le volume urinaire augmente significativement après moxibustion du 15V, mais diminue après moxibustion du 27V. L'excrétion urinaire de sodium diminue après moxibustion des points 15V et 27V. La pression systolique diminue après moxibustion du 15V mais pas après moxibustion du 27V. Les niveaux d'aldostérone et l'activité rénine plasmatique sont augmentés significativement, mais pas celui de l'ANP, qui est diminué après moxibustion du point 15V. La moxibustion du 27V augmente significativement les niveaux plasmatiques d'aldostérone et de l'ANP mais pas l'activité rénine plasmatique [13]. Cette discordance de l'action du 15V sur l'aldostérone pourrait s'expliquer par la différence entre les espèces mais aussi par les différences entre acupuncture et moxibustion ; l'effet hypotenseur du 15V serait dû à l'augmentation du volume urinaire. Ainsi, chez le lapin, les points 23V, 4VG et 20 VG entraînent une diminution du niveau plasmatique de l'aldostérone et de l'hormone antidiurétique [14].

Monoxyde d'azote (NO)

Le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique (NO) a été impliqué dans le contrôle de la sécrétion de la rénine dans des expérimentations animales mais aussi chez l'être humain [15].

La réaction de biosynthèse du NO est sous la dépendance d'une famille d'enzymes, les NO synthases (NOS), dont il existe au moins trois isoformes. Schématiquement, ces trois isoformes diffèrent entre elles par leurs localisations cellulaires, leurs fonctions et leurs caractéristiques biochimiques. Les isoformes présentes dans les cellules endothéliales (eNOS3 endothéliale), d'une part, et les cellules nerveuses (nNOS1 neuronale), d'autre part, appartiennent à la famille des NOS constitutives, c'est-

à-dire celles dont l'expression (normalement présente à l'état physiologique) permet la synthèse du NO respectivement en tant que médiateur paracrine de la relaxation du muscle lisse vasculaire entraînant une vasodilatation et en tant que neurotransmetteur avec une activité sur les acides aminés neuro-excitateurs. A l'inverse, l'isoforme macrophagique appartient à la famille des NOS inducibles (iNOS2), c'est-à-dire celles dont l'expression – normalement absente à l'état physiologique – ne se manifeste que dans des états pathologiques tel le choc septique induit par les endotoxines bactériennes. La régulation de la synthèse de la NOS inducible se fait au niveau transcriptionnel, par activation des facteurs de transcription comme le nuclear factor- κ B et le NF- κ B (jouant ainsi un rôle majeur dans les mécanismes cellulaires relayant l'activation membranaire par des cytokines pro-inflammatoires et la synthèse de novo de la NOS inducible en réponse au stimulus inflammatoire). L'activité de la NOS constitutive se traduit par la production d'une faible quantité de NO pendant une période brève. Une fois synthétisé, le NO diffuse rapidement à l'extérieur de la cellule qui le synthétise pour agir sur les cellules avoisinantes selon le mode paracrine [16].

L'électroacupuncture a montré dans de nombreux travaux son action sur les trois isoformes de la NO synthase. Ainsi, sur un modèle de rat hypertendu par stress chronique (bruits et décharges électriques aux pattes), anesthésiés à l'uréthane et la chloralose, l'EA aux points bilatéraux *zusanli* (36E) pendant 20 minutes a eu pour conséquence un abaissement des pressions systolique et diastolique associé à une bradycardie ainsi que d'une atténuation de la pression ventriculaire systolo-diastolique gauche. L'EA avec microinjection de N(omega)-Nitro-L-Arginine, inhibiteur de la synthèse d'oxyde nitrique (NO) dans la substance grise périaqueducule ventrale (vPAG) a eu pour effet une réduction voire suppression de l'action de l'EA sur le cœur de manière statistiquement significative. Ces résultats suggèrent que l'effet dépresseur de l'EA sur les rats hypertendus stress-induits pourrait être en rapport avec l'oxyde nitrique ou monoxyde d'azote (NO) synthétisé dans le vPAG avec activation du système inhibiteur sympathi-

que [17]. Cet effet hypotenseur de l'EA (3Hz, 10Hz, 30Hz) sur 36E a été à nouveau retrouvé dans l'étude de Chen et coll. qui montre outre une baisse de la pression artérielle, l'intervention de la nNOS1 dans le noyau gracile du bulbe rachidien [18].

Une étude plus récente a ensuite déterminé les changements des isoformes synthase neuronale et inducible de l'oxyde nitrique (nNOS1 et iNOS2), ainsi que de leurs ARNm dans le RVLM (rostral ventrolateral medulla) bulbaire sur un modèle de rats hypertendus par stress avant et après acupuncture. La pression artérielle systolique dans le groupe des rats stressés est augmentée de façon significative ($p < 0,01$) et est accompagnée d'une augmentation de l'expression de la NOS1 neuronale avec élévation de l'expression de l'ARNm dans le RVLM ($p < 0,01$), tandis que celle de la NOS2 inducible est statistiquement diminuée ($p < 0,05$). L'EA (4-20Hz 4mA) aux points 36E et *lanwei* (point 33 hors méridien situé à 2 *cun* sous E36) entraîne une diminution de la pression systolique ($p < 0,05$) et diminution de la nNOS1 et augmentation de la iNOS2 ($p < 0,01$). Cela suggère que le mécanisme thérapeutique dans l'HTA stress induit chez le rat est en relation avec des changements de la nNOS1 et de la NOS2 inducible au niveau du RVLM [19].

En 2006, on montre sur un modèle de hamster hypertendu que 30 minutes d'EA au point 36E (2Hz, 0,5ms) par jour pendant cinq jours réduit l'hypertension artérielle par activation des mécanismes de la réaction de biosynthèse du NO sous dépendance des NO synthases. La pression artérielle moyenne passe de $160,0 \pm 7,6$ mm Hg à $128,0 \pm 4,3$ mmHg Hg avec 20% de réduction comparativement au groupe hypertendu non traité ($p < 0,05$). L'EA augmente la concentration périartériolaire de NO de $309,0 \pm 21,7$ nM à $417,9 \pm 20,9$ nM mesurée avec des microélectrodes sensibles au NO (figure 4). Chez le hamster, l'HTA réduit l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS3) et l'oxyde nitrique synthase neuronale (nNOS1). L'EA au 36E sur un modèle de hamster hypertendu empêche donc la réduction des expressions de l'eNOS3 et de la nNOS1 associées à l'HTA chez le hamster [20].

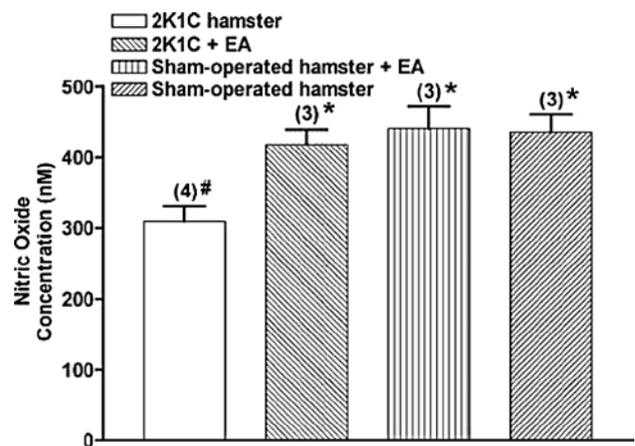


Figure 4. Sur un modèle de hamster pesant 80-120g (2K1C : 2 reins, 1 clip protocole induisant une HTA rénovasculaire), on applique une EA sur le point 36E. Cela entraîne une réduction de la pression artérielle moyenne et visible sur ce schéma une augmentation de la concentration périartériolaire. Les nombres entre parenthèses montre le nombre d'hamsters inclus dans chaque groupe. EA, électroacupuncture. * $p < 0,05$ comparé avec les hamsters non traités (2K1C) ; # $p < 0,05$ comparé aux hamsters ayant subi une opération placebo. Kim DD et coll. *Microcirculation*. 2006; 13(7): 577-585.

Kim et coll. en 2008 confirment que l'EA au 36E module l'expression et l'activité de la nNOS1 dans l'hypothalamus de rats spontanément hypertendus en diminuant la synthèse du nNOS1. Les auteurs suggèrent que la down-regulation de la nNOS en rapport avec l'EA serait en rapport avec la synthèse et la libération de plusieurs neurotransmetteurs (ocytocine, vasopressine, dopamine, corticotrophine-releasing hormone et enképhalines) au niveau de l'hypothalamus (noyaux paraventriculaire et supraoptique) avec implication du système nerveux autonome [21].

En conclusion et à la lumière de ces résultats expérimentaux spécifiques à chaque animal de laboratoire, il semble que l'électroacupuncture entraîne également une modulation chez l'homme des enzymes NO synthases (eNOS3 et nNOS1) dans la biosynthèse du NO, monoxyde d'azote qui est le médiateur principal de la vasodilatation dépendante de l'endothélium.

Système nerveux autonome et son interaction avec le système opioïde

Une étude expérimentale chez vingt rats spontanément hypertendus a permis de montrer que trois séances d'acupuncture sur les points *quchi* (11GI) et *zuslanli*

(36E) baissaient de façon spectaculaire ($p < 0,01$) la pression artérielle. Par ailleurs, les taux plasmatiques de norépinephrine (NE) et de sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) ont été diminués de manière statistiquement significative ($p < 0,05$; $< 0,01$) tandis que celui de dopamine (DA) était augmenté ($p < 0,05$) par rapport à celui du groupe témoin. Au niveau du tronc cérébral, de l'hypothalamus et du cortex cérébral, la NE et le 5-HT étaient augmentés tout comme le taux de DA au niveau du tronc cérébral et du cortex cérébral ($p < 0,005-0,01$) par rapport à celui du groupe témoin. Il semblerait donc que les mécanismes hypotenseurs de l'acupuncture chez les rats spontanément hypertendus résident dans la possibilité d'ajuster la NE, la DA et le 5-HT aussi bien au niveau plasmatique qu'au niveau du système nerveux central, permettant ainsi d'ajuster l'activité du système sympathique [22].

De même, la stimulation des points 5MC (*jianshi*) et 6MC (*neiguan*) chez le chat réduit la réponse sympathique à travers un mécanisme opioïde impliquant les récepteurs opioïdes δ et μ (forte affinité avec les bêta-endorphines et les enképhalines) dans le noyau RVLM (rostral ventrolateral medulla) du bulbe rachidien [23] mais aussi au niveau de la substance grise périaqueduc-tale ventro-latérale (vIPAG) [24]. Chao et coll. [25] avaient d'ailleurs déjà en 1999 démontré cela en faisant des micro-injections de naloxone dans le RVLM (rostral ventrolateral medulla) bulbaire sur un modèle de chats avec ischémie myocardique et hypertension chez qui on appliquait aussi une EA (4Hz, 0,5ms ; 25mn) au 6MC. Ainsi l'EA entraînait une baisse significative de la pression artérielle ($p < 0,05$) et la naloxone eût pour effet de lever l'effet inhibiteur de la réponse du système nerveux sympathique. Ce qui signifie que l'EA basse fréquence au 6MC active les récepteurs opioïdes localisés dans le noyau RVLM. Celui-ci est formé de plusieurs groupes de neurones dont les projections excitatrices rejoignent la corne latérale de la substance grise de la moelle où sont situés les corps cellulaires des neurones sympathiques pré-ganglionnaires.

Les mêmes auteurs ont confirmé et montré sur un modèle de chats hypertendus que l'EA (1-2 mA, 5 Hz, 0,5ms) sur les points 5MC (*jianshi*) et 6MC (*neiguan*)

entraîne une diminution de 39% de la pression en relation avec l'activation des récepteurs opioïdes δ (delta) et μ (mu) au niveau du RVLM (rostral ventrolateral medulla) du bulbe rachidien. Par contre pas d'activation des récepteurs κ (kappa). Donc les neurotransmetteurs endogènes impliqués dans la modulation des réponses cardiovasculaires réflexes à l'EA à 5 Hz chez le chat hypertendu sont les bêta-endorphines et enképhalines, mais pas la dynorphine [26].

On a vu qu'une boucle liant la substance grise périaqueduc-tale ventro-latérale (vIPAG) et le noyau RVLM (rostral ventrolateral medulla) du bulbe rachidien est impliquée dans les effets cardiovasculaires sympatho-inhibiteurs de l'EA entraînant une diminution prolongée (1-2 h) des élévations réflexes de la pression artérielle chez le chat anesthésié. Tjen et coll. ont démontré que l'effet hypotenseur de l'EA sur 5 MC et 6MC (2-4 Hz, 2-4 mA, 0,5ms, 30mn) est médié à travers cette voie faisant intervenir à la fois les récepteurs des opioïdes et de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dans le RVLM du bulbe rachidien mais aussi au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus (ARC). Par contre, pas d'action sur le récepteur de la nociceptine (orphanine FQ). Ainsi il apparaît que l'inhibition des réponses cardiovasculaires par EA au niveau du système autonome sympathique va activer les fibres A δ (delta) et C et fait donc intervenir une longue boucle impliquant le vIPAG, le RVLM et l'ARC [27].

Acupuncture manuelle et électroacupuncture

Nombreuses sont les études expérimentales réalisées en électroacupuncture alors qu'on en a peu en acupuncture manuelle. Pour pallier ce manque, Zhou et coll. ont comparé l'influence de l'acupuncture manuelle versus électroacupuncture dans les réponses cardiovasculaires sympathico-excitatrices sur un modèle de rat anesthésié et hypertendu par distension gastrique. Trente minutes d'EA de faible intensité et de basse fréquence (0,3-0,5 mA, 2 Hz) sur les points 5MC et 6MC, 36E et 37E, 6C et 7C ont sensiblement diminué la réponse hypertensive respectivement de 40, 39 et 44%.

En revanche, l'acupuncture placebo impliquant l'insertion d'aiguilles, sans stimulation sur 5 et 6MC ou 30 mn d'EA du 6 et 7GI n'entraîne pas de réaction antihypertensive ainsi que l'EA à la fréquence de 40 ou 100 Hz. L'acupuncture manuelle (MA) avec recherche du *deqi* en tournant l'aiguille à une fréquence de 2 Hz pendant 2 minutes sur les points 5 et 6MC en répétant toutes les 10 mn sur une période de 30 minutes a inhibé la réponse cardiovasculaire réflexe hypertensive de 33%, valeur non significativement différente de l'EA à 2 Hz (figure 5).

Ces données suggèrent que, d'une part l'acupuncture manuelle est équivalente en terme d'efficacité par rapport à l'EA basse fréquence à 2Hz sur l'effet hypotenseur du 5 MC et du 6MC, et d'autre part, qu'il n'y a pas une synergie ou un effet additif par l'utilisation de deux points d'acupuncture ayant le même effet hypotenseur. On note par ailleurs que l'EA à haute fréquence (40 et 100 Hz) n'a pas d'action hypotensive et que l'action sur l'hypertension de l'EA basse fréquence

ou l'acupuncture manuelle est activée par les afférences des fibres A δ (delta) et C [28].

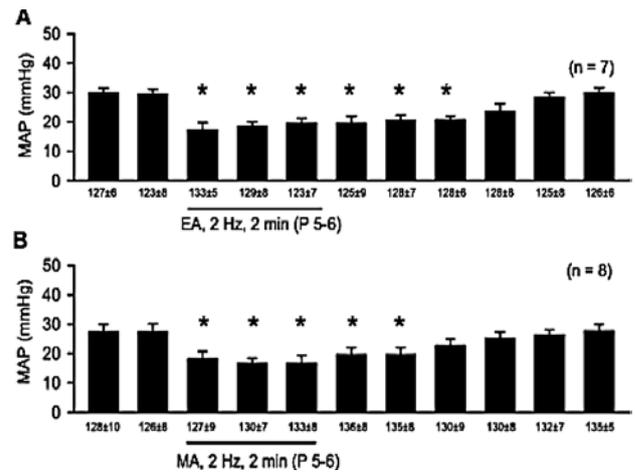


Figure 5. Les histogrammes objectivent l'augmentation de la pression artérielle sur un modèle de rats hypertendus par distension gastrique toutes les 10mn. On observe la réponse de la pression artérielle moyenne (MAP) après 30mn d'EA à 2 Hz (A) ou d'acupuncture manuelle (MA ; B) aux points 5 et 6MC. N = nombre de rats. * p < 0,05 : en comparaison EA et MA durant la stimulation versus la préstimulation. *Schéma de Zhou W et coll. J Appl Physiol. 2005.*

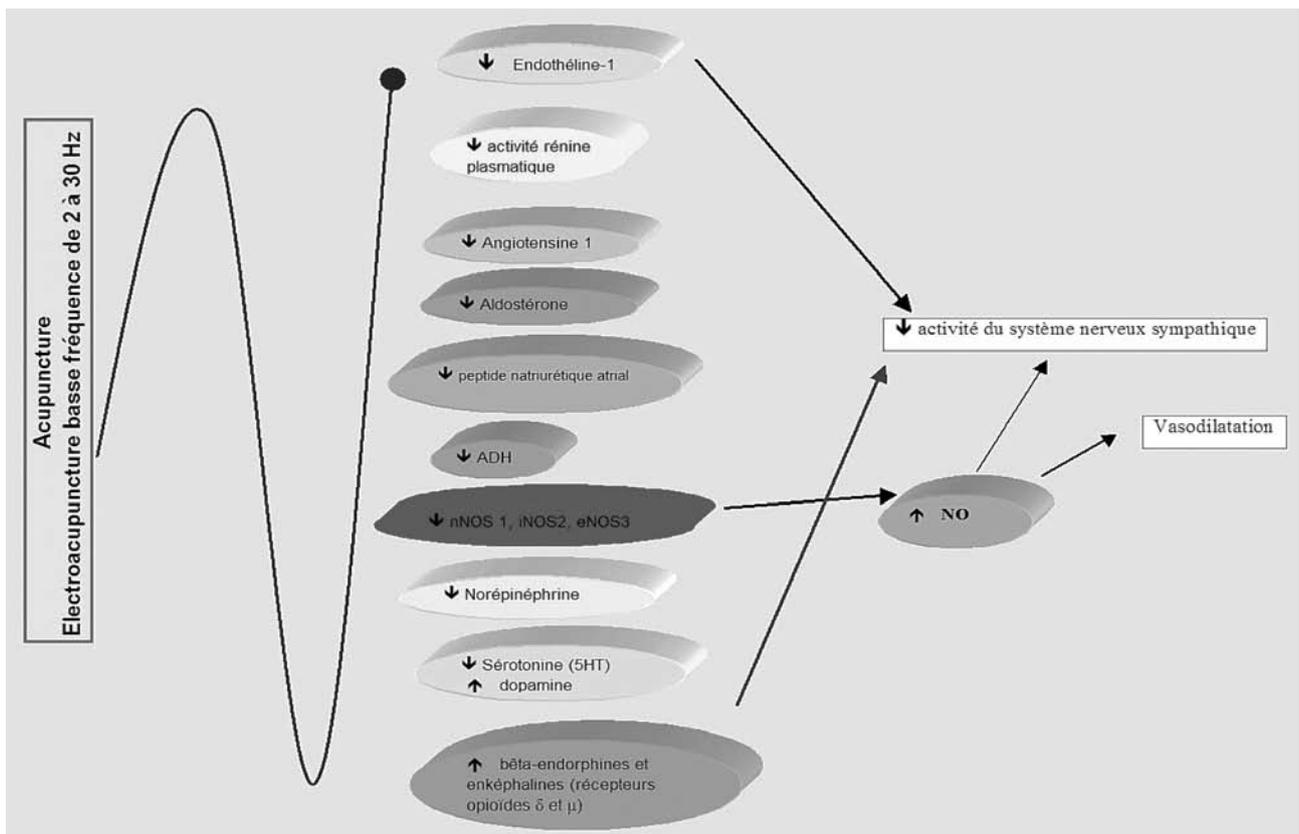


Figure 6. Mécanismes physiopathologiques des effets de l'acupuncture ou de l'EA sur l'hypertension.

La figure 6 récapitule tous les mécanismes physiopathologiques des effets de l'acupuncture ou de l'EA sur l'hypertension observés chez l'animal.

Conclusion

La médecine expérimentale objective que l'effet hypotenseur de l'acupuncture passerait par une modulation de nombreuses molécules (endothéline-1, rénine plasmatique, angiotensine II, aldostérone, NO, 5HT, norépinephrine, dopamine, enképhaline, β endorphine et acide γ -aminobutyrique (GABA). Dans un prochain article, à partir d'une étude de cas et des essais contrôlés randomisés sur l'homme, nous étudierons si et de quelle manière peuvent être confirmées ces actions.



Dr Jean-Marc Stéphan
 ✉ jm.stephan@acupuncture-medicale.org
 Secrétaire Général de l'ASMAF-EFA
 Co-coordonateur du DIU d'acupuncture
 obstétricale Faculté de médecine de Lille
 Chargé d'enseignement à la faculté de médecine Paris XI
 Médecin acupuncteur attaché au CH de Denain

Références

- Haute autorité de santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation 2005. Available from: URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HTA_2005_rap.pdf
- Shaw E, Anderson JG, Maloney M, Jay SJ, Fagan D. Factors associated with noncompliance of patients taking antihypertensive medications. *Hosp Pharm.* 1995 Mar;30(3):201-3, 6-7.
- Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique. 3^{éd} Française. Hypertension artérielle (HTA). [cited 13 novembre 2009]. Available from: URL : http://mm.msd-france.com/manuel_merck/16cvsa30.html.
- Lin JH, Shih CH, Kaphle K, Wu LS, Tseng WY, Chiu JH, et al. Acupuncture Effects on Cardiac Functions Measured by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in a Feline Model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008 Jan 23.
- Stener-Victorin E, Lundeberg T, Cajander S, Aloe L, Manni L, Waldenstrom U, et al. Steroid-induced polycystic ovaries in rats: effect of electro-acupuncture on concentrations of endothelin-1 and nerve growth factor (NGF), and expression of NGF mRNA in the ovaries, the adrenal glands, and the central nervous system. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003 Apr 8;1:33.
- Jiang X. Effects of magnetic needle acupuncture on blood pressure and plasma ET-1 level in the patient of hypertension. *J Tradit Chin Med.* 2003 Dec;23(4):290-1.
- Chiu YJ, Chi A, Reid IA. Cardiovascular and endocrine effects of acupuncture in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens.* 1997 Oct;19(7):1047-63.
- Wang J, Shen LL, Cao YX, Zhu DN. Effects of electroacupuncture on pressor response to angiotensin-(1-7) by amino acid release in the rostral ventrolateral medulla. *Acupunct Electrother Res.* 2003;28(1-2):25-34.
- Yang HY, Zhong XH, Liu TY, Kuai L, Gao M. [Impact of different emulated acupuncture-needle manipulations on blood pressure and myocardial angiotensin II content in spontaneous hypertension rats]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2008 Jun;33(3):186-90.
- Huang H, Liang S. Acupuncture at otoacupoint heart for treatment of vascular hypertension. *J Tradit Chin Med.* 1992 Jun;12(2):133-6.
- Anshelevich Iu V, Merson MA, Afanas'eva GA. [Serum aldosterone level in patients with hypertension during treatment by acupuncture]. *Ter Arkh.* 1985;57(10):42-5.
- Lee HS, Song JC, Kim KS. Effects of acupuncture on the plasma atrial natriuretic peptide. Aldosterone and renin activity in man. *Acupunct Electrother Res.* 1991;16(3-4):111-5.
- Lee HS, Yu YC, Kim ST, Kim KS. Effects of moxibustion on blood pressure and renal function in spontaneously hypertensive rats. *Am J Chin Med.* 1997;25(1):21-6.
- Cho ST, Lee HS, Kim KS. Effects of moxibustion on the plasma levels of aldosterone, antidiuretic hormone, cortisol and plasma renin activity in rabbit. *J. Korean Acup. Moxibustion Soc.* 1991;8:241-254.
- Chiu YJ, Chi A, Reid IA. Effect of blockade of nitric oxide synthesis on renin secretion in human subjects. *Clin Exp Hypertens.* 1999 Oct;21(7):1111-27.
- Dao P, Montani D, Duong-Quy S, Dinh-Xuan AT. Signalisation cellulaire et physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Mal Respir.* 2006;23:3S75-3S83.
- Li L, Yin-Xiang C, Hong X, Peng L, Da-Nian Z. Nitric oxide in vPAG mediates the depressor response to acupuncture in stress-induced hypertensive rats. *Acupunct Electrother Res* 2001;26(3):165-70.
- Chen S, Ma SX. Nitric oxide in the gracile nucleus mediates depressor response to acupuncture (ST36). *J Neurophysiol.* 2003 Aug;90(2):780-5.
- Huang YL, Fan MX, Wang J, Li L, Lu N, Cao YX, et al. Effects of acupuncture on nNOS and iNOS expression in the rostral ventrolateral medulla of stress-induced hypertensive rats. *Acupunct Electrother Res.* 2005;30(3-4):263-73.
- Kim DD, Pica AM, Duran RG, Duran WN. Acupuncture reduces experimental renovascular hypertension through mechanisms involving nitric oxide synthases. *Microcirculation.* 2006 Oct-Nov;13(7):577-85.
- Kim JI, Kim YS, Kang SK, Kim C, Park C, Lee MS, et al. Electroacupuncture decreases nitric oxide synthesis in the hypothalamus of spontaneously hypertensive rats. *Neurosci Lett.* 2008 Dec 3;446(2-3):78-82.
- Zhou Y, Wang Y, Fang Z, Xia C, Liu B, Chen Q, et al. [Influence of acupuncture on blood pressure, contents of NE, DA and 5-HT of SHR and the interrelation between

- blood pressure and whole blood viscosity]. *Zhen Ci Yan Jiu*. 1995;20(3):55-61.
23. Tjen ALSC, Li P, Longhurst JC. Prolonged inhibition of rostral ventral lateral medullary premotor sympathetic neurons by electroacupuncture in cats. *Auton Neurosci* 2003;106(2):119-31.
 24. Guo ZL, Moazzami AR, Longhurst JC. Electroacupuncture induces c-Fos expression in the rostral ventrolateral medulla and periaqueductal gray in cats: relation to opioid containing neurons. *Brain Res* 2004;1030(1):103-15.
 25. Chao DM, Shen LL, Tjen ALS, Pitsillides KF, Li P, Longhurst JC. Naloxone reverses inhibitory effect of electroacupuncture on sympathetic cardiovascular reflex responses. *Am J Physiol* 1999;276(6 Pt 2):H2127-34.
 26. Li P, Tjen ALS, Longhurst JC. Rostral ventrolateral medullary opioid receptor subtypes in the inhibitory effect of electroacupuncture on reflex autonomic response in cats. *Auton Neurosci*. 2001 Jun 20;89(1-2):38-47.
 27. Tjen ALSC, Li P, Longhurst JC. Role of medullary GABA, opioids, and nociceptin in prolonged inhibition of cardiovascular sympathoexcitatory reflexes during electroacupuncture in cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Dec;293(6):H3627-35.
 28. Zhou W, Fu LW, Tjen ALSC, Li P, Longhurst JC. Afferent mechanisms underlying stimulation modality-related modulation of acupuncture-related cardiovascular responses. *J Appl Physiol*. 2005 Mar;98(3):872-80.