

Pierre Boutouyrie, Robert Corvisier, Kim-Than Ong, Claire Vulser, Catherine Lassalle, Michel Azizi, Brigitte Laloux, Stéphane Laurent

Action aigüe et chronique de l'acupuncture sur l'hémodynamique de l'artère radiale chez le patient migraineux

Résumé : **Contexte :** l'acupuncture est un traitement admis de la migraine. La palpation des pouls radiaux est l'une des techniques les plus importantes en médecine chinoise traditionnelle, tant pour le diagnostic que pour le suivi de l'efficacité du traitement. L'objectif de la présente étude était d'examiner les effets aigus et chroniques de l'acupuncture sur l'artère radiale de patients souffrant de migraine sévère. **Méthodes :** une étude en double aveugle sur groupes parallèles a été menée sur 31 patients jamais exposés à l'acupuncture et répartis aléatoirement en deux groupes : un groupe d'acupuncture réelle et un groupe d'acupuncture factice, l'acupuncture étant appliquée 3 fois à un mois d'intervalle. À l'état de base et au bout de deux mois, le diamètre de l'artère radiale a été mesuré à l'aide d'un système d'echotracking haute résolution avant et pendant une séance d'acupuncture de 20 minutes. La sévérité de la migraine a été évaluée à chaque visite par un questionnaire rempli par le patient et à l'aide de l'échelle visuelle analogique de la douleur. Les patients et les investigateurs (non acupuncteurs) ignoraient la nature de l'acupuncture appliquée. **Résultats :** au cours de la première séance, le diamètre de l'artère radiale a significativement augmenté après l'acupuncture réelle (+3,1 % de l'IQR (InterQuartile Range) [de -3,2 à +8,5], $P=0,03$ contre +0,9 % de l'IQR [de -5,3 à +5,8], $P=NS$) et il est resté significativement élevé après les deux mois de traitement (respectivement, +5,2 % de l'IQR [de -3,9 à +14] contre -4,4 % de l'IQR [de -10,0 à +3,5] ; $P<0,01$). Les patients présentant les douleurs les plus grandes à l'état de base étaient moins sujets à une dilatation des artères au cours du suivi ($P<0,05$). Une vasodilatation supérieure de l'artère radiale après l'acupuncture réelle a été observée à tous les niveaux d'intensité de la douleur ($P<0,01$). **Conclusion :** une vasodilatation induite par l'acupuncture a été observée sur le site de l'artère radiale chez les patients souffrant de sévère migraine et naïfs à l'acupuncture. La vasodilatation s'est maintenue après le traitement chronique. **Mots clés :** acupuncture - artère radiale - migraine - hémodynamique - essai randomisé.

Summary: Background: Acupuncture is an accepted treatment for migraine. Palpation of the radial pulses is one of the most important techniques in traditional Chinese medicine both for diagnosis and monitoring of treatment efficacy. The objective of the present study was to investigate the acute and chronic effects of acupuncture on the radial artery of patients suffering from severe migraine. **Methods:** A double-blind parallel group study was conducted in 31 patients never exposed to acupuncture and randomised in two groups: real acupuncture *versus* sham acupuncture, applied 3 times at one month interval. At baseline and after 2 months, radial artery diameter was measured with a high resolution echotracking system before and during a 20 minute's acupuncture session. Migraine severity was assessed by self administrated questionnaires and visual analogic scale for pain at each visit. Patients and investigators (not acupuncture physician) were blinded as to the treatment allocation. **Results:** During the first session, radial artery diameter significantly increased after real acupuncture, (+3.1% IQR [-3.2 to +8.5], $P=0.03$ vs +0.9 % IQR [-5.3 to +5.8], $P=NS$), and remained significantly higher after the two months treatment course +5.2% IQR [-3.9 to +14] vs. -4.4% IQR [-10.0 to +3.5], respectively; $P<0.01$). Patients with the most severe pain at baseline were less prone to dilate their arteries during follow-up ($P<0.05$). A larger arterial vasodilatation after real acupuncture was observed for any given level of pain intensity ($P<0.01$). **Conclusion:** an acupuncture-induced vasodilatation was observed at the site of the radial artery in patients suffering from severe migraine and naïve to acupuncture. The vasodilatation was maintained after chronic treatment. **Keywords:** acupuncture - radial artery - migraine - RTC.

Travail effectué à partir d'une publication ELSEVIER – *Artery Research* (2010) 4, 7-14

Introduction

Malgré ses principes soi-disant irrationnels [1], l'acupuncture est la médecine non conventionnelle la plus fréquente dans les pays développés [2,3], mais elle présente peu de bénéfices objectifs signalés par des études contrôlées [4]. Les syndromes médicaux traditionnels chinois traités par l'acupuncture sont diagnostiqués

grâce aux antécédents, aux symptômes, ainsi qu'à l'examen de la langue et des pouls au niveau des deux artères radiales [4]. Le traitement en acupuncture est ajusté en fonction du diagramme constaté au niveau des pouls radiaux avant les ponctures et du changement constaté dès les premières ponctures jusqu'à l'obtention de pouls normalisés. Cependant, les changements de

diamètre de l'artère radiale n'avaient jamais été objectivement mesurés avant une étude randomisée en double aveugle que nous avons menée il y a plusieurs années [5]. La vasodilatation n'avait été observée que chez les patients souffrant de pathologies fonctionnelles et précédemment exposés à l'acupuncture et non chez des volontaires sains naïfs à l'acupuncture [5].

La migraine, maladie chronique périodique est jugée bénigne, bien qu'elle constitue une maladie dévastatrice pour laquelle il a été prouvé que l'acupuncture est plus efficace et économique qu'un placebo [6-7]. Par ailleurs, la migraine se caractérise par une vasoréactivité inadaptée des artères méningées et cérébrales [8]. Afin de tester ces hypothèses, nous avons étudié les effets de l'acupuncture sur le diamètre de l'artère radiale chez des patients naïfs à l'acupuncture et souffrant de migraine chronique, pendant un traitement de deux mois d'acupuncture. Nous avons donc conçu un essai clinique randomisé en double aveugle, sur groupes parallèles, dans le but d'étudier le diamètre de l'artère radiale en réponse à l'acupuncture aiguë et chronique par comparaison avec l'acupuncture factice et de déterminer si la vasodilatation de l'artère radiale est liée à l'intensité de la douleur.

Méthodes

Patients et plan expérimental

Trente-quatre patients ont été recrutés par le biais des consultations externes pour migraine du service d'anesthésie-réanimation de l'hôpital européen Georges Pompidou. Ces patients décrivaient une migraine sans aura, selon les critères de l'International Headache Society [9-10]. Les critères de sélection étaient : âge compris entre 18 et 60 ans, migraine sévère (plus de 6 attaques par mois et/ou interférant gravement avec la vie quotidienne), symptômes de migraine résistant à un traitement chronique de première intention. Les critères d'exclusion étaient : affection mettant en jeu le pronostic vital, traitement par l'acupuncture au cours de l'année précédente, migraine avec aura ou migraine cataméniale. Les traitements prophylactiques ont été maintenus tout au long de l'étude.

Le traitement par acupuncture réelle a été dispensé par un médecin français (R.C.) formé à la fois à la médecine occidentale et à la médecine traditionnelle chinoise. Des aiguilles jetables en acier inoxydable de 4 cm de longueur (European Marco Polo Company, Albi, France) ont été employées. L'établissement du diagnostic avant l'acupuncture comportait l'enregistrement des antécédents médicaux et des symptômes, ainsi que l'examen de la langue et des pouls au niveau des deux artères radiales, selon les principes de la médecine chinoise. Le traitement en acupuncture était ajusté en fonction des modifications perçues au niveau des pouls radiaux et surveillé au travers les changements de ceux-ci. Dans le cas du traitement réel, les aiguilles d'acupuncture étaient insérées dans des points d'acupuncture spécifiques correspondant au diagnostic établi. Le médecin (R.C.) stimulait manuellement les aiguilles par une rotation dans toutes les directions (jusqu'à obtention du *deqi*), puis action à chaque poncture au début de chaque séance. Les aiguilles n'étaient ensuite plus touchées jusqu'à la fin de la séance. Aucune stimulation électrique ou laser n'a été utilisée. Dans le cas du traitement factice, les points d'insertion étaient choisis en dehors des points d'acupuncture spécifiques. Dans les deux cas, les aiguilles étaient laissées en place pendant 20 minutes, puis retirées. Les patients recevant un traitement factice étaient évalués de la même manière que leurs pairs, recevaient la même attention et le même nombre d'aiguilles, qui étaient laissées pendant le même laps de temps. La seule différence est que les aiguilles étaient insérées dans des points éloignés des sites efficaces. L'essai était réellement en double aveugle, puisque les patients comme les médecins investigateurs (P.B., B.L. et S.L.) mesurant les paramètres de l'artère radiale ignoraient totalement le caractère réel ou factice du traitement par acupuncture. Le praticien de la médecine chinoise traditionnelle (R.C.) évaluait chaque patient individuellement dans une pièce séparée avant chaque traitement, puis ouvrait une enveloppe scellée (la liste aléatoire était générée par ordinateur) l'informant de la nature factice ou réelle de l'acupuncture à pratiquer.

Mesures hémodynamiques

Les mesures étaient prises dans une pièce calme ayant une température ambiante stable de 24 ± 1 °C. La pression artérielle et les paramètres hémodynamiques de l'artère radiale étaient étudiés patient couché et après un repos d'au moins 20 minutes. La pression artérielle brachiale était contrôlée toutes les trois minutes par méthode oscillométrique (modèle Dinamap 845, Critikon) pendant toute l'investigation.

Les mesures du diamètre diastolique interne de l'artère radiale et du changement de diamètre systolique étaient relevées à l'aide d'un système à ultrasons de 10 MHz analysant le signal RF (NIUS 02 ; SMH, Bienne, Suisse), de la façon précédemment décrite, validée et utilisée dans les études cliniques [11-14]. Seul le diamètre diastolique a été utilisé. Les mesures étaient prises en trois minutes par un seul investigateur, parfaitement formé à la prise de mesures (B.L.), et ce avant l'insertion des aiguilles, puis au cours des minutes 7 à 10 et des minutes 17 à 20 après l'insertion. Pour des raisons pratiques, les mesures de diamètre étaient réalisées sur l'artère radiale droite. La reproductibilité du diamètre de l'artère radiale a été précédemment publiée dans notre unité ; l'écart-type pour le même investigateur entre les séances était de $130 \mu\text{m}$; le coefficient de variation était de 5,6 % [13]. La reproductibilité a été soigneusement testée dans notre unité au même niveau.

Evaluation de la migraine

Les patients ont été évalués par un anesthésiste expérimenté (C.V.), chargé de la consultation pour migraine. Après l'évaluation de l'état de base, les patients ont été priés de tenir un journal dans lequel ils devaient indiquer toutes les caractéristiques de leur mal de tête, à l'aide d'échelles prédéfinies [15]. La fréquence, l'intensité – échelle visuelle analogique, EVA, graduée de 0 (pas de douleur) à 10 cm (douleur maximale) – et la durée de la migraine ont été évaluées à partir de ces comptes rendus individuels pendant la phase de pré-inclusion, pendant l'étude et après la dernière séance d'acupuncture.

Aspects éthiques

Le protocole a été examiné par le Comité d'éthique de Saint-Germain-en-Laye et tous les patients ont signé le formulaire de consentement éclairé.

Analyse statistique

L'objectif principal était d'analyser les changements artériels après les traitements acupuncturaux réels ou factices. Les données sont exprimées en moyenne \pm écart-type ou en valeur médiane (intervalle interquartile, IQR), selon ce qui est approprié. Les données ont été analysées selon une ANOVA des mesures répétées, comprenant une comparaison entre l'acupuncture réelle et l'acupuncture factice en tant que « facteur inter-unité » et entre la période (état de base et mois 2) et le temps (« avant l'implantation des aiguilles », « de la 7^e à la 10^e min » et « de la 17^e à la 20^e min » après l'insertion) en tant que « facteur intra-unité » [16]. Des essais a posteriori ont été réalisés sous la forme de tests de Wilcoxon non paramétriques sur des échantillons appariés (effet du temps) ou non appariés (effet du traitement). Les données catégoriques ont été comparées avec le test du χ^2 . Sur la base de notre étude précédente [5], l'inclusion de 14 patients par groupe produisait une puissance de 80 % pour un risque alpha de 5 % de détecter une différence de 7 % de vasodilatation entre l'acupuncture réelle et factice. Etant donné un taux d'abandon prévu à 10 %, 31 patients ont été recrutés. Vingt-neuf patients ont achevé l'étude.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel NCSS 2004 (Gerry Hintze, Kaysville, Utah, USA). La signification statistique supposée était de $P < 0,05$.

Résultats

Quinze et quatorze patients ont été respectivement répartis de manière aléatoire entre acupuncture réelle et acupuncture factice. Deux patients (un dans chaque groupe) ont refusé la dernière séance d'acupuncture (tableau I). Les patients étaient légèrement (mais pas significativement) plus âgés dans le groupe d'acupuncture factice (respectivement 48 ± 10 ans contre 40 ± 11 ans, $P = 0,09$) et deux sur trois étaient des femmes. Aucune

Tableau I. caractéristiques à l'état de base des patients répartis au hasard entre acupunctures réelle et factice. Les modifications de la pression artérielle brachiale et de la fréquence cardiaque (FC) au bout de 2 mois d'acupuncture sont également indiquées. Deux patients dans chaque groupe étaient traités au vérapamil.

<i>Etat de base</i>	Acupuncture réelle	Acupuncture factice	<i>Différence entre acupunctures réelle et factice</i>
	(n=15)	(n=14)	
	moyenne ± écart-type	moyenne ± écart-type	
Sexe (M, F)	3 / 12	3 / 11	Non significative
Age (ans)	40 ± 11	48 ± 10	0,09
Taille (cm)	169 ± 8	170 ± 9	Non significative
Poids (kg)	62 ± 14	65 ± 11	Non significative
Utilisation de bêta-bloquants (Oui/non)	7 / 6	6 / 8	Non significative
PAS (mmHg)	122 ± 20	119 ± 18	Non significative
PAD (mmHg)	81 ± 14	75 ± 13	Non significative
PAM (mmHg)	96 ± 14	92 ± 14	Non significative
FC (mmHg)	72 ± 7	70 ± 10	0,03
Mois 2			Effet du temps
PAS (mmHg)	124 ± 20	118 ± 25	Non significatif
PAD (mmHg)	82 ± 12	80 ± 14	Non significatif
PAM (mmHg)	97 ± 14	93 ± 17	Non significatif
FC (mmHg)	67 ± 9	67 ± 10	Non significatif

différence n'a été observée en termes de pression artérielle et de fréquence cardiaque (tableau I). Tous les patients présentaient une migraine type à l'état de base. Aucune différence significative n'était observée au niveau des caractéristiques de la migraine. Les patients ont répondu positivement aux trois critères proposés par l'IHS [9,10]. La migraine était sévère, évaluée sur l'échelle EVA par le patient à 8,7 cm dans le groupe d'acupuncture factice et 8,1 cm dans le groupe d'acupuncture réelle (P=NS). Le nombre moyen de jours avec mal de tête était de 7,4 par mois, ce qui correspondait à 5 crises par mois. Les traitements chroniques de première intention – bêta-bloquants (7/15 contre 6/14), antagonistes du calcium (2 dans chaque groupe) et autres produits (dihydroergotamine, 6/15 contre 6/14), respectivement acupuncture verum contre acupuncture placebo – administrés avant l'entrée dans l'étude et les médicaments d'attaque tout au long de l'étude (paracétamol, aspirine, AINS, alcaloïdes de l'ergot de seigle, triptans) n'étaient pas différents entre les groupes.

Effets aigus de l'acupuncture

Au cours de la première séance, l'évolution dans le temps des changements de diamètre de l'artère radiale a été significativement différente entre l'acupuncture réelle et factice ($P < 0,01$; ANOVA des mesures répétées, figure 1). Le diamètre de l'artère radiale a significativement augmenté après l'acupuncture réelle : de 3,1 % de l'IQR [de -3,2 à +8,5] ($P = 0,03$) pendant la période 17^e-20^e min (figure 1). Par contraste, le diamètre de l'artère radiale n'a pas augmenté significativement après l'acupuncture factice (0,87 % de l'IQR [de -5,3 à +5,8]).

Lors de la deuxième visite (mois 2), l'administration d'aiguilles n'a pas modifié significativement le diamètre de l'artère radiale, quel que soit le groupe d'acupuncture (acupuncture réelle : -1,5 % de l'IQR [de -8,8 à +2,2], acupuncture factice : 2,0 % de l'IQR [de -5,4 à +7,13]). Il n'y a pas eu d'interaction significative entre les groupes, en ce qui concerne l'évolution dans le temps des modifications du diamètre de l'artère radiale pendant la séance (figure 1).

Effet chronique de l'acupuncture

Dans le groupe d'acupuncture réelle, la dilatation de l'artère radiale s'est maintenue après deux mois. Avant l'implantation des aiguilles au mois 2, le diamètre de l'artère radiale était significativement supérieur au diamètre en conditions de base avant l'implantation des aiguilles. Cette différence était significativement différente de celle observée dans le groupe d'acupuncture factice (respectivement 5,2 % de l'IQR [de -3,9 à +14] contre -4,4 % de l'IQR [de -10 à +3,5] ; $P < 0,01$, ANOVA des mesures répétées) (figure 1).

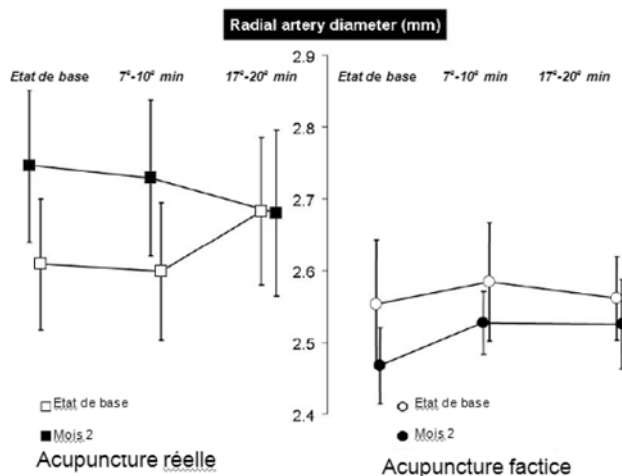


Figure 1. Modifications du diamètre de l'artère radiale après l'acupuncture réelle ou factice (moyenne \pm erreur standard de la moyenne). Le segment vertical indique le temps d'implantation de l'aiguille. A l'état de base, c'est-à-dire pendant la première séance, le diamètre de l'artère radiale a augmenté de manière significative ($P=0,03$) après l'acupuncture réelle. En revanche, le diamètre de l'artère radiale n'a pas changé de manière significative après l'acupuncture factice. L'évolution dans le temps des changements de diamètre de l'artère radiale a été significativement différente entre l'acupuncture réelle et factice ($P < 0,01$; ANOVA des mesures répétées). Dans le groupe d'acupuncture réelle, la dilatation de l'artère radiale s'est maintenue après deux mois. En effet, avant l'implantation des aiguilles au mois 2, le diamètre de l'artère radiale était significativement plus grand qu'à l'état de base, alors que ce diamètre était plus petit chez les patients recevant un traitement factice.

L'augmentation chronique du diamètre de l'artère radiale, observée avant l'implantation des aiguilles au mois 2 dans le groupe d'acupuncture réelle, s'est maintenue pendant toute la séance d'acupuncture (« avant l'implantation des aiguilles », « de la 7^e à la 10^e min » et « de la 17^e à la 20^e min ») et était significativement

différente des changements observés dans le groupe d'acupuncture factice ($P < 0,01$, ANOVA des mesures répétées), dans lequel le diamètre était en fait plus petit au mois 2 qu'au moment de l'inclusion dans l'essai. Aucune différence n'a été observée au niveau des autres paramètres de l'artère radiale tels que le coefficient de distensibilité ou le module d'élasticité. L'ajustement sur l'âge et l'utilisation de bêta-bloquants n'a pas modifié de manière significative l'effet de l'acupuncture.

Effet de l'acupuncture sur la migraine

Les symptômes de migraine ont eu tendance ($P=0,064$) à s'améliorer davantage avec l'acupuncture réelle qu'avec l'acupuncture factice, lorsque tous les paramètres (intensité, fréquence et durée) étaient combinés, bien qu'aucune différence significative n'ait été observée lors de l'analyse séparée de chaque paramètre. L'intensité de la douleur associée aux crises migraineuses s'est significativement améliorée ($P < 0,01$) avec le temps dans les deux groupes (de $8,13 \pm 0,91$ cm à $4,3 \pm 2,46$ cm dans le groupe d'acupuncture réelle et de $8,71 \pm 1,48$ cm à $5,71 \pm 2,58$ cm dans le groupe d'acupuncture factice), sans différence significative entre les groupes.

Influence de l'intensité de la douleur associée à la migraine sur les changements de diamètre de l'artère radiale

Nous avons évalué la réponse chronique de l'artère radiale à l'acupuncture réelle ou factice selon l'intensité de la douleur estimée sur l'EVA (figure 2) en conditions de base. Les modifications du diamètre de l'artère radiale ont été calculées sous forme de pourcentages de changement [(séance du mois 2 moins état de base)/état de base]. La figure 2 montre que plus l'intensité de la migraine était élevée à l'état de base, plus la vasodilatation chronique sous acupuncture était faible, que l'acupuncture soit factice ($P < 0,001$) ou réelle ($P=0,03$). Le rapport entre l'intensité de la migraine à l'état de base et la vasodilatation chronique a augmenté ($P < 0,01$) chez les patients recevant l'acupuncture réelle. Aucune corrélation significative n'a été observée entre la vasodilatation chronique de l'artère radiale d'une part, et la fréquence ou la durée de la migraine, d'autre part (données non représentées).

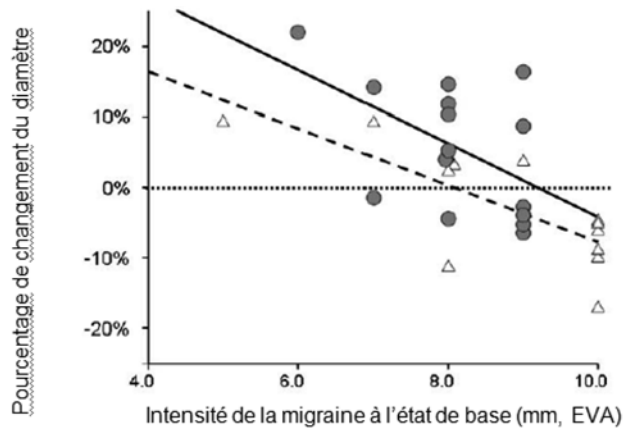


Figure 2. Influence de l'intensité de la migraine à l'état de base, évalué selon l'EVA, sur la réponse chronique de l'artère radiale à l'acupuncture réelle (cercles) ou factice (triangles). Les modifications du diamètre ont été calculées par la formule [(séance du mois 2 moins état de base)/état de base] ; un changement négatif de diamètre signifie donc une vasoconstriction. A chaque séance, le diamètre de l'artère radiale a été mesuré avant l'implantation de l'aiguille. Plus l'intensité de la migraine à l'état de base était élevée, plus la vasodilatation chronique était faible (et plus la vasoconstriction était grande) sous acupuncture, qu'elle soit factice (trait en pointillés, $P < 0,001$) ou réelle (trait plein, $P = 0,03$). Le rapport entre l'intensité de la migraine à l'état de base et la vasodilatation chronique a augmenté ($P < 0,01$) chez les patients recevant l'acupuncture réelle.

Discussion

Les principaux résultats de la présente étude sont les suivants : (a) chez les patients souffrant de migraine exposés pour la première fois à l'acupuncture réelle, le diamètre de l'artère radiale a augmenté, alors qu'il n'a pas changé dans le groupe d'acupuncture factice ; (b) le diamètre de l'artère radiale est resté élevé un mois après la dernière séance d'acupuncture réelle, alors qu'une vasoconstriction a été observée chez les patients traités par acupuncture factice ; et (c) une intensité plus élevée des douleurs migraineuses à l'état de base a été associée à une moindre vasodilatation chronique sous acupuncture, réelle ou factice.

Interprétation des résultats

La présente étude contrôlée confirme nos précédentes constatations [5], à savoir que l'acupuncture peut induire de manière aiguë une vasodilatation significative de l'artère radiale. L'amplitude de la vasodilatation de l'artère radiale observée au cours de l'acupuncture

réelle dans la présente étude (+2,9 %) était plus faible que nos précédents résultats chez les patients régulièrement exposés à l'acupuncture (+7,5 %) [5], mais était la même que celle dépendant du débit (+3,1 %) (15) et +3,6 % [17] dans les études mesurant le diamètre de l'artère radiale avec le même système d'echotracking. L'amplitude de la vasodilatation était inférieure à la vasodilatation pharmacologique observée avec les nitrates, administrés par voie sublinguale (+18 %) [18] ou intra-artérielle (+12,5 %) [17].

Les présents résultats complètent notre précédente observation d'un effet aigu de l'acupuncture réelle en démontrant l'existence d'une vasodilatation chronique qui persiste un mois après la dernière séance d'acupuncture. L'amplitude de la vasodilatation chronique (+5,5 %) a eu tendance à atteindre celle des effets aigus de l'acupuncture chez les utilisateurs réguliers de notre précédente étude (+7,5 %) [5].

L'amplitude de la vasodilatation aiguë après l'acupuncture réelle dans la présente étude est inférieure à celle précédemment observée chez les patients sensibilisés [5] (la vasodilatation de l'artère radiale avait été observée chez les patients se plaignant de divers symptômes fonctionnels : dorsalgie, maux de tête, dyspepsie, anxiété et pré-exposés à l'acupuncture). Dans cette nouvelle étude, la sensibilisation par deux séances d'acupuncture réelle à un mois d'intervalle a entraîné une vasodilatation chronique de l'artère radiale, entraînant un élargissement de la lumière (+5,5 %) supérieur à celui obtenu après l'acupuncture aiguë en conditions de base (+2,9 %) (figure 1).

Cependant, à la différence de notre hypothèse d'origine reliant la vasodilatation à l'intensité de la douleur, la figure 2 montre que plus l'intensité de la migraine est élevée à l'état de base, plus la vasodilatation chronique due à l'acupuncture réelle est basse. Il reste à déterminer si la vasodilatation de l'artère radiale liée à l'acupuncture est provoquée par une dilatation active supérieure au diamètre physiologique ou par la suppression de la vasoconstriction liée à la douleur. La vasoconstriction est une caractéristique majeure de la pathophysiologie de la migraine, bien qu'elle ne soit pas l'événement

déclencheur [19]. En effet, la migraine est communément expliquée par la survenue d'une forte vasoconstriction diffuse des artères cérébrales et méningées [20], contemporaine des symptômes d'aura, suivie d'une vasodilatation soutenue, considérée comme la cause du mal de tête. Cette séquence fait l'objet de débats pour la migraine sans aura [8] ; cependant, la plupart des traitements de crise migraineuse, si ce n'est tous, sont des vasoconstricteurs. La réactivité périphérique des artères de grande taille et de taille moyenne a rarement été étudiée dans la migraine [21, 22] et aucune sensibilité à la vasoconstriction chez les patients souffrant de migraine n'a été démontrée. La présente étude n'a pas été spécifiquement conçue pour enquêter sur la pathophysiologie de la migraine. Néanmoins, les résultats selon lesquels (a) les patients atteints de la céphalée la plus sévère à l'état de base ont été moins sujets à une dilatation des artères au cours du suivi et (b) une vasodilatation supérieure de l'artère radiale après l'acupuncture réelle a été observée à tous les niveaux d'intensité de la douleur, suggèrent une interaction entre les mécanismes de la douleur et les effets vasodilatateurs de l'acupuncture.

Les mécanismes suivant lesquels l'acupuncture peut entraîner une vasodilatation de l'artère radiale ont déjà été exposés [5]. Plusieurs publications de Langevin et coll. [23-25] ont montré que l'insertion et la manipulation d'aiguilles d'acupuncture peuvent avoir des effets thérapeutiques tant locaux que distants, sur la base du même mécanisme sous-jacent : le couplage mécanique de l'aiguille et du tissu conjonctif. L'enroulement du tissu autour de l'aiguille pourrait envoyer un signal mécanique aux cellules, en tirant sur les fibres de collagène pendant la manipulation de l'aiguille. Ces auteurs [23] ont suggéré que les effets consécutifs à ce signal mécanique peuvent inclure une sécrétion cellulaire, une modification de la matrice extracellulaire, une amplification et une propagation du signal le long des plans de tissu conjonctif, ainsi que la modulation d'une entrée sensorielle afférente via des changements survenus dans le milieu du tissu conjonctif. Des études mécanistes ont prouvé les effets de l'acupuncture sur l'activité et la concentration dans le plasma d'agents

vasomoteurs, dont la norépinéphrine, l'angiotensine II, la sérotonine, les encéphalines, les bêta-endorphines et le glutamate [26-28]. Dans notre étude, l'acupuncture a réussi à réduire le tonus du muscle lisse sur le site d'une artère musculaire. L'inhibition de la vasoconstriction sympathique par l'acupuncture a été suggérée par différents mécanismes, notamment une réponse réflexe d'origine centrale et une inhibition présynaptique des nerfs sympathiques [29,30]. Plus particulièrement, il a été suggéré que les opioïdes endogènes, parmi lesquels les bêta-endorphines, jouent un rôle dans la régulation de l'activité sympathique en réponse à l'acupuncture, car la naloxone a été capable de supprimer la sympathoinhibition induite par l'acupuncture [31,32]. Etant donné que l'effet périphérique des bêta-endorphines sur les cellules endothéliales est de potentialiser l'endothéline et d'inhiber la production de NO [33], il est probable que l'effet constaté de la naloxone soit d'origine centrale. Dans une étude précédente [5], nous avons montré que la naloxone, antagoniste non spécifique des récepteurs μ opioïdes, induit la vasoconstriction, ce qui démontre une vasodilatation endogène par les encéphalines. Toutefois, nous n'avons pas pu démontrer d'interaction avec l'acupuncture. Dans la présente étude, la vasodilatation a été liée au niveau de douleur au moment de l'inclusion. L'hyperréactivité vasculaire des migraineux n'étant pas liée à une réponse défaillante au monoxyde d'azote [34, 35], il a pu en être déduit qu'une partie seulement de la vasodilatation observée en réponse à l'acupuncture emprunte la voie des encéphalines. D'autres mécanismes pourraient être impliqués. Considérés dans leur ensemble, les résultats de l'étude précédente [5] et de l'étude présente suggèrent que les effets de l'acupuncture sur l'artère radiale sont très complexes et impliquent d'autres médiateurs que les opioïdes.

Dans la présente étude, aucun changement significatif de la pression artérielle n'a accompagné la vasodilatation chronique. Bien que l'artère radiale soit une artère de conduction, jouant seulement un rôle mineur dans la résistance périphérique totale, son état vasomoteur peut refléter le tonus vasomoteur d'artères de résistance

plus petites. La littérature comporte peu de données au sujet des effets de l'acupuncture sur la pression artérielle ; deux récents essais cliniques randomisés ont livré des résultats contradictoires [36,37]. Autre découverte intéressante, nous avons constaté que les symptômes de la migraine ont tendance ($P=0,064$) à être davantage réduits par l'acupuncture réelle que par l'acupuncture factice. Les données de la littérature montrent que l'acupuncture peut être plus efficace que le placebo sur les symptômes de la migraine [6, 38]. Dans la présente étude, l'absence de différence significative en termes d'efficacité entre l'acupuncture réelle et l'acupuncture factice est probablement due à une erreur de type 2, à cause du nombre limité de patients. L'existence d'un lien entre les anomalies du système vasculaire périphérique et la migraine est chaudement débattue. Les précédentes tentatives pour démontrer ce point ont livré des résultats contradictoires : deux études n'ont décelé aucune modification de la fonction endothéliale des grosses artères [21, 39] ou des petites artères [40], alors que deux essais récents signalent de nettes modifications de la sensibilité des cellules de muscle lisse vasculaire au GMPc et au NO [41-42]. Rien ne permet de conclure définitivement que la migraine est une maladie artérielle généralisée avec une expression focale. Cependant, tous les médicaments prescrits pour la prévention (ou l'induction) des crises migraineuses ont des effets importants sur la circulation générale. Nous n'avons pas découvert d'interaction entre les traitements de fond (bêta-bloquants) et la réponse à l'acupuncture. Le suivi du diamètre de l'artère radiale dans le but d'évaluer l'efficacité de l'acupuncture est peut-être inattendu, mais il démontre des effets quantifiables objectifs de l'acupuncture

Caractéristiques méthodologiques

L'artère radiale a été étudiée pour trois raisons principales. Premièrement, la caractérisation du pouls de l'artère radiale est l'une des bases du diagnostic et de l'ajustement du traitement en médecine chinoise. Deuxièmement, il est possible de déterminer avec une très grande précision de petites modifications du diamètre artériel, grâce à des appareils d'echotracking haute résolution

[11, 13]. Troisièmement, nous avons précédemment démontré que le diamètre de l'artère radiale augmente en réponse à l'acupuncture réelle chez les patients pré-exposés, mais pas chez les sujets naïfs à l'acupuncture [5]. La vasodilatation observée au cours de l'étude a été très variable, bien que cela soit un trait commun aux études portant sur la vasodilatation, qu'elles aient été menées par nous [5, 18] ou par d'autres [17, 43]. Ce point a été pris en compte dans le calcul du nombre de patients et une partie de la variabilité a été expliquée par les caractéristiques des patients, telles que l'intensité de la douleur à l'état de base (figure 2).

Les études contrôlées randomisées sont rares en acupuncture. Les études en double aveugle sont encore plus rares et ont entraîné de grandes controverses après leur publication lorsqu'elles donnaient des résultats positifs [6,7,36,37,44]. Dans la présente publication, nous avons suivi les bonnes pratiques cliniques des essais cliniques et les recommandations récentes pour les études portant sur l'acupuncture [4]. Notre étude était randomisée et les patients comme les médecins mesurant les paramètres du diamètre de l'artère radiale étaient tenus dans l'ignorance de l'acupuncture appliquée pendant toute la durée de l'étude, jusqu'au gel de la base de données. La compétence nécessaire à la pratique de l'acupuncture (qu'il s'agisse du diagnostic ou du traitement) excluait de faire administrer celle-ci par un investigateur ignorant le caractère factice ou réel de l'acupuncture à appliquer. Notre objectif était de mesurer les effets de l'insertion d'aiguilles en des points d'acupuncture spécifiques, par comparaison avec ceux induits par des aiguilles insérées dans des points « morts » étrangers au traitement, au lieu d'utiliser des aiguilles factices [45]. En effet, comme le NIH le recommande [4], nous voulions tester la spécificité du site d'implantation plutôt que l'acte de planter des aiguilles dans la peau. La pratique de l'acupuncture est en effet optimisée en fonction des sensations digitales du praticien sur l'onde pulsatile de l'artère radiale avant et pendant la séance. Il a bien été recommandé au praticien de la médecine traditionnelle chinoise (R.C.) d'optimiser le traitement en acupuncture dans le groupe d'acupuncture réelle et de rester aussi neutre que possible

dans le groupe d'acupuncture factice. Un nombre égal d'aiguilles a été planté sur une égale période, assurant un niveau de soins et d'attention semblable entre les groupes d'acupuncture réelle et factice. Les patients n'ont pas pu distinguer leur groupe de traitement (question incluse dans le questionnaire standardisé), ce qui prouve qu'ils ignoraient réellement le traitement qui leur était dispensé. Nous ne pouvions pas exclure un effet nocebo chez les patients traités de manière factice, ni exclure le fait que le praticien de médecine chinoise traditionnelle

(R.C.) soit perçu différemment selon qu'il pratiquait l'acupuncture réelle ou factice.

En conclusion, une vasodilatation induite par l'acupuncture a été observée chez les patients souffrant de sévère migraine et naïfs à l'acupuncture. La vasodilatation s'est maintenue après le traitement chronique. Alors qu'actuellement, l'efficacité de l'acupuncture, mis à part son effet placebo, reste sujette à controverses, la présente étude tend à prouver un effet objectif mesurable du traitement par l'acupuncture des patients souffrant de migraine.



P^r Pierre Boutouyrie^{1,2,3}



D^r Robert Corvisier⁴

✉ robert.corvisier@wanadoo.fr

D^r Kim-Than Ong^{1,2,3}

D^r Claire Vulser^{3,5}

D^r Catherine Lassalle⁶

D^r Michel Azizi^{1,3,7}

D^r Brigitte Laloux^{1,2,3}



P^r Stéphane Laurent^{1,2,3}

✉ stephane.laurent@egp.aphp.fr

Département de pharmacologie et unité INSERM U 970 - Hôpital européen Georges Pompidou - Assistance Publique Hôpitaux de Paris - 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France - Téléphone : 33 1 56 09 39 91 - Télécopie : 33 1 56 09 39 92

De : ¹ Université Paris-Descartes, Paris, France ; ² INSERM U970, Paris, France ; ³ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France ; ⁴ 7 Mail Francis de Miomandre, Les Fontaines, Tours, France ; ⁵ Service d'anesthésie-réanimation ; ⁶ Fondation ophtalmologique Rothschild, Paris, France ; ⁷ Centre d'investigations cliniques.

Remerciements

Cette étude a été réalisée avec des subventions de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), de la Fondation Electricité de France et de la société COMEFL. Les auteurs expriment tous leurs remerciements à Philippe LABBE, Dominique LEMOINE et Jacques GAUTRON pour leur aide à la réalisation des travaux. Nous remercions chaleureusement le Centre d'investigations cliniques et le service d'anesthésie-réanimation de l'aide qu'ils nous ont apportée.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

1. Skrabanek P. Acupuncture and the age of unreason. *Lancet* 1984; 1(8387):1169-1171.
2. Kessler RC, Davis RB, Foster DF et al. Long-Term Trends in the Use of Complementary and Alternative Medical Therapies in the United States. *Ann Intern Med* 2001; 135(4):262-268.
3. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328(4):246-252.
4. No Authors listed. NIH Consensus Conference. Acupuncture. *JAMA* 1998; 280(17):1518-1524.

5. Boutouyrie P, Corvisier R, Azizi M et al. Effects of acupuncture on radial artery hemodynamics: controlled trials in sensitized and naive subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280(2):H628-H633.
6. Wonderling D, Vickers AJ, Grieve R, McCarney R. Cost effectiveness analysis of a randomised trial of acupuncture for chronic headache in primary care. *BMJ* 2004; 328(7442):747-0.
7. Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE et al. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial. *BMJ* 2004; 328(7442):744-0.
8. Dodick DW. Examining the essence of migraine--is it the blood vessel or the brain? A debate. *Headache* 2008; 48(4):661-667.
9. Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis. International Headache Society criteria. *Neurology* 1994; 44(6 Suppl 4):S6-10.
10. Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. *Neurology* 2004; 63(3):427-435.
11. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation* 1999; 100(13):1387-1393.
12. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101(22):2601-2606.
13. Girerd X, Giannattasio C, Moulin C, Safar M, Mancia G, Laurent S. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term

- antihypertensive treatment in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(5):1064-1073.
14. Girerd X, London G, Boutouyrie P, Mourad JJ, Safar M, Laurent S. Remodeling of the radial artery in response to a chronic increase in shear stress. *Hypertension* 1996; 27(3 Pt 2):799-803.
 15. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlof C et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia* 2000; 20(9):765-786.
 16. Fleiss J. The design and analysis of clinical experiments. New York: John Wiley; 1986.
 17. Joannides R, Haefeli WE, Linder L et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91(5):1314-1319.
 18. Azizi M, Boutouyrie P, Bissery A et al. Arterial and renal consequences of partial genetic deficiency in tissue kallikrein activity in humans. *J Clin Invest* 2005; 115(3):780-787.
 19. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine -- Current Understanding and Treatment. *The New England Journal of Medicine* 2002; 346(4):257-270.
 20. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral Spreading Cerebral Hypoperfusion during Spontaneous Migraine Headache. *The New England Journal of Medicine* 1994; 331(25):1689-1692.
 21. de Hoon JN, Smits P, Troost J, Struijker-Boudier HA, Van Bortel LM. Forearm vascular response to nitric oxide and calcitonin gene-related peptide: comparison between migraine patients and control subjects. *Cephalalgia* 2006; 26(1):56-63.
 22. de Hoon JN, Willigers JM, Troost J, Struijker-Boudier HA, Van Bortel LM. Vascular effects of 5-HT_{1B/1D}-receptor agonists in patients with migraine headaches. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(4):418-426.
 23. Langevin HM, Churchill DL, Fow JR, Badger GJ, Garra BS, Krag MH. Biomechanical response to acupuncture needling in humans. *J Appl Physiol* 2001; 91(6):2471-2478.
 24. Langevin HM, Churchill DL, Yandow JA et al. Evidence of connective tissue involvement in acupuncture. *FASEB J* 2002; 16(8):872-874.
 25. Langevin HM, Yandow JA. Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes. *Anat Rec* 2002; 269(6):257-265.
 26. Chao DM, Shen LL, Tjen AL, 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-H2134.
 27. Zhou W, Fu LW, Tjen ALS, Li P, Longhurst JC. Afferent mechanisms underlying stimulation modality-related modulation of acupuncture-related cardiovascular responses. *J Appl Physiol* 2005; 98(3):872-880.
 28. Zhou W, Fu LW, Guo ZL, Longhurst JC. Role of glutamate in the rostral ventrolateral medulla in acupuncture-related modulation of visceral reflex sympathoexcitation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292(4):H1868-H1875.
 29. Han JS, Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22:193-220.
 30. Ohsawa H, Okada K, Nishijo K, Sato Y. Neural mechanism of depressor responses of arterial pressure elicited by acupuncture-like stimulation to a hindlimb in anesthetized rats. *J Auton Nerv Syst* 1995; 51(1):27-35.
 31. Bossut DF, Mayer DJ. Electroacupuncture analgesia in rats: naltrexone antagonism is dependent on previous exposure. *Brain Res* 1991; 549(1):47-51.
 32. Bucinskaite V, Lundeberg T, Stenfors C, Ekblom A, Dahlin L, Theodorsson E. Effects of electro-acupuncture and physical exercise on regional concentrations of neuropeptides in rat brain. *Brain Res* 1994; 666(1):128-132.
 33. Wilbert-Lampen U, Trapp A, Barth S, Plasse A, Leistner D. Effects of beta-endorphin on endothelial/monocytic endothelin-1 and nitric oxide release mediated by mu1-opioid receptors: a potential link between stress and endothelial dysfunction? *Endothelium* 2007; 14(2):65-71.
 34. Lassen LH, Christiansen I, Iversen HK, Jansen-Olesen I, Olesen J. The effect of nitric oxide synthase inhibition on histamine induced headache and arterial dilatation in migraineurs. *Cephalalgia* 2003; 23(9):877-886.
 35. Hjorth LL, Klingenberg IH, Olesen J. A dose-response study of nitric oxide synthase inhibition in different vascular beds in man. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59(7):499-505.
 36. Flachsampf FA, Gallasch J, Gefeller O et al. Randomized trial of acupuncture to lower blood pressure. *Circulation* 2007; 115(24):3121-3129.
 37. Macklin EA, Wayne PM, Kalish LA et al. Stop Hypertension with the Acupuncture Research Program (SHARP): results of a randomized, controlled clinical trial. *Hypertension* 2006; 48(5):838-845.
 38. Vickers A, Rees R, Zollman C, Smith C, Ellis N. Acupuncture for migraine and headache in primary care: a protocol for a pragmatic, randomized trial. *Complement Ther Med* 1999; 7(1):3-18.
 39. Jambrik Z, Chunzeng L, Santarcangelo EL, Sebastiani L, Ghelarducci B, Picano E. Traditional acupuncture does not modulate the endothelial dysfunction induced by mental stress. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004; 20(5):357-362.
 40. Edvinsson ML, Edvinsson L. Comparison of CGRP and NO responses in the human peripheral microcirculation of migraine and control subjects. *Cephalalgia* 2008; 28(5):563-566.
 41. Yetkin E, Ozisik H, Ozcan C, Aksoy Y, Turhan H. Increased dilator response to nitrate and decreased flow-mediated dilatation in migraineurs. *Headache* 2007; 47(1):104-110.
 42. Napoli R, Guardasole V, Zarra E et al. Vascular smooth muscle cell dysfunction in patients with migraine. *Neurology* 2009; 72(24):2111-2114.
 43. De Roos NM, Bots ML, Schouten EG, Katan MB. Within-subject variability of flow-mediated vasodilation of the brachial artery in healthy men and women: implications for experimental studies. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29(3):401-406.
 44. Linde K, Scholz M, Melchart D, Willich SN. Should systematic reviews include non-randomized and uncontrolled studies? The case of acupuncture for chronic headache. *J Clin Epidemiol* 2002; 55(1):77-85.
 45. White P, Lewith G, Hopwood V, Prescott P. The placebo needle, is it a valid and convincing placebo for use in acupuncture trials? A randomised, single-blind, cross-over pilot trial. *Pain* 2003; 106(3):401-409.