

Effet de l'acupuncture sur le taux de grossesse après transfert d'embryon et son mécanisme : étude contrôlée randomisée ¹

ZHANG Mingmin*, HUANG Guangying*, LU Fu'er*, W.E. PAULUS**, K. STERZIK**

(* Institut Médical Tongji de l'Université des Sciences et Techniques Huazhong, affilié à l'Hôpital Tongji, Hubei, Wuhan 430030, Chine ; ** Institut de Recherche Médicale sur la procréation d'Ulm, Allemagne)

[Résumé] Objet : Partant d'une étude randomisée témoin placebo, nous avons recherché, avant et après le transfert d'embryon et avec les techniques d'aide à la procréation que sont la fécondation in vitro (IVF) et l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI), l'influence d'un traitement acupunctural sur le taux de grossesse ainsi que les mécanismes de cette influence. **Méthode :** 210 cas d'IVF ou ICSI ont été divisés par randomisation en un groupe traité par acupuncture, un groupe placebo et un groupe témoin. Il a été pratiqué sur le groupe Acupuncture un traitement acupunctural sur tout le corps avant et après le transfert d'embryon, sur le groupe Placebo un traitement acupunctural placebo avant et après le transfert d'embryon, tandis que le groupe Témoin n'a reçu aucun traitement, et nous avons observé la fréquence des contractions utérines et le taux de grossesse dans les trois groupes. **Résultats :** Il n'y avait pas de différence entre les trois groupes pour ce qui concernait la fréquence des contractions utérines avant le transfert d'embryon ; après le transfert d'embryon, le groupe Acupuncture a présenté une fréquence significativement plus basse que celle des groupes Placebo et Témoin, respectivement 2.8 ± 1.4 , 4.3 ± 1.8 et 4.1 ± 1.9 . Parmi les 70 cas du groupe Acupuncture, on a compté 31 grossesses, soit un taux de grossesse de 43.3 % ; parmi les 70 cas du groupe Placebo, on a compté 19 grossesses, soit un taux de 27.1 % ; parmi les 70 cas du groupe Témoin, on a compté 17 grossesses, soit un taux de 24.3 %. Le taux de grossesse du groupe Acupuncture est manifestement supérieur aux taux des deux autres groupes ($P < 0.05$). **Conclusion :** Cela signifie que parmi les techniques contemporaines d'aide à la procréation, le traitement acupunctural est un outil puissant d'amélioration du taux de grossesse.

[Mots clés] : Transfert d'embryon ; grossesse / efficacité acupuncturale ; taux de grossesse.

La publication précédente montrait que l'acupuncture, parmi les techniques contemporaines d'aide à la procréation, améliorait le taux de grossesse. Afin de prouver davantage cet effet et d'en approfondir les mécanismes, nous avons, de juillet 2000 à septembre 2001, à l'Institut de Recherche Médicale sur la procréation d'Ulm en Allemagne, mis en oeuvre un traitement acupunctural, avant et après transfert d'embryon, pour les patientes soumises à une première fécondation in vitro avec transfert d'embryon (IVF-ET) et pour celles recevant une injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI), et nous avons aussi pratiqué un traitement placebo acupunctural avant et après transfert d'embryon. Nous relatons les résultats obtenus ci-après.

1. Données cliniques

210 cas d'IVF-ET ou d'ICSI ont été les cibles de notre étude. Ils ont été divisés selon le principe de randomisation en simple aveugle en 3 groupes : 70 cas dans le groupe Acupuncture (âge : 31.8 ± 3.8 ans ; durée d'absence de grossesse : 3 à 10 ans, moyenne 4.8 ans) ; 70 cas dans le groupe Placebo (âge : 31.4 ± 4.2 ; durée d'absence de grossesse : 3 à 10 ans, moyenne 4.5 ans) ; et 70 cas dans le groupe Témoin (âge : 32.6 ± 4.2 ans ; durée

¹ Traduit par Marie-Emmanuelle Gatineaud, megatineaud@yahoo.fr, avril 2008

d'absence de grossesse : 2.5 à 11 ans, moyenne 4.7 ans). Les patientes des 3 groupes, du point de vue de l'âge et de la durée d'absence de grossesse, ne présentent pas de différence significative. Ont été exclues les patientes qui présentaient une anomalie anatomique de l'ovaire, un adénome de la paroi utérine, et une anomalie de la forme de l'utérus. La qualité des embryons de toutes les patientes a subi un contrôle d'assez bon niveau (la qualité de l'embryon au 2^{ème} et 3^{ème} jour de développement in vitro se trouvait au 1^{er} ou 2^{ème} stade, celle de l'embryon au 6^{ème} jour de développement in vitro se trouvait au stade de la blastula).

2. Méthode thérapeutique

2.1. Ovulation contrôlée

Voir l'article de ZHANG Mingmin et al. (référéncé 105220) [1].

2.2. Recueil des ovocytes, développement in vitro et transfert d'embryon

Voir l'article de ZHANG Mingmin et al. (référéncé 105220) [1].

2.3. Thérapeutique

Grâce à une échographie vaginale, nous avons mesuré l'épaisseur de la paroi utérine de toutes les patientes qui ont participé à notre étude, ainsi que l'impédance du flux sanguin dans les vaisseaux utérins et nous avons observé le niveau d'oestradiol plasmatique.

Toutes les patientes du groupe Acupuncture ont reçu un traitement acupunctural avant et après transfert d'embryon. Nous avons utilisé des aiguilles de 0.25 x 25 mm, inoxydables et à usage unique, pour puncturer les points choisis. Selon l'emplacement des points, le degré de profondeur de l'aiguille variait de 10 à 20 mm. L'obtention du Qi (sensations de courbature, de picotement, de douleur, de tuméfaction), est une réponse acupuncturale. Nous avons utilisé la méthode d'équilibration tonification – dispersion, tourné les aiguilles une fois toutes les dix minutes et laissé les aiguilles 25 minutes.

Points choisis avant le transfert d'embryon : Nei Guan (PC 6²), Di Ji (SP 8), Tai Chong (LR 3), et Gui Lai (ST 29).

Points choisis après le transfert d'embryon : Zu San Li (ST 36), San Yin Jiao (SP 6), Xue Hai (SP 10) et He Gu (LI 4).

Les patientes du groupe Placebo ont reçu un traitement acupunctural placebo, avant et après transfert d'embryon, sur les mêmes points [2]. Les patientes ont seulement eu une très légère stimulation de la surface de la peau : la tête de l'aiguille ayant été émoussée, l'aiguille n'a pu pénétrer la peau et la sensation "d'obtention du Qi" n'a pas été éprouvée. Nous avons laissé les aiguilles 25 minutes. (Voir Figure 1 : Acupuncture placebo et acupuncture vraie ; légende de la figure : 1. manche de l'aiguille, 2. corps de l'aiguille, 3. tête émoussée de l'aiguille placebo, 4. anneau de caoutchouc, 5. chatterton, 6. peau, 7. derme, 8. muscle, 9. pointe de l'aiguille d'acupuncture)

Les patientes du groupe Témoin sont restées tranquillement allongées après le transfert d'embryon pendant 25 minutes.

² Dénomination anglaise abrégée.

3. Observations de l'efficacité thérapeutique

3.1. Critères d'observation

Le jour même du transfert d'embryon, nous avons observé l'épaisseur de la paroi utérine et l'impédance du flux sanguin dans les vaisseaux utérins, grâce au détecteur vaginal LOGIQ400 (Entreprise de matériel médical GE) sur la fréquence 6.5 MHz. Le jour même du transfert d'embryon, pour l'évaluation de l'oestradiol plasmatique, nous avons utilisé la radio-immunologie. Nous avons enregistré pendant 3 minutes les contractions de l'utérus avant et après le transfert d'embryon et nous avons retranscrit les données trouvées, procédé à l'analyse des contractions ainsi que de la fréquence des contractions, et donné le nombre de fois par minute. On peut voir les modalités de ces contractions utérines sur la photo 2. (légende de la photo 2 : Modalités des contractions utérines)

L'objectif principal de notre étude était d'augmenter le taux de grossesse après traitement IVF ou ICSI. 6 semaines après le transfert d'embryon, si l'échographie montrait que le fœtus était vivant, alors il y avait bien cliniquement une grossesse.

3.2. Méthode statistique

Nous nous sommes servis de la méthode du contrôle t (Student's t-test), en éliminant les déséquilibres des données concernant l'âge des patientes, les méthodes thérapeutiques (IVF, ICSI), l'intervalle de temps entre le prélèvement de l'ovule et le transfert d'embryon, le nombre d'embryons transférés, l'épaisseur de la muqueuse utérine le jour même du transfert d'embryon, le niveau d'oestradiol plasmatique et l'index de pulsatilité utérine, entre le groupe Acupuncture, le groupe Placebo et le groupe Témoin.

Les contractions utérines et leurs fréquences ont été traitées par le contrôle t (Student's t-test). Le taux de grossesse étant l'objectif final principal à évaluer dans les deux groupes, nous avons utilisé le test χ^2 .

3.3. Résultats

Afin d'éviter les préjugés que les patientes peuvent avoir du fait d'échecs de grossesse et de nouvelle participation à notre étude, toutes les patientes ont fait l'objet d'analyse statistique dès la première inclusion dans le cycle de traitement acupunctural d'aide artificielle à la procréation. Les résultats cliniques sont donnés dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 : Comparaison des données générales entre les trois groupes ($x \pm s$)

Groupe	Nombre	Intervalle de temps entre le prélèvement de l'ovule et le transfert d'embryon	Nombre d'embryons transférés	IVF	ICSI	Epaisseur de la paroi utérine	Index de pulsatilité utérine	Oestradiol plasmatique
Acupuncture	70	3.3 \pm 1.6	2.1 \pm 0.6	45	25	8.7 \pm 2.8	2.14 \pm 0.56	894 \pm 670
Placebo	70	3.2 \pm 1.5	2.3 \pm 0.6	47	23	9.3 \pm 2.7	2.07 \pm 0.63	902 \pm 620
Témoin	70	3.3 \pm 1.6	2.2 \pm 0.5	43	27	9.1 \pm 2.5	2.11 \pm 0.61	908 \pm 654

A partir du tableau 1, on peut voir que, dans les 3 groupes, les données concernant les méthodes thérapeutiques (IVF, ICSI), l'intervalle de temps entre le prélèvement de l'ovule et le transfert d'embryon, le nombre d'embryons transférés, l'épaisseur de la paroi utérine le jour même du transfert d'embryon, le niveau d'oestradiol plasmatique et l'index de pulsatilité utérine, ne présentent pas de différence significative ($P > 0.05$).

Tableau 2 : Comparaison des fréquences de contractions utérines et des taux de grossesse entre les 3 groupes ($x \pm s$)

Groupe	Nombre	Fréquence des contractions utérines avant transfert d'embryon (fois/min)	Fréquence des contractions utérines après transfert d'embryon (fois/min)	Absence de grossesse	Nombre de grossesse	Taux de grossesse (%)
Acupuncture	70	2.3 ± 1.7*	2.8 ± 1.4 ** Δ	39	31	44.3 **Δ
Placebo	70	2.2. ± 1.5*	4.3 ± 1.8 *	51	19	27.1 *
Témoin	70	2.3 ± 1.6	4.1 ± 1.9	53	17	24.3

Le Tableau 2 montre que les taux de contractions utérines avant le transfert d'embryon dans chaque groupe ne présentent pas de différence significative mais que la fréquence des contractions après le transfert d'embryon dans le groupe Placebo et le groupe Témoin est manifestement augmentée, alors que celle du groupe Acupuncture est sans augmentation manifeste. La fréquence des contractions utérines après transfert d'embryon est significativement différente entre le groupe Acupuncture, le groupe Placebo et le groupe Témoin, et les taux de grossesse entre les trois groupes sont aussi significativement différents.

4. Discussion

Le transfert d'embryon est une mesure clé qui influence la réussite d'une fécondation in vitro. Cependant, depuis que cette technique est pratiquée, on ne constate pas d'amélioration notable. Au moment du transfert de l'embryon, les pertes de sang, les mucosités, la contamination bactérienne, les contractions utérines et les atteintes de la paroi utérine peuvent influencer le taux de fixation de l'embryon et le taux de grossesse [3].

Pour ce qui concerne le passage du col de l'utérus, dans le transfert d'embryon, les patientes présentent quelques difficultés. Nous avons adopté la méthode de la ponction pour ce transfert, mais cette méthode provoque des contractions utérines qui sont bien plus manifestes [4]. Au cours du processus du transfert d'embryon, les contractions utérines provoquées se manifestent de quatre manières différentes : les contractions du col de l'utérus en direction de la région basale, les contractions de la région basale en direction du col de l'utérus, les contractions opposées et les contractions désordonnées. Quelles qu'elles soient, ces fortes contractions ne favorisent pas la fixation de l'embryon. L'essai clinique montre que, sous la conduite de l'échographie, l'utilisation d'un tube de transfert souple peut augmenter le taux de grossesse [3]. En conséquence, il est extrêmement important, au cours du transfert de l'embryon, d'éviter ou de réduire les contractions utérines provoquées.

Dans les recherches cliniques en acupuncture, le groupe placebo est de longue date une question embarrassante pour les chercheurs et c'est aussi la raison principale pour laquelle l'efficacité thérapeutique de l'acupuncture est contestée. La nouvelle acupuncture placebo, découverte par Streitberger de l'Université d'Heidelberg, comparée à l'ancien placebo sans ponction des points, soit sans pénétration de la peau, et qui permet d'éliminer l'influence des facteurs psychologiques, est une méthode placebo plutôt bonne et acceptable [2]. Les bases de notre travail de recherche, utilisant pour la première fois l'acupuncture placebo de Streitberger, ont été fondées sur les principes de randomisation en simple aveugle pour constituer les groupes. Avant le transfert de l'embryon, nous avons poncturé les points Nei Guan, Di Ji, Tai Chong et Gui Lai. Après le transfert de l'embryon, nous avons poncturé les points Su san Li, San Yin Jiao, Xue Hai et He Gu.

Comme dans notre recherche précédente, dans cette étude, seule la réussite de la fixation de l'embryon après transfert constitue le critère d'observation principal, le processus de formation du sac foetal par insémination in vitro n'est pas concerné. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes Acupuncture, Placebo et Témoin, pour ce qui concerne le nombre d'embryon transféré, l'épaisseur de la paroi utérine le jour même du transfert, le niveau d'oestradiol plasmatique ni l'index de pulsatilité utérine, ce qui élimine les causes de différence entre les taux de grossesse.

Les résultats de notre recherche montrent que la fréquence des contractions utérines, après transfert d'embryon, dans le groupe Acupuncture, n'est pas manifestement augmentée, alors celles des groupes Placebo et Témoin sont fortement augmentées, et que l'acupuncture peut augmenter le taux de grossesse, ce qui correspond exactement à ce que nous avons publié précédemment.

Notre étude, basée sur les principes du placebo et de la randomisation en simple aveugle, prouve fortement que, dans le cours du transfert d'embryon, un traitement acupuncture abaisse de façon significative la fréquence des contractions utérines, a un effet positif sur la fixation de l'embryon et qu'en conséquence, il augmente le taux de grossesse.

5. Bibliographie

[1] ZHANG Mingmin, HUANG Guangyin, LU Fu'er. Influence de l'acupuncture sur le taux de grossesse par transfert d'embryon. *Acupuncture et Moxibustion Chinoises*, 2002 ; 22 (8) : 507.

[2] Streitberg K, Kleinheinz J. Introducing a placebo needle into acupuncture research. *The Lancet*, 1998 : 352, 364, 365.

[3] Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer : techniques and variables affecting success. *Fertil Steril*, 2001 Nov ; 76(5) : 863.

[4] Biervliet FP, Lesny P, Maguiness SD et al. Transmyometrial embryo transfer and junctional zone contractions. *Hum Reprod*, 2002 ; 17(2) : 347.

[5] Lesny P, Killick SR et al. Uterine junctional zone contractions during assisted reproduction cycles. *Hum Reprod Update*, 1998 ; 4(4) : 440.