

Jean-Marc Stéphan

## Problématique de la place de l'acupuncture dans la FIV

**Résumé :** Suite à la première publication allemande de Paulus sur l'influence de l'acupuncture dans la fécondation in vitro (FIV) parue en 2002 et objectivant une grossesse obtenue dans 42,5% du groupe acupuncture versus 26,3% dans le groupe contrôle, de très nombreux essais contrôlés randomisés ont étudié la possibilité d'augmenter le pourcentage d'implantation embryonnaire et celui des naissances viables lorsque les séances encadrent de 25 mn le transfert embryonnaire. Les résultats sont souvent contradictoires. Huit méta-analyses et revues sont parues depuis la première de Manheimer (n= 1366 patientes) qui montrait que le recours à l'acupuncture augmentait les chances de tomber enceinte de manière statistiquement significative. Leurs analyses sont aussi contradictoires. Cette synthèse permet d'évaluer la problématique de la place de l'acupuncture dans la FIV et d'établir pour toutes les femmes infertiles des protocoles à appliquer selon les *zheng*, mais aussi selon la technique de puncture et le temps optimum pour la séance d'acupuncture.

**Mots-clés :** FIV - pregnancy - in vitro fertilization - acupuncture - synthèse - *zheng* - indications.

**Summary:** Following the first German publication of Paulus on the influence of acupuncture in in vitro fertilization (IVF) published in 2002 and objectified a pregnancy achieved in 42.5% of the acupuncture group versus 26.3% in the control group, numerous randomized controlled trials have studied the possibility of increasing the embryo implantation rate and live birth rate when framing sessions of 25 minutes embryo transfer. The results are often contradictory. Eight meta-analyses and reviews have appeared since the first of Manheimer (n = 1366 patients) that showed that the use of needles increased the chances of getting pregnant statistically significant. Their findings are also contradictory. This synthesis assesses the issue of place of acupuncture in IVF and establishes protocols for all infertile women to apply as *zheng*, but also according to the technique and the optimum time for acupuncture. **Keywords:** IVF - pregnancy - in vitro fertilization-acupuncture - synthesis - *zheng*-indications.

En 2002, Paulus et coll. publièrent le premier essai contrôlé randomisé (ECR) sur l'impact de l'acupuncture lors d'une FIV ou FIC-ICSI [1]. Le protocole de traitement encadre la phase de transfert des embryons de deux séances d'acupuncture 25 mn avant et 25 mn après le transfert. Le taux de grossesse clinique est amélioré de manière significative, avec une augmentation relative du bénéfice de 61,6% [2]. Avant le transfert, les points utilisés sont : 6MC, 8Rte, 3F, 20VG, 29E et les points auriculaires *shenmen*, utérus, endocrine, subcortex (deux à droite et deux à gauche). Après transfert les points sont : 36E, 6Rte, 10Rte, 4GI avec les mêmes points auriculaires mais inversés. Dans les différents ECR, les critères de jugement sont le pourcentage de grossesses cliniques que l'on note par l'observation du sac gestationnel ou les battements cardiaques à l'échographie après six ou sept semaines de gestation, ou le pourcentage de naissances viables.

### Essais contrôlés randomisés, revues systématiques et méta-analyses à la recherche de l'efficacité de l'acupuncture dans la FIV

#### Les ECR

De nombreux ECR se sont inspirés de ce protocole de Paulus avec puncture ou non des points auriculaires [3-

15] ainsi que quelques essais cliniques ouverts [16,17]. D'autres auteurs ont utilisé des protocoles différents. Ainsi, Dieterle et coll. [18] ont préconisé une séance immédiatement après le transfert (4VC, 6VC, 29E, 6MC, 8 et 10Rte) et la seconde séance trois jours après (4GI, 6Rte, 36E, 3R et 3F). Wang et coll. puncturaient à distance du transfert (deux fois par semaine durant la phase folliculaire (6MC, 8 et 9VB, 29 et 36E, 8 et 10Rte, 3F, *zizong*, 4 et 6VC) puis durant la phase lutéale (36E, 9 et 10Rte, 3F, 15V, 20 et 23V) pendant le protocole de traitement de la FIV [19]. Chen et coll. ont préféré utiliser un traitement selon les tableaux *zheng* [20,21] etc.

Quoi qu'il en soit, les résultats sont très hétérogènes : il est possible de trouver soit un bénéfice statistiquement significatif de l'acupuncture par rapport au groupe contrôle [1,8,10,11,18,20,21], soit aucune différence significative [3,6,7,9,12,13,19], voire même une efficacité du placebo par rapport au groupe contrôle [3,15].

#### Les méta-analyses

Huit méta-analyses se sont succédés depuis 2008 pour essayer de faire la part des choses [22-29]. La première de Manheimer [22] (n=1366 patientes) conclut que

l'acupuncture administrée pendant la période de transfert élève le taux de grossesse et de naissance avec respectivement un odds ratio (OR) de 1,65 (intervalle de confiance à 95 % de 1,27 à 2,14 ; nombre de sujets à traiter (NNT) : 10 ; de 7 à 17) et à 1,91 (IC 95% : 1,39 à 2,64 ; NNT 9 ; de 6 à 17) par rapport au groupe contrôle. Cependant, Nguyen [2] dans l'étude de cette méta-analyse notait des incohérences comme le fait de ne pas avoir analysé les ECR chinois [10,11] ou d'avoir exclus cinq ECR [30-34] ayant comme critère de jugement principal l'analgésie [35]. Et il s'étonnait des discordances d'autres méta-analyses.

En effet la méta-analyse de Cheong [25] (méta-analyse Cochrane) de 2008, puis mise à jour en décembre 2011, analysant treize ECR confirme que lorsque l'acupuncture est exécutée le jour du transfert d'embryons, il y a des preuves du bénéfice de l'acupuncture sur le taux de naissance d'un enfant vivant (OR : 1,86 ; IC à 95% 1,29 à 2,77) mais pas d'efficacité lorsqu'elle est exécutée deux à trois jours après le transfert (OR : 1,79 ; IC 95% : 0,93 à 3,44). Pas de preuve non plus du bénéfice de l'acupuncture sur la grossesse quand l'acupuncture est réalisée autour du temps du recueil de l'ovocyte. Les auteurs objectivent que même si un effet bénéfique de l'acupuncture est observé sur le taux de naissance d'enfants vivants, il est possible que l'effet placebo en soit la cause, du fait d'une population insuffisante incluse dans les essais [25]. La méta-analyse de Ng et coll. confirme aussi les bénéfices de l'acupuncture avec un taux de grossesse significativement augmenté lorsqu'elle est pratiquée le jour du transfert des embryons (OR 1,83 ; IC 95% 1,40-2,9) [23].

Par contre, les quatre dernières méta-analyses parues entre fin 2008 et 2010 [24,26-28] concluent toutes que l'augmentation du pourcentage de grossesse ainsi que celui des naissances viables par acupuncture manque de preuves statistiquement significatives.

Une huitième méta-analyse (n=5807) vient de paraître en janvier 2012 [29] qui inclut vingt-quatre ECR, soit dix de plus en moyenne que les précédentes méta-analyses. En fait par rapport à la méta-analyse de Manheimer, les auteurs vont réintroduire les cinq ECR que Nguyen

avait relevés ayant comme critère principal l'analgésie [2]. En outre, on trouvera d'autres ECR d'électroacupuncture (EA) non analysés [63,64], des ECR chinois [20,36], un ECR à cinq bras utilisant le laser [37] sur les points d'acupuncture selon le protocole de Paulus, un autre sur le transfert des embryons congelés [38] et enfin un résumé issu des actes d'un congrès européen [39]. L'équipe de Zheng a montré que, globalement, les femmes qui ont bénéficié d'acupuncture ont eu un pourcentage de grossesse légèrement plus élevé que les femmes qui n'ont pas eu de thérapie (OR=1,22 ; IC 95% 1,01-1,47 ; p=0,04), mais pas un taux de natalité plus élevé. Hélas comme on pouvait s'y attendre, le gros problème de cette méta-analyse est l'hétérogénéité très importante ( $I^2=58%$  ; p=0,0002). Les auteurs combinent des études trop différentes d'un point de vue méthodologique : acupuncture manuelle, EA, laser acupuncture etc., groupes témoins contrôles différents, calendriers des séances d'acupuncture différents. Ainsi en excluant cinq études utilisant dans le groupe témoin les aiguilles Streitberger, les résultats concernant le pourcentage de grossesse clinique étaient meilleurs (OR= 1,34 ; IC 95% =1,08-1,67 ; p=0,007) bien que toujours hétérogènes ( $I^2=52%$  p=0,005). De manière similaire, le pourcentage de naissance viable était plus élevé versus groupe témoin sans aiguilles Streitberger (OR= 1,63 ; IC 95% = 1,16-2,30 ; p=0,005), mais hélas ne concernait que trois ECR [14,30,64]. De ce fait, on peut émettre des réserves sur cette étude qui paraît juste montrer que les aiguilles placebo ne sont pas si inertes que cela.

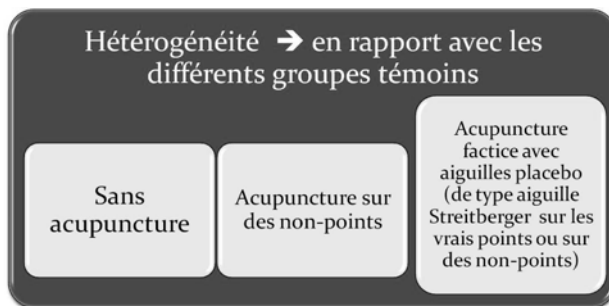
Ainsi, il apparaît important d'essayer d'apporter plusieurs explications à ces résultats discordants.

### **Problématique des discordances de résultats dans les méta-analyses et ECR**

#### *Problème du groupe témoin et de l'acupuncture factice*

La source d'hétérogénéité retrouvée dans les méta-analyses peut être en rapport avec les différents groupes témoins (contrôle). En effet, les groupes acupuncture sont comparés soit à des groupes témoins sans acupuncture, soit à des groupes témoins avec acupuncture sur des non-points, soit acupuncture factice avec aiguilles

placebo (de type aiguille Streitberger [40]) sur les vrais points ou sur des non-points. Il est donc aisé de comprendre la large hétérogénéité des résultats (figure 1).



**Figure 1.** Les sources d'hétérogénéité en fonction des groupes témoins.

Il est fort possible que les interventions avec acupuncture factice aient des effets plus grands que les placebos aussi bien pharmacologiques que physiques [41]. Ainsi l'acupuncture feinte sur des non-points, surtout appliquée sur le même dermatome, n'est pas inerte et ne peut être considérée comme placebo car faisant intervenir le système limbique [42].

Par ailleurs, les travaux de Linde et coll. montrent que la différenciation entre effet spécifique de l'acupuncture et effet non-spécifique (placebo) nécessite le recrutement de huit cents sujets par ECR en double bras pour une puissance de 80% et ceci afin d'obtenir une différence moyenne standardisée (SMD) de 0,2 pour un effet spécifique [43]. Cela suggère de ce fait que tous les ECR qui actuellement comparent l'acupuncture véritable à l'acupuncture factice sont tous de petite puissance. Cela peut expliquer aussi pourquoi certains ECR peuvent montrer une acupuncture factice aussi efficace que l'acupuncture véritable voire plus efficace. D'autre part, l'acupuncture réalisée avec des aiguilles factices qui paraissent pénétrer la peau mais qui en réalité coulissent dans le manche, entraîne également une sensation de piqûre ou de pénétration pouvant simuler, chez un sujet naïf en acupuncture, la sensation de réaliser une véritable séance. Malheureusement, ces dispositifs semblent aussi être actifs comme l'attestent certains ECR réalisés en acupression (qui déclenche une réaction similaire) pour réduire les douleurs du travail [44] ou les lombalgies [45], ou comme semblent le penser certains auteurs [3].

Un autre point à souligner est le caractère subjectif ou objectif du critère principal de jugement.

Ainsi, dans les études cliniques concernant l'efficacité de l'acupuncture dans les algies, critère de jugement subjectif, il est judicieux de réaliser idéalement des ECR à trois bras : un bras acupuncture, un bras contrôle ou témoin et un bras acupuncture factice. Le but est double : différencier l'effet spécifique de l'effet non-spécifique (c'est le fait de comparer le bras acupuncture à celui de l'acupuncture factice), démontrer l'efficacité de l'acupuncture (comparaison entre bras acupuncture versus bras témoin sans traitement) et éventuellement de définir sa place dans la stratégie thérapeutique (bras acupuncture versus bras contrôle avec traitement).

Par contre dans les ECR concernant la FIV, les effets liés aux effets placebo semblent moins importants à prendre en compte parce que le critère de jugement principal est totalement objectif : la grossesse. Il n'y a donc pas lieu de tenir compte d'un groupe témoin avec acupuncture factice comme pour les ECR d'acupuncture à visée antalgique, où le caractère placebo peut entraîner le patient, en attente d'un bénéfice, à minorer sa douleur. Manheimer considère d'ailleurs que dans les ECR concernant la FIV où le critère de jugement est la grossesse, critère non subjectif, le fait de prévenir les patientes qu'elles peuvent se retrouver dans un groupe placebo peut être source de biais [47]. En effet, on sait que la relation existant entre stress, anxiété et FIV est susceptible d'être modulée par l'acupuncture [4]. De ce fait un biais de confusion peut être trouvé car les femmes participant à un ECR sur la FIV pourraient bénéficier de manière subjective d'une réduction de leur niveau de stress psychologique, même si elles se trouvent dans un groupe d'acupuncture factice. Aussi, selon Steiner-Victorin et Mainheimer [46,47], il est judicieux de se poser la question de l'utilisation du groupe témoin avec acupuncture factice.

#### *Le lieu de l'intervention*

En étudiant l'hétérogénéité de certaines méta-analyses comme celles de El-Toukhy ( $I^2=68,2\%$ ,  $p=0,003$ ) [24] ou de Cheong ( $I^2=71\%$ ,  $p=0,01$ ) [25] qui ne montrent aucune différence significative dans le taux de gros-

sesse clinique avec respectivement un  $RR=1,23$  (IC 95%=0,96-1,58 ;  $p=0,1$ ) et un  $OR=1,38$  (IC=0,78-2,44 ;  $p=0,27$ ) entre les groupes témoin et acupuncture, on constate que cette hétérogénéité semble due à l'étude de Craig et coll. qui est le seul ECR objectivant un taux de grossesse clinique nettement en faveur du groupe contrôle [15].

On s'aperçoit ainsi que même si cette étude a utilisé le protocole de Paulus, elle est néanmoins la seule dont les séances d'acupuncture n'ont pas été faites in situ dans le centre de PMA comme tous les autres ECR, mais en dehors du site avant et après le transfert, ce qui peut engendrer un stress lui-même responsable d'échecs de FIV.

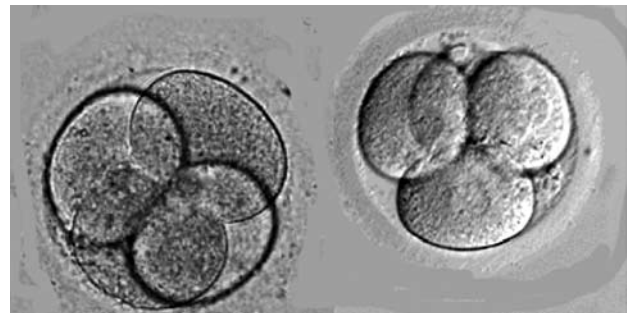
### *Le choix des points*

Se pose aussi la question des points interdits durant la grossesse qui pourraient entraîner l'échec de la FIV. On constate que le protocole de Paulus utilise 25mn après le transfert les points 4GI et 6Rte. Or selon différents auteurs [48-51] la ponction de ces points est à éviter durant la grossesse car ayant une action ocytotique sur un utérus gravide. Donc ils favoriseraient la motilité utérine et induiraient le travail chez la femme enceinte [52,53]. Néanmoins une étude expérimentale récente de 2011 réalisée chez des rates gravides a démontré que l'utilisation conjointe de ces deux points ne favorisait ni avortements, ni augmentation de morts in utero durant la grossesse [54]. D'ailleurs d'autres travaux optaient pour une action tocolytique ou régulatrice de la motilité utérine [55-57]. Le débat semble n'être pas clos [58,59]. Néanmoins dans le cadre de la FIV et dans le doute d'une éventuelle augmentation de la motilité utérine qui serait préjudiciable, ces points sont peut être mal choisis.

### *Le nombre d'embryons transférés*

Toujours dans cette étude de Craig, mais aussi dans celles de So [3] et de Moy [12] qui objectivent l'inefficacité de l'acupuncture, voire l'efficacité du placebo, on peut remarquer que le pourcentage de grossesse clinique est très important dans le groupe témoin par rapport au groupe acupuncture. Par exemple, on retrouve respectivement pour ces trois ECR un pourcentage de grossesse

clinique de 69,6% dans le groupe témoin versus 43,8% dans le groupe acupuncture [15], 55,1% versus 43,8% [3], 52,7% versus 45,3% [12]. Ceci est à opposer aux pourcentages des autres ECR positifs où la moyenne des grossesses cliniques ne dépasse pas les 30% dans les groupes témoins. Stener-Victorin et Manheimer mettent en exergue le fait que ces pourcentages aussi élevés dans le groupe témoin sont déjà la limite maximale que l'on peut obtenir avec le traitement classique de la FIV et que l'acupuncture, ni d'ailleurs aucune autre intervention ne pourrait les augmenter davantage [46]. La raison potentielle serait les multiples transferts d'embryons. En effet, on peut observer par exemple dans l'ECR de So qu'il y a environ 90% de transfert de deux embryons (figure 2) pour à peine 10% de transfert d'un unique embryon.



**Figure 2.** Transfert de deux embryons au stade de quatre cellules.

Il est donc possible que l'acupuncture soit mieux indiquée dans les FIV avec transfert mono-embryonnaire plutôt que pluri-embryonnaire. Ce qui d'ailleurs va dans le bon sens car on sait que les grossesses multiples constituent l'une des complications les plus fréquentes de la fécondation in vitro et sont associées à un taux important de morbidité et de mortalité maternelle et périnatale. Le coût peut être élevé pour la santé publique sans oublier les conséquences sociales et psychologiques. De ce fait, de plus en plus de centres de FIV en Europe appliquent actuellement le transfert électif d'un seul embryon comme pratique standard chez les jeunes femmes. Une étude confirme d'ailleurs les recommandations actuelles visant à limiter le nombre d'embryons transférés à un ou à deux par cycle et ils suggèrent que le transfert de trois embryons ou plus devrait être évité, quel que soit l'âge de la femme [60].

## La stimulation électrique des points d'acupuncture

A la suite de ses méta-analyses [24,26,27], El-Toukhy et coll. ont recommandé de ne pas utiliser l'acupuncture au moment du transfert de l'embryon durant la FIV. En raison du manque de preuves, ils proclament d'autre part qu'il est inutile de mener des recherches dans ce domaine ou d'incorporer l'acupuncture dans la pratique quotidienne [61].

Pourtant, toutes les possibilités d'intervenir par différents protocoles et techniques n'ont pas été explorées. Ainsi on remarque que les ECR analysés dans les différentes méta-analyses ont été réalisés par utilisation de l'acupuncture traditionnelle avec recherche du *deqi*.

Un ECR paru en octobre 2011 va employer non plus l'acupuncture mais la stimulation électrique percutanée acupuncturale (TEAS= transcutaneous electrical acupoint stimulation) à l'aide d'électrodes collées sur la peau en regard des points d'acupuncture [62]. Il s'agit d'un ECR prospectif en simple aveugle avec trois groupes de femmes suivies pour FIV et FIV-ICSI. Le groupe 1 (n=99) est le groupe placebo utilisant un faux traitement TEAS (2Hz intermittent 10s avec stimulation et 10s sans, 5mA). Le groupe 2 (n=110) est le groupe TEAS avec administration de la stimulation électrique à une fréquence de 2Hz (10-12mA) pendant 30mn après le transfert. Le groupe 3 (n=100) est le groupe double TEAS avec stimulation de 30 mn (2Hz, 15-20mA) 24 h avant le transfert sur les points 8Rte (*diji*), 29E (*guilai*), 10Rte, *zigong* suivi d'une autre séance 30mn après le transfert avec les mêmes paramètres électriques que le groupe 2.

Pour les trois groupes, les points utilisés après transfert sont : 36E (*zusanli*), 13R (*taixi*), 23V (*shenshu*) et 4VC (*guanyuan*).

Le critère principal de jugement est le pourcentage de grossesse clinique confirmée par une observation ultrasonique de l'activité cardiaque fœtale six semaines après le transfert. Les critères de jugement secondaires sont le pourcentage d'implantation embryonnaire et celui de naissances viables. Les auteurs obtiennent une amélioration statistiquement significative dans le groupe 2 respectivement 42,7% de grossesse clinique (p=0,044)

et 37,3% de naissance viable (p=0,011) par rapport au groupe 1 placebo respectivement 29,3% de grossesse clinique et 21,2% de naissance viable et même davantage d'amélioration en cas de double TEAS, respectivement 50% (p=0,003), 42% (p=0,002). Pas de différence significative entre les groupes 2 et 3.

En conclusion les auteurs montrent une amélioration significative de grossesse par TEAS lors de la FIV, tout particulièrement en cas de double stimulation à 2Hz, 24h avant et 30mn après transfert.

Cet ECR en intention de traiter, bien randomisé, en simple aveugle offrant une qualité méthodologique satisfaisante (Jadad=4) peut réouvrir la voie vers d'autres ECR de plus grande puissance concernant cette fois l'électroacupuncture (EA).

En effet, il faut noter que si cet ECR est le premier à utiliser le TEAS, l'EA elle-même a déjà montré un bénéfice dans la FIV [20,21] en utilisant le traitement selon les syndromes *zheng* et non celui de Paulus et coll. [1]. Mais ces ECR n'avaient pas été inclus dans les différentes méta-analyses car étaient en langue chinoise et de mauvaise qualité méthodologique. De même, d'autres ECR utilisant l'EA, mais ayant comme critère de jugement principal soit l'analgésie [30-34], soit plusieurs critères de jugements [63,64] et non uniquement le taux de grossesse clinique, n'avaient pas été incorporés dans les méta-analyses, sauf dans celui de Zheng [29] dont on connaît les réserves.

## Acupuncture de l'infertilité selon les indications

L'acupuncture dans l'assistance médicale à la procréation semble donc pouvoir être recommandée en appliquant certains protocoles et indications.

### *Protocole de traitement précédant de plusieurs mois la FIV et selon les zheng*

Szabó propose un protocole de traitement de fond à commencer idéalement dans les trois mois avant la FIV en fonction de la différenciation des syndromes (*zheng*) avec une séance une fois par semaine ou tous les quinze jours, puis on continue par le traitement adapté du protocole de Paulus durant le transfert [16].

Cela ne diffère guère du protocole de Guiraud-Sobral [65] qui préconise également le traitement en fonction des *zheng* à faire une fois en début de cycle, puis une séance en 2ème partie du cycle pendant un ou plusieurs mois jusqu'à obtention de cycles réguliers et l'équilibre des pouls. Puis, il est proposé de puncturer dans les trois jours qui suivent le transfert les points 36E, 6Rte et 7C et selon la pathologie (par exemple en cas d'ovaires polykystiques : 25E, 12Rte et 13R).

Agissant également sur la différenciation des syndromes *zheng*, Cui et coll. [21] ont réalisé un essai clinique avec stimulation électroacupuncturale tous les jours pendant 30mn avant et pendant l'hyperstimulation de l'ovulation contrôlée, deux jours après les règles du cycle précédent la FIV et cela jusqu'au jour du prélèvement ovarien. Les points choisis communs à tous les *zheng* sont : 4VC (*guanyuan*), *zigong* et 6Rte (*sanyinjiao*). Puis selon le diagnostic différentiel, en cas de Vide du Rein, il est ajouté 3R (*taixi*) ; en cas de Glaires-Humidité, 40E (*fenglong*) ; et si Stagnation du *qi* du Foie 3F (*taichong*), 4GI (*hegu*). Ont été comparés dans cet essai clinique cinquante-deux cas de type Vide du Rein, quarante-quatre cas de type Stagnation du *qi* du Foie, 30 cas de type Glaires-Humidité. Les auteurs constatent que le pourcentage de grossesse clinique était supérieur chez les patientes stériles de type Vide du Rein et de type Stagnation du *qi* du Foie comparé au type Glaires-Humidité. Cet essai clinique est bien entendu de faible qualité méthodologique (Jadad=0) et de faible puissance, néanmoins il a le mérite de montrer la possibilité de traiter selon les *zheng*.

Notons aussi l'intérêt de puncturer dans la phase lutéale de la FIV : trois jours après le transfert selon l'ECR de Dieterle [18].

### *FIV dans les infertilités non affectées par une influence ovarienne ou séminale*

L'équipe brésilienne de Madaschi et coll. [14] a étudié l'influence de l'acupuncture chez des femmes en FIV-ICSI dans un ECR comprenant un groupe acupuncture (n=208) et un groupe témoin (n=208) sans acupuncture. Aucun effet bénéfique de l'acupuncture n'est retrouvé en appliquant le protocole de Paulus. Le

pourcentage de grossesse clinique évalué par échographie entre quatre et six semaines après le transfert est de 32,8% dans le groupe témoin versus 40,4% dans le groupe acupuncture (p=0,652) et les naissances viables respectivement 27,4% versus 33,7% (p=0,763). Cependant dans un sous-groupe concernant les facteurs tubo-utérins ou les causes idiopathiques, en d'autres termes toutes les causes non affectées par une influence ovarienne ou séminale, un bénéfice est observé de manière statistiquement significative (OR=5,15 ; IC 95% de 1,03-34,5 ; p=0,048).

Cet ECR de qualité moyenne selon les normes méthodologiques (Jadad=3 - manque de groupe placebo, mais problématique elle-même controversée comme nous l'avons vu plus haut dans le cadre de la FIV) objective un intervalle de confiance bien trop large pour un échantillon de population réduit (n=77). Néanmoins, c'est donc aussi une voie de recherche à poursuivre.

## Conclusion

Bien que l'acupuncture dans la FIV soit encore controversée, il semble que l'engouement ne cesse pas. Ainsi actuellement sont référencés encore dix ECR en phase de recrutement ou de publication dans le méta-registre d'essais cliniques contrôlés (mRCT) et cela uniquement en langue anglaise [66], ce qui pourrait peut-être faire évoluer les connaissances. Et il est tout à fait licite de recommander l'acupuncture dans l'assistance médicale à la procréation selon certains protocoles et indications chez toutes les femmes infertiles.



Dr Jean-Marc Stéphan  
✉ jean-marc.stephan@univ-lille2.fr  
Co-directeur de la revue « Acupuncture & Moxibustion »  
Co-coordonateur du DIU acupuncture obstétricale Lille 2  
Chargé d'enseignement à la faculté de médecine Paris Sud XI et Rouen

Conflit d'intérêts : aucun

## Références

1. Paulus WE, Zhang M, Strehler E, El-Danasouri I, Sterzik K. Influence of acupuncture on the pregnancy rate in patients who undergo assisted reproduction therapy. *Fertil Steril*. 2002;77(4):721-4.
2. Nguyen J. L'acupuncture élève le taux de grossesse après transfert d'embryons. *Acupuncture & Moxibustion*. 2004;3(3):213-5.

### Petit glossaire de lecture critique d'articles médicaux

#### Degré de signification (*p*)

Risque de se tromper lorsque l'on conclut à une différence dans un test statistique, la plupart des tests étant construits pour mettre en évidence une différence. Lorsqu'on fait un test statistique, le logiciel donne le résultat du test mais surtout le « *p* » ou degré de signification. Le risque d'erreur considéré comme acceptable est le seuil de signification. Classiquement, le risque d'erreur acceptable est inférieur à 5 %. Donc, si  $p < 0,05$ , on a moins de 5 % de chances de se tromper en concluant à une différence, on dit que la différence est significative.

#### Essai contrôlé

Essai dans lequel il y a un groupe considéré comme témoin (contrôle) et un groupe de sujets traités.

#### Essai en double aveugle ou double insu

Essai au cours duquel, ni le patient, ni le médecin ne connaissent le traitement pris. Cela permet d'éliminer l'effet placebo chez le patient et les biais de mesure liés à la subjectivité du médecin. Dans l'essai en triple aveugle, le chercheur qui analyse les résultats ne sait pas quel groupe de patients a reçu quel type de traitement.

#### Essai ouvert

Essai thérapeutique souvent mené sur un petit groupe de sujets, parfois comparatif, permettant d'étudier la faisabilité d'un essai comparatif à plus grande échelle.

#### Groupe contrôle (groupe témoin)

Groupe qui reçoit le traitement de référence ou le placebo, par opposition au groupe qui reçoit le nouveau traitement dans un essai thérapeutique contrôlé.

#### Hétérogénéité

Le test d'hétérogénéité teste si les résultats de tous les essais peuvent être considérés comme similaires. C'est l'hypothèse d'homogénéité. Le regroupement de ces essais est alors licite. Si le test d'hétérogénéité est significatif, il existe au moins un essai dont le résultat ne peut pas être considéré comme identique aux autres. Cette situation pose le problème du recours à un modèle aléatoire (encore appelé modèle mixte) pour rendre le regroupement des essais licite. Le test  $I^2$  de Higgins souvent utilisé qui calcule le pourcentage de variation entre les ECR lié à une hétérogénéité et non au seul hasard doit être inférieur à 25% pour indiquer une hétérogénéité faible.

#### Intervalle de confiance

Fourchette de valeurs qui encadre une estimation. Quand on parle d'un intervalle de confiance à 95 %, c'est que la probabilité que la vraie valeur du paramètre estimé soit comprise dans cette fourchette est de 0,95.

#### Jadad (score de)

Score établi par Jadad, élaboré pour évaluer la qualité méthodologique des ECR. Ce score comprend trois critères : la randomisation qui doit être citée, décrite et appropriée (2 points), le caractère aveugle (insu-patient et insu-évaluateur : 2 points) et la mention des sorties d'études et des arrêts de traitements par analyse en intention de traiter (1 point). Sur cinq points possibles, un score inférieur à 3 indique une qualité insuffisante. Actuellement, un Jadad supérieur à 3 est nécessaire pour être inclus dans une méta-analyse rigoureuse.

#### Méta-analyse

Analyse globale qui fait la synthèse entre différentes études au moyen de méthodes statistiques appropriées. Elle comporte un volet qualitatif (évaluation de la qualité d'une étude, c'est-à-dire de l'absence de biais et de la force du plan d'étude, etc. au moyen de critères) et un volet quantitatif (intégration des données numériques pour augmenter la puissance statistique d'une étude).

#### Odds ratio (rapport de cotes) OR

Rapport de deux odds : celui estimé chez les exposés sur celui estimé chez les non exposés.

	Malade	Non Malade	
Exposé au risque	A	B	A+B
Non exposé au risque	C	D	C+D
	A+C	B+D	N (total)

Le rapport  $(A \times D) / (B \times C) =$  odds ratio (OR). Si la prévalence est faible, OR est équivalent au risque relatif RR.

La valeur de l'OR doit s'interpréter avec son intervalle de confiance ou la valeur du test du Chi-2 calculée sur le tableau.

Un OR supérieur à 1 signifie que le « facteur de risque » augmente la proportion de maladie. Si l'OR est inférieur à 1, le « facteur de risque » étudié représente plutôt un facteur préventif (exemple un traitement) efficace qui diminue la proportion de malades.

#### Puissance

Dans un test statistique, c'est la probabilité de conclure à l'existence d'une différence qui existe dans la réalité entre deux groupes lorsqu'elle existe vraiment dans une population ( $P=1-\text{erreur}$ ). Elle augmente avec le nombre de sujets inclus dans l'étude. Elle est fixée a priori. Elle peut être recalculée à la fin de l'étude, en fonction du nombre de patients qui ont effectivement participé à l'étude.

#### Randomisation

Tirage au sort des patients permettant une répartition au hasard, aléatoire, des patients dans deux ou plusieurs groupes : un groupe expérimental exposé à un effet et un groupe de contrôle qui ne l'est pas. Dans l'idéal, elle aboutit à un profil de biais potentiels inconnus qui est similaire dans les deux groupes.

#### Risque relatif

C'est un indicateur qui mesure l'association entre un facteur d'exposition et un événement (survenu d'une maladie, décès, etc.)

Sur un tableau de contingence, on peut définir :

	Malade	Non Malade	
Exposé au risque	A	B	A+B
Non exposé au risque	C	D	C+D
	A+C	B+D	N (total)

Incidence chez les exposés :  $IE = A / (A + B)$

Incidence chez les non exposés :  $INE = C / (C + D)$

$A/(A+B)/C/(C+D)$  est appelé : « risque relatif RR ».

Les exposés ont RR fois plus de risques de développer la maladie que les non exposés. Un risque relatif supérieur à 1 signifie que l'exposition augmente le risque (facteur de risque), un risque inférieur à 1 signifie que l'exposition diminue le risque (facteur protecteur). Lorsqu'il est égal à 1, les probabilités de la survenue de l'événement dans les deux groupes sont égales.

3. So EW, Ng EH, Wong YY, Lau EY, Yeung WS, Ho PC. A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment. *Hum Reprod.* 2009;24(2):341-8.
4. Balk J, Catov J, Horn B, Gecsi K, Wakim A. The relationship between perceived stress, acupuncture, and pregnancy rates among IVF patients: a pilot study. *Complement Ther Clin Pract.* 2010;16(3):154-7.
5. Paulus WE, Zhang M, Strehler E, Seybold B, Sterzik K. Placebo-controlled trial of acupuncture effects in assisted reproduction therapy. *Hum Reprod* 2003;18:xviii18-9.
6. Benson MR, Elkind-Hirsch KE, Theall A, Fong K, Hogan RB, Scott RT. Impact of acupuncture before and after embryo transfer on the outcome of in vitro fertilization cycles: a prospective single-blind randomized study. *Fertil Steril* 2006;86:S135 (Abstract P-18).
7. Smith C, Coyle M, Norman RJ. Influence of acupuncture stimulation on pregnancy rates for women undergoing embryo transfer. *Fertil Steril* 2006;85:1352-8.
8. Westergaard LG, Mao Q, Kroglund M, Sandrini S, Lenz S, Grinsted J. Acupuncture on the day of embryo transfer significantly improves the reproductive outcome in infertile women: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril.* 2006;85(5):1341-6.
9. Domar AD, Meshay I, Kelliher J, Alper M, Powers RD. The impact of acupuncture on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2009;91(3):723-6.
10. Zhang M, Huang G, Lu F, Paulus WE, Sterzik K. [Effect of acupuncture on pregnancy rate in embryo transfer]. *Chinese Acupuncture and Moxibustion.* 2002;22(8):507-509. Traduction Gatineaud ME. Available from: URL:[http://www.gera.fr/modules.php?name=Downloads&d\\_op=getit&lid=2391](http://www.gera.fr/modules.php?name=Downloads&d_op=getit&lid=2391)
11. Zhang M, Huang G, Lu F, Paulus WE, Sterzik K. Traduction Gatineaud ME. [Effet de l'acupuncture sur le taux de grossesse après transfert d'embryon et son mécanisme : étude contrôlée randomisée]. *Chinese Acupuncture and Moxibustion.* 2003;23(1):3. Available from: URL: [http://www.gera.fr/modules.php?name=Downloads&d\\_op=getit&lid=2390](http://www.gera.fr/modules.php?name=Downloads&d_op=getit&lid=2390).
12. Moy I, Milad MP, Barnes R, Confino E, Kazer RR, Zhang X. Randomized controlled trial: effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2011;95(2):583-7.
13. Andersen D, Løssl K, Nyboe Andersen A, Fürbringer J, Bach H, Simonsen J, Larsen EC. Acupuncture on the day of embryo transfer: a randomized controlled trial of 635 patients. *Reprod Biomed Online.* 2010;21(3):366-72.
14. Madaschi C, Braga DP, Figueira Rde C, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Effect of acupuncture on assisted reproduction treatment outcomes. *Acupunct Med.* 2010;28(4):180-4.
15. Craig LB, Criniti AR, Hansen KR, Marshall LA, Soules MR. Acupuncture lowers pregnancy rates performed before and after embryo transfer. *Fertility and Sterility.* 2007;88(suppl1):s40.
16. Szabó N. Intérêt de l'acupuncture dans la procréation médicale-assistée. *Acupuncture & Moxibustion.* 2010;9(4):267-274.
17. Gallon C, Paquier-Frering B. Intégration de l'acupuncture en médecine occidentale : exemple de l'aide médicale à la procréation. *Acupuncture & Moxibustion.* 2010;9(4):281-283.
18. Dieterle S, Ying G, Hatzmann W, Neuer A. Effect of acupuncture on the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a randomized, prospective, controlled clinical study. *Fertil Steril.* 2006;85(5):1347-51.
19. Wang W, Check JH, Liss JR, Choe JK. A matched controlled study to evaluate the efficacy of acupuncture for improving pregnancy rates following in vitro fertilization-embryo transfer. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2007;34(3):137-8.
20. Chen J, Liu LL, Cui W, Sun W. [Effects of electroacupuncture on in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) of patients with poor ovarian response]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2009;29(10):775-9.
21. Cui W, Liu LL, Sun W, Kong W. [Effects of electroacupuncture on in vitro fertilization and embryo transplantation in the patient of infertility with different syndromes]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2008;28(4):254-6. Traduction française Gatineaud ME. Available from: [http://www.gera.fr/modules.php?name=Downloads&d\\_op=getit&lid=2407](http://www.gera.fr/modules.php?name=Downloads&d_op=getit&lid=2407).
22. Manheimer E, Zhang G, Udoff L, Haramati A, Langenberg P, Berman BM, Bouter LM. Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336(7643):545-9.
23. Ng EH, So WS, Gao J, Wong YY, Ho PC. The role of acupuncture in the management of subfertility. *Fertil Steril.* 2008;90(1):1-13.
24. El-Toukhy T, Sunkara SK, Khairy M, Dyer R, Khalaf Y, Coomarasamy A. A systematic review and meta-analysis of acupuncture in in vitro fertilisation. *BJOG.* 2008;115(10):1203-13.
25. Cheong YC, Hung Yu Ng E, Ledger WL. Acupuncture and assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD006920.
26. El-Toukhy T, Khalaf Y. The impact of acupuncture on assisted reproductive technology outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21(3):240-6.
27. Sunkara SK, Coomarasamy A, Khalaf Y, El-Toukhy T. Acupuncture and in vitro fertilization: updated meta-analysis. *Hum Reprod.* 2009;24(8):2047-8.
28. Cheong Y, Nardo LG, Rutherford T, Ledger W. Acupuncture and herbal medicine in in vitro fertilisation: a review of the evidence for clinical practice. *Hum Fertil (Camb).* 2010;13(1):3-12.
29. Zheng CH, Huang GY, Zhang MM, Wang W. Effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012. [Epub ahead of print]
30. Stener-Victorin E et al. A prospective randomized study of electroacupuncture versus alfentanil as anaesthesia during oocyte aspiration in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999;14(10):2480-4.
31. Gejervall AL, Stener-Victorin E, Moller A, Janson PO, Werner C, Bergh C. Electro-acupuncture versus conventional analgesia: a comparison of pain levels during oocyte aspiration and patients' experiences of well-being after surgery. *Hum Reprod.* 2005;20(3):728-5.
32. Humaidan P, Stener-Victorin E. Pain relief during oocyte retrieval with a new short duration electro-acupuncture technique: an alternative to conventional analgesic methods. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1367-72.
33. Sator-Katzenschlager SM, Wolfler MM, Kozek-Langenecker SA, Sator K, Sator PG, Li B, Heinze G, Sator MO. Auricular



- electro-acupuncture as an additional perioperative analgesic method during oocyte aspiration in IVF treatment. *Hum Reprod.* 2006;21(8):2114-20.
34. Stener-Victorin E, Waldenström U, Wikland M, Nils. Electroacupuncture as a perioperative analgesic method and its effects on implantation rate and neuropeptide y concentrations in follicular fluid. *Hum Reprod.* 2003;18(7):1454-60.
  35. Nguyen J. Meta-analyse: l'acupuncture améliore le taux de grossesse après FIV. *Acupuncture & Moxibustion.* 2009 ;8(2) :103-8.
  36. Cui W, Sun W, Liu L, Wen J. Study of the effect of electroacupuncture treatment on the patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Chin Matern Child Health.* 2007;22:3403-5.
  37. Fratterelli JL, Leondires MR, Fong K, Theall A, Locatelli S, Scott RT. Laser acupuncture before and after embryo transfer improves art delivery rates: results of a prospective randomized double-blinded placebo controlled five-armed trial involving 1000 patients. *Fertil Steril* 2008;90(Suppl 1):S105.
  38. So EW, Ng EH, Wong YY, Yeung WS, Ho PC. Acupuncture for frozen-thawed embryo transfer cycles: a double-blind randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online.* 2010;20(6):814-21.
  39. Arnoldi M, Diaferial D, Corbucci MG, Lauretisl L De. The role of acupuncture in patients at unfavourable reproductive prognosis in IVF: a prospective randomised study. Abstracts of the 26th Annual Meeting of the European Society for Human Reproduction and Embryology, Rome, Italy, 2010:i257.
  40. Streitberger K, Kleinhenz J. Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet.* 1998;352(9125):364-5.
  41. Linde K, Niemann K, Meissner K. Are sham acupuncture interventions more effective than (other) placebos? A re-analysis of data from the Cochrane review on placebo effects. *Forsch Komplementmed.* 2010;17(5):259-64.
  42. Lund I, Lundberg T. Are minimal, superficial or sham acupuncture procedures acceptable as inert placebo controls? *Acupunct Med.* 2006;24(1):13-5.
  43. Linde K, Niemann K, Schneider A, Meissner K. How large are the nonspecific effects of acupuncture? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med.* 2010;8:75.
  44. Hjelmsstedt A, Shenoy ST, Stener-Victorin E, Lekander M, Bhat M, Balakumaran L, Waldenström U. Acupressure to reduce labor pain: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(11):1453-9.
  45. Hsieh LL, Kuo CH, Lee LH, Yen AM, Chien KL, Chen TH. Treatment of low back pain by acupressure and physical therapy: randomised controlled trial. *BMJ.* 2006;332(7543):696-700.
  46. Stener-Victorin E, Manheimer E. Commentary on the Cochrane Review of acupuncture and assisted conception. *Explore (NY).* 2011;7(2):120-3.
  47. Manheimer E. Selecting a control for in vitro fertilization and acupuncture randomized controlled trials (RCTs): how sham controls may unnecessarily complicate the RCT evidence base. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2456-61.
  48. Rempp C, Bigler A. *La pratique de l'acupuncture en obstétrique.* Paris: Ed. La Tisserande; 1992.
  49. Dale RA. The contraindicated (Forbidden) points of acupuncture for needling, moxibustion and pregnancy. *American Journal of Acupuncture.* 1997;25(1):51-7.
  50. Becke H. Forbidden points in gravidity. IIème congrès mondial d'acupuncture et de moxibustion. Actes 1990 Dec 5-8; Paris, France; 1990. p. 5
  51. Betts D, Budd S. Forbidden points' in pregnancy: historical wisdom? *Acupunct Med.* 2011;29(2):137-9.
  52. Tempfer C, Zeisler H, Heinzl H, Hefler L, Husslein P, Kainz C. Influence of acupuncture on maternal serum levels of interleukin-8, prostaglandin F2alpha, and beta-endorphin: a matched pair study. *Obstet Gynecol* 1998;92(2):245-8.
  53. Zeisler H, Tempfer C, Mayerhofer K, Barrada M, Husslein P. Influence of acupuncture on duration of labor. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46(1):22-5.
  54. Guerreiro da Silva AV, Nakamura MU, Cordeiro JA, Guerreiro da Silva JB, Mendes GE, Burdmann EA. The effects of so-called 'forbidden acupuncture points' on pregnancy outcome in wistar rats. *Forsch Komplementmed.* 2011;18(1):10-4.
  55. Pak SC, Na CS, Kim JS, Chae WS, Kamiya S, Wakatsuki D, Morinaka Y, Wilson L Jr. The effect of acupuncture on uterine contraction induced by oxytocin. *Am J Chin Med* 2000;28(1):35-40.
  56. Chen S, Liu J, Gao Y. Effects of electroacupuncture at different acupoints on changes of uterine myoelectricity induced by oxytocin and progesterone in pregnant rats. *J Tradit Chin Med.* 2007;27(4):299-306.
  57. Kim J, Shin KH, Na CS. Effect of acupuncture treatment on uterine motility and cyclooxygenase-2 expression in pregnant rats. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50(4):225-30.
  58. da Silva AV, Nakamura MU, da Silva JB. 'Forbidden points' in pregnancy: do they exist? *Acupunct Med.* 2011;29(2):135-6.
  59. Cummings M. 'Forbidden points' in pregnancy: no plausible mechanism for risk. *Acupunct Med.* 2011 Jun;29(2):140-2.
  60. Lawlor DA, Nelson SM. Effect of age on decisions about the numbers of embryos to transfer in assisted conception: a prospective study. *Lancet.* 2012. [Epub ahead of print].
  61. El-Toukhy T, Khalaf Y. A new study of acupuncture in IVF: pointing in the right direction. *Reprod Biomed Online.* 2010;21(3):278-9.
  62. Zhang R, Feng XJ, Guan Q, Cui W, Zheng Y, Sun W, Han JS. Increase of success rate for women undergoing embryo transfer by transcutaneous electrical acupoint stimulation: a prospective randomized placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2011;96(4):912-6.
  63. Ho M, Huang LC, Chang YY, Chen HY, Chang WC, Yang TC, Tsai HD. Electroacupuncture reduces uterine artery blood flow impedance in infertile women. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009;48(2):148-51.
  64. Magarelli PC, Cridennda DK, Cohen M. Changes in serum cortisol and prolactin associated with acupuncture during controlled ovarian hyperstimulation in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer treatment. *Fertil Steril.* 2009;92(6):1870-9.
  65. Guiraud-Sobral A. Une aiguille dans une meule de foin. 14èmes journées de la Faformec. 2010 novembre 26; Rouen, France; 2010. p 47-52.
  66. metaRegister of Controlled Trials. [www.controlled-trials.com/mrct/search.html](http://www.controlled-trials.com/mrct/search.html) (2012 february 4), date last accessed).