

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2013

THESE N°

Hirudo medicinalis : intérêts pharmaceutiques de
l'Antiquité à nos jours

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 3 avril 2013

par

Solène PRAT

née le 21 mars 1989, à REMIREMONT (88)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur DREYFUSS Gilles Président
M. COURTIOUX Bertrand - Maître de conférences Juge
M. SOUPIZET Xavier - Docteur en pharmacie Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2013

THESE N°

Hirudo medicinalis : intérêts pharmaceutiques de
l'Antiquité à nos jours

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 3 avril 2013

par

Solène PRAT

née le 21 mars 1989, à REMIREMONT (88)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur DREYFUSS Gilles Président

M. COURTIoux Bertrand - Maître de conférences Juge

M. SOUPIZET Xavier - Docteur en pharmacie Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences
2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert (jusqu'au 8/10/2012)	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique (jusqu'au 28/02/2013)	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
LOUDART Nicole (surnombre à compter du 19.12.2011)	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES :**

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
-----------------------	-----------------------------------

REMERCIEMENTS

À Monsieur DREYFUSS Gilles, Professeur de Microbiologie-Parasitologie-Immunologie

Je tenais à vous remercier de l'honneur que vous me faites en ayant accepté la présidence de cette thèse.

Je vous en suis très reconnaissante ainsi que pour toutes les connaissances que vous nous avez apportées au sein de cette faculté.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.

À Monsieur COURTIoux Bertrand, Maître de Conférences de Pharmacologie-Parasitologie

Un grand merci pour avoir accepté de diriger cette thèse ainsi que pour l'implication dont vous avez fait part envers ce sujet.

Toujours disponible et proche de vos étudiants vous nous avez également transmis vos nombreuses connaissances.

Je vous exprime ainsi toute la gratitude que j'ai envers vous.

À Monsieur SOUPIZET Xavier, Docteur en Pharmacie

Je tenais tout d'abord à vous remercier pour l'accueil et la confiance dont vous me faite part au sein de votre officine.

Je vous remercie également d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

L'enseignement et la passion du métier de pharmacien que vous m'apportez chaque jour dans votre officine m'accompagneront tout au long de ma vie professionnelle.

À Monsieur DARRE Pierre, Directeur du centre Jean Rostand (64)

Pour votre simplicité, votre générosité ainsi que pour votre accueil au centre Jean Rostand, merci.

À mes amis rencontrés à la faculté,

Rémi M., Aurélie B., Aurélie D., Aurélie S., Manue C. et Laura P., nous aurons passé de très bons moments ensemble qui feront partis des bons souvenirs de la faculté. J'espère que malgré l'éloignement de chacun d'entre nous, nous pourrons préserver le lien qui nous uni.

À Vanessa,

pour m'avoir prêté tes cours et pour ton soutien.

À Aurélie,

pour ta patience, ton écoute, ton amitié et nos longues discussions. Très belle rencontre d'une très belle personne.

À Jess,

ma grande sœur de cœur depuis de nombreuses années, merci pour tout le soutien que tu m'as apporté, merci d'être là tout simplement.

À ma famille et belle-famille.

À mes parents,

pour tout l'amour que vous me portez, pour le soutien sans faille et les longues heures passées au téléphone, je ne pourrais jamais assez vous remercier pour cela.

Pour m'avoir donné les moyens de faire ces études et d'être ce que je suis aujourd'hui, tout cela c'est grâce à vous.

Merci pour tout.

À Corentin,

mon petit frère par l'âge mais pas par la taille, tu m'en auras fait voir quand même ! Mais gros dur au cœur tendre, toi aussi tu as toujours été là.

À Kévin,

je sais que de là-haut tu me protèges, sur ton étoile qui brille depuis bien trop longtemps maintenant...

À Marco,

pour ton soutien, ta patience, ton implication dans cette thèse et dans notre vie.

Tout ce qui m'arrive aujourd'hui c'est également grâce à toi. Merci...

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	4
ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE : la sangsue <i>Hirudo medicinalis</i>	10
1. Présentation de la sangsue médicinale	11
1.1. <i>Etymologie</i>	12
1.2. <i>Classification</i>	12
1.3. <i>Anatomie</i>	13
2. La sangsue dans son milieu naturel	30
2.1. <i>Déplacement dans son environnement</i>	30
2.2. <i>Alimentation</i>	34
2.3. <i>Reproduction</i>	36
2.4. <i>Animal en voie de disparition</i>	40
DEUXIEME PARTIE : l'usage des sangsues à travers les siècles	51
1. Apparition de l'hirudothérapie dans l'Antiquité	52
1.1. <i>Les premiers usages</i>	52
1.2. <i>La théorie des quatre humeurs</i>	53
1.3. <i>La pratique de la saignée</i>	54
2. Evolution de l'utilisation des sangsues au Moyen-âge	58
2.1. <i>Emploi confidentiel des sangsues</i>	58
2.2. <i>Regain d'intérêt pendant la Révolution française</i>	59
3. Grandeur et décadence au cours du 19 ^{ème} siècle	60
3.1. <i>François Joseph Victor Broussais : apogée de l'hirudothérapie</i>	60
3.2. <i>Première utilisation de la sangsue en chirurgie plastique</i>	66
4. D'une thérapeutique oubliée à sa renaissance au cours du 20 ^{ème} siècle	69
4.1. <i>Les causes de l'abandon de l'hirudothérapie</i>	69
4.2. <i>La recherche continue : découverte de l'hirudine</i>	69
4.3. <i>Bienfait de la sangsue dans la chirurgie réparatrice</i>	70
4.4. <i>Etude sur l'usage d'une sangsue mécanique</i>	70
TROISIEME PARTIE : la sangsue dans le monde médical d'aujourd'hui	72
1. Action des substances actives présentes dans la salive	73

1.1.	<i>Rappel concernant l'hémostase</i>	73
1.2.	<i>Chronologie de l'intervention des substances actives</i>	80
2.	Présence de la sangsue en médecine générale	87
2.1.	<i>Utilisation de la sangsue au niveau cutané</i>	87
2.2.	<i>Présence de l'extrait de sangsue à l'officine</i>	99
3.	Présence de la sangsue en médecine hospitalière	104
3.1.	<i>Utilisation de la sangsue dans la revascularisation</i>	104
3.2.	<i>Complications et contre-indications pour l'usage des sangsues</i>	111
3.3.	<i>Médicaments hospitaliers à base d'hirudines recombinantes</i>	115
CONCLUSION		120
ANNEXES		121
BIBLIOGRAPHIE		133
TABLE DES MATIERES		139
TABLE DES ILLUSTRATIONS		145
TABLE DES TABLEAUX		147
SERMENT DE GALIEN		148

ABREVIATIONS

ADP : Adénosine DiPhosphate

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AVK : AntiVitamine K

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CITES : Convention sur le Commerce Internationale des Espèces de faune et de la flore Sauvages menacées d'extinction

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

FDA : *Food and Drug Administration* pour administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments

ICP : Intervention Coronaire Percutanée

NFS : Numération Formule Sanguine

ORL : OtoRhinoLaryngologie

TCA : Temps de Céphaline Activé

TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine

INTRODUCTION

La sangsue est un animal qui a été découvert il y a plusieurs siècles maintenant. De nombreuses espèces existent mais une seule est médicinale. Cette dernière a rapidement été utilisée pour les bienfaits de sa salive rejetée lors de la morsure. La sangsue était présente dans de nombreuses indications et constituait un traitement peu onéreux car elle abondait dans les marais et les étangs français.

Son utilisation évolua au cours des années, tantôt à la mode, tantôt désuète, en fonction des progrès de la médecine. De nos jours, grâce aux recherches sur les propriétés de la salive de la sangsue, cette dernière revient au goût du jour. D'abord dans les hôpitaux puis chez les particuliers et ce, chaque jour davantage.

Avant de voir les indications de l'hirudothérapie, une description de la sangsue s'impose. Ainsi, dans un premier temps, nous allons étudier l'anatomie de l'annélide ainsi que son comportement dans l'environnement qui l'entoure avec sa façon de se déplacer, son alimentation et sa reproduction. Nous verrons également l'impact de la disparition de la sangsue au niveau des autorités locales, nationales et internationales ainsi que les différentes mesures entreprises.

Nous étudierons ensuite la présence de la sangsue au cours de l'Antiquité, du Moyen-Âge, du 19^{ème} siècle et du 20^{ème} siècle. L'Antiquité fut une période marquée par les premiers usages de la sangsue lors de la pratique de la saignée qui était liée au développement d'une théorie nouvelle, celle des quatre humeurs. Durant le Moyen-Âge, l'usage de la sangsue portait moins d'intérêt auprès des médecins et des patients et ce jusqu'à la Révolution française. Cette période marqua le début d'une utilisation immodérée avec François Joseph Victor Broussais comme maître de l'hirudothérapie. Néanmoins, l'avènement de l'asepsie et de l'hygiène dans la pratique de la médecine au début du 20^{ème} siècle freina l'usage de la sangsue ainsi que les accidents liés à son usage sans surveillance et à sa disparition en France.

Nous porterons enfin notre intérêt sur la composition de la salive de la sangsue ainsi qu'aux actions de chacun des composants. De ce fait, nous étudierons la présence de la sangsue tant au niveau de la médecine générale que de la médecine hospitalière. La sangsue peut être utilisée en tant que telle mais également par la présence de médicaments contenant un dérivé d'une substance anticoagulante contenue dans la salive, l'hirudine. L'hirudothérapie n'est pas sans danger, c'est pourquoi il sera rappelé les complications et les contre-indications de cet usage.

PREMIERE PARTIE :

la sangsue

Hirudo medicinalis

1. Présentation de la sangsue médicinale

La sangsue est un ver hémaphage aplati dorso-ventralement et symétrique de façon bilatérale. Elle est composée de trente-quatre segments, appelés métamères, qui présentent des annelures superficielles. Cela donne ainsi l'impression que la sangsue est constituée d'une centaine d'anneaux, et ce dès leur naissance. Le nombre d'anneaux n'augmente pas avec l'âge de la sangsue, ils deviennent seulement plus grands et plus distincts. La sangsue est un parasite des vertébrés et, en particulier, de l'Homme. Elle est présente dans les forêts tropicales, les eaux douces et les mers chaudes. Elle est munie d'une ventouse à chacune de ses extrémités et peut mesurer jusqu'à douze centimètres de long lorsqu'elle est en pleine extension et un centimètre et demi de large. La sangsue médicinale est caractérisée par un mélange de couleurs, allant du rouge au vert, qui lui est propre. [28]



Figure 1 : Photo d'une sangsue [27]

1.1. Etymologie

L'origine du mot sangsue est latine avec le terme *sanguisuga*, qui signifie « je suce le sang » et qui fut utilisé par Pline l'Ancien (23-79 après J.C.). Ainsi *sanguisuga* est à l'origine du nom commun donné à l'annélide dans les différents pays, en l'occurrence sangsue en France.

Cependant, Galien (131-201 après J.C.) utilisait le terme *hirudo*, provenant de *hoero* qui signifie « j'adhère ». Carl von Linné (1707-1778), fondateur de la systématique moderne des règnes minéral, végétal et animal, utilisa également l'appellation *hirudo* pour désigner la sangsue. Le terme *medicinalis* fut ajouté afin de caractériser la sangsue médicinale alors nommée *Hirudo medicinalis*. Le terme *hirudo* est donc à l'origine du nom scientifique de la sangsue. Les grecs, quant à eux, utilisent l'appellation « *bdella* ». [24]

1.2. Classification

La sangsue médicinale appartient au règne de l'animal et au sous-règne des métazoaires¹. Elle fait plus particulièrement partie de l'embranchement des Annélides, comprenant l'ensemble des vers annelés aquatiques ou terrestres. Leurs points communs sont la présence d'une cavité générale, d'un corps composé de segments appelés métamères et d'un œuf avec une segmentation particulière de type spiral. La cavité générale, également nommée cœlome, constitue une nouveauté importante dans l'évolution du monde animal.

La sangsue médicinale appartient à la classe des Achètes. Ce qui caractérise cette classe est une absence totale de soies et de parapodes.

Cette dernière appartient à l'ordre des Gnathobdelliformes, de par la présence d'un pharynx, de trois mâchoires et de cinq paires d'yeux. Le déplacement par la nage grâce à l'ondulation de leur corps, atteste également que la sangsue appartient à cet ordre.

Elle constitue la famille des Hirudinées et le genre *Hirudo*.

On dénombre plus de trois cents espèces de sangsues mais seule la sangsue *Hirudo medicinalis* représente l'espèce utilisée en thérapeutique. Il en existe deux sous-groupes : la sangsue verte *Hirudo medicinalis verbana* et la sangsue grise *Hirudo medicinalis medicinalis*. En bienfait, elles sont de qualité

¹ Terme qui regroupe tous les animaux pluricellulaires

égale c'est pourquoi, elles sont nommées indifféremment *Hirudo medicinalis*. Elles se distinguent de part la couleur de leur robe ventrale. Ainsi, la sangsue verte est d'un vert vif uni tandis que la sangsue grise a également une robe ventrale verte mais ponctuée de petites taches noires. Cette dernière a presque disparu depuis le 19^{ème} siècle mais il en existe tout de même quelques réservoirs en Europe de l'Est. La sangsue verte est donc celle que l'on retrouve aujourd'hui en élevage d'autant plus que la sangsue grise est difficile à cultiver en laboratoire. [5] [51]

Toutes les sangsues, qu'elles soient médicinales ou non, appartiennent à la même famille. Elles sont constituées de la même façon à l'exception de leur taille et de la couleur de leur robe. C'est pourquoi, concernant la description de l'annélide, il n'y aura pas de distinction entre la sangsue médicinale et les autres.

1.3. Anatomie

La sangsue appartient aux métazoaires triploblastiques et cœlomates.

Cela signifie que le développement embryonnaire de la sangsue s'est fait sous la forme de trois feuillet. Ces derniers sont l'ectoderme, l'endoderme et le mésoderme. L'ectoderme correspond au feuillet externe de l'embryon. Il est à l'origine du système nerveux et de l'épiderme. L'endoderme, quant à lui, correspond au feuillet interne. Il aboutit à la formation du tube digestif. Le mésoderme représente le feuillet intermédiaire de l'embryon. Il est responsable de la différenciation des organes génitaux et de la formation du système circulatoire ainsi que de l'appareil excréteur. Il va donner naissance à un tissu creux favorisant l'apparition de vésicules cœlomiques. C'est pourquoi la sangsue appartient aux cœlomates.

Ainsi, elle est composée d'une série d'unités répétées qui contiennent chacune une cavité interne remplie de fluide. C'est cet arrangement d'unités qui donne une apparence de segmentation à la sangsue. Cependant, elle ne présente aucun cloisonnement interne. Les segments, appelés métamères, présentent une certaine homologie entre eux. Néanmoins, les modifications des différentes parties du corps, dans le but d'acquérir diverses fonctions, entraînent la perte de cette similarité.

C'est pourquoi, nous pouvons presque considérer que chaque segment correspond à un organisme indépendant. En effet, ces derniers possèdent une paire de métanéphridies², un ganglion

² Organe excréteur

qui coordonne les influx nerveux au sein du métamère, des muscles longitudinaux et circulaires qui permettent la rigidité et les mouvements du squelette hydrostatique³ et une paire de gonades⁴.

La sangsue est constituée de trente-trois métamères. Le premier segment se nomme prostomium tandis que le dernier segment est appelé pygidium. La ventouse antérieure est constituée entre autre de cinq segments plus ou moins fusionnés et du prostomium alors que la ventouse postérieure possède sept métamères et le pygidium. Les vingt-et-un métamères restants composent la partie intermédiaire de la sangsue. Chaque métamère présente des annelures superficielles, ou stries transversales, qui vont donner l'impression, au premier abord, de la présence d'une centaine d'anneaux. Ces derniers semblent plus étroits et plus rapprochés aux extrémités. [46]

L'anatomie de la sangsue sera présentée par la description de son appareil locomoteur, de son système nerveux, de son appareil digestif, excréteur, génital et circulatoire ainsi que de ses organes sensitifs.

1.3.1. Appareil locomoteur

L'appareil locomoteur de la sangsue est composé principalement de ses deux ventouses. La peau et les muscles qu'elle possède lui servent également dans ses déplacements.

1.3.1.1. Les ventouses

La sangsue possède deux expansions dilatables, communément appelées ventouses. Il y en a une à chacune de ses extrémités, lui permettant ainsi nutrition et déplacement. Elles sont composées de fibres musculaires et de la continuation de la peau.

1.3.1.1.1. *La ventouse antérieure*

La ventouse antérieure est la plus petite et est perforée par les pièces buccales. Cette ventouse, autrefois appelée tête, présente une conformation particulière qui lui permet la succion sur différents supports. Elle est le plus souvent en continuité avec le corps, sans étranglement, et est bilabiée. Ainsi, la lèvre supérieure paraît plus ou moins lancéolée et peut même aller jusqu'à se terminer en « bec de flûte ». *A contrario*, cette lèvre supérieure peut s'aplatir et alors s'élargir. Elle est

³ Structure fermée remplie par un liquide interstitiel incompressible. Il protège les organes internes et intervient dans les déplacements

⁴ Organe reproducteur

plus grande que la lèvre inférieure et protège ainsi la cavité buccale. Cependant, elle n'est constituée que d'anneaux incomplets.

Avant de mordre la peau de l'homme, il a été remarqué que la sangsue allonge sa lèvre supérieure en « bec de flûte » et semble faire le choix de la partie qu'elle souhaite mordre. La lèvre inférieure, quant à elle, est en demi-cercle et se trouve entièrement formée par le premier anneau du corps de la sangsue.

La musculature de cette ventouse orale est réduite à quelques muscles longitudinaux disposés en rayons. En plus de la succion, la ventouse antérieure permet également à la sangsue de se fixer. [46] [51]

1.3.1.1.2. La ventouse postérieure

La ventouse postérieure est la plus grande. Elle est ronde et aplatie et n'est constituée que d'une seule pièce. À sa surface extérieure, il est possible d'apercevoir la terminaison des bandes colorées dorsales. Tantôt concave, tantôt plane, la surface de la ventouse postérieure est toujours lisse. Cette ventouse était désignée dans les siècles précédents comme étant une queue ou un pied. Elle est entièrement réservée à la fixation et à la locomotion. Contrairement à la ventouse antérieure, elle n'est pas perforée. [46] [51]

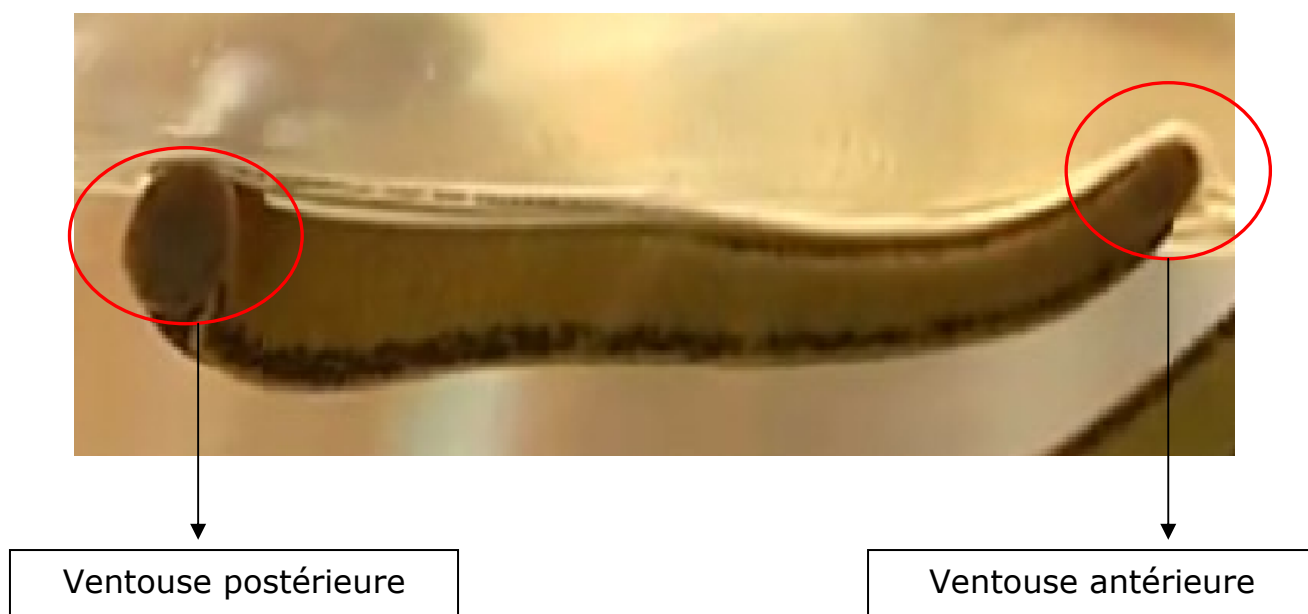


Figure 2 : Visualisation des ventouses [29]

1.3.1.2. Intervention de la peau dans la locomotion

La peau de la sangsue est extensible et adhère aux couches musculaires. Elle permet ainsi les déplacements en ondulation. Elle se compose d'une cuticule, d'un épiderme et d'un derme.

1.3.1.2.1. *La cuticule*

La cuticule est mince, lisse et blanchâtre ou transparente. Elle recouvre toute la surface du corps et forme une enveloppe qui se renouvelle tous les quatre à cinq jours. La sangsue enlève sa cuticule à la manière des serpents lors de la mue.

Ainsi, pour commencer, l'enveloppe se détache au niveau de la ventouse antérieure. Ensuite, la dilatation successive des anneaux va faire progresser la cuticule vers la partie postérieure. Quelque fois, elle présente des difficultés à se renouveler et peut former un anneau autour de la sangsue, donnant l'apparence d'un étranglement. Par des mouvements vifs ou en se frottant contre des corps solides, la sangsue réussit alors à s'en libérer. On peut donc observer la cuticule blanchâtre flotter dans l'eau. A l'œil nu, il est même possible de distinguer la marque des anneaux. [35]

1.3.1.2.2. *L'épiderme*

L'épiderme est responsable des couleurs que la sangsue expose de par la présence de nombreux pigments. Le dos de cette dernière est parfois unicolore mais elle présente le plus souvent des taches, des points et des lignes, formant ainsi six bandes longitudinales parallèles. Les couleurs de la sangsue sont variables dans leurs teintes ainsi que dans leurs dispositions mais nous reconnaissons toujours une uniformité dans leur distribution. Ainsi, chaque espèce de sangsue est facilement reconnaissable. [35]

1.3.1.2.3. *Le derme*

Le derme correspond à la partie la plus épaisse de l'enveloppe cutanée. Il reçoit de nombreuses ramifications nerveuses ainsi que des petits vaisseaux sanguins. À des intervalles réguliers, le derme s'amincit et forme ainsi les articulations, lesquelles vont faciliter les déplacements de la sangsue. Seul l'épiderme recouvre les articulations.

Dans le derme, on trouve également une grande quantité de cryptes mucipares. Elles s'ouvrent sur l'ensemble de la surface de la peau par un pore microscopique. Ces cryptes déversent une humeur légèrement visqueuse et transparente afin de lubrifier la surface de la peau de la sangsue. Il semblerait

que cette sécrétion se fasse plus facilement lorsqu'il y a une pression du tube digestif contre sa peau, notamment lors d'un repas sanguin ou lors de leur manipulation.

Accompagnant les cryptes mucipares, les anses mucipares sont au nombre de dix-sept paires au niveau de la face inférieure de la sangsue. Elles sécrètent également une humeur incolore et douce au toucher mais moins visqueuse que l'humeur issue des cryptes mucipares. Les anses sont liées, par un canal, à des poches de la mucosité qui ont un rôle de réservoir. De cette manière, lorsque l'on essuie une sangsue, apparaissent des gouttelettes qui correspondent aux sécrétions des cryptes et des anses mucipares.

La peau de la sangsue possède une autre fonction, celle de la respiration car elle ne possède pas d'appareil respiratoire différencié. Une sangsue placée dans un bocal hermétiquement fermé est capable de vivre sans respirer pendant une semaine, au minimum. La peau de la sangsue constitue également un organe sensoriel très développé avec la présence de cellules neuro-épithéliales. [35]

1.3.1.3. Intervention des muscles et du squelette hydrostatique dans la locomotion

Afin de se déplacer, la sangsue possède une musculature puissante. Ainsi, sous la peau, se situe une couche musculaire épaisse et circulaire accompagnée de muscles longitudinaux et de deux muscles transversaux dorso-ventralement. Les muscles longitudinaux sont sous la forme de faisceaux plus volumineux et plus forts que les faisceaux des muscles circulaires et transversaux. La région dorsale présente des muscles longitudinaux plus importants que la région ventrale. L'ensemble de ces muscles permet à la sangsue de s'étendre ou de se rétracter et ainsi de se déplacer en ondulation lente en effectuant un mouvement de péristaltisme. En revanche, lorsque l'on prend une sangsue dans sa main, elle est capable de se rétracter jusqu'à former une grosse olive assez dure. Cependant, les muscles ne sont pas les seuls responsables du mouvement des sangsues.

En effet, le squelette de nature hydrostatique y est également pour beaucoup. Ce squelette correspond à la cavité fermée remplie de liquide, qui constitue la sangsue, et qui est entourée d'une paroi contenant les muscles cités précédemment. Ainsi, une partie de la sangsue peut s'étendre ou se contracter alors que le reste du corps ne change pas. [35] [46] [51]

Afin de se déplacer, la sangsue doit faire appel à son système nerveux jugé complexe.

1.3.2. Le système nerveux

Le système nerveux de la sangsue est composé principalement d'une chaîne ganglionnaire et d'un collier médullaire.

1.3.2.1. La chaîne ganglionnaire

La chaîne ganglionnaire est une chaîne nerveuse ventrale qui comporte vingt-et-une paires de ganglions, à raison d'une paire par métamère. Elle s'étend de la bouche à la ventouse postérieure entre la paroi du tube digestif et les couches musculaires. Les ganglions sont écartés, à raison d'un ganglion tous les cinq anneaux, ce qui correspond à un ganglion par métamère. Toutefois, les ganglions sont plus rapprochés aux extrémités et près des organes génitaux.

Ils ont une structure équivalente, une forme similaire et un volume semblable, excepté les ganglions situés aux extrémités qui sont plus petits. Ce sont des renflements ovales, composés d'une matière blanche. Ils sont reliés entre eux par un double cordon médullaire élastique. Ces deux cordons adhèrent l'un à l'autre grâce à la présence d'un tissu cellulaire et donnent une apparence tendineuse à la structure. [5] [36]

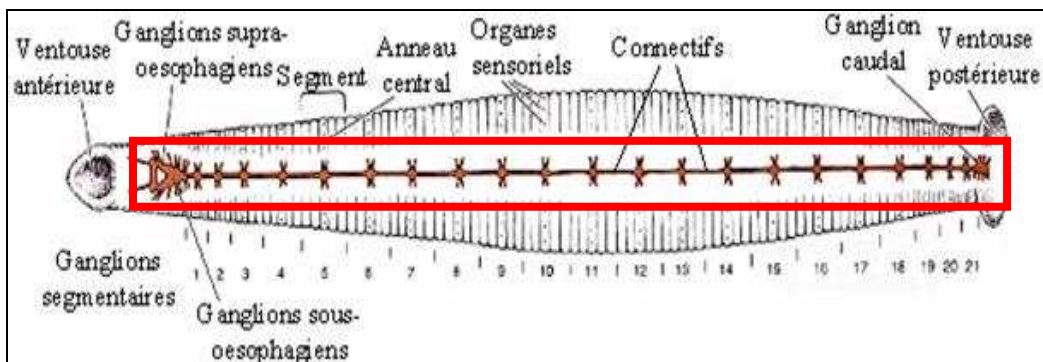


Figure 3 : Chaîne ganglionnaire [6]

1.3.2.2. Le collier médullaire

Le collier médullaire, ou anneau médullaire, entoure le commencement de l'œsophage. Il est constitué d'un ganglion cérébral bilobé sus-œsophagien de grande taille. Il est uni au premier ganglion sous-œsophagien par un cordon nerveux très court et épais. Ce ganglion sous-œsophagien est formé par le fusionnement de quatre ou cinq petits ganglions et se situe juste sous l'œsophage. C'est l'ensemble des ganglions décrit ci-dessus que l'on appelle collier médullaire.

Le ganglion sous-œsophagien est accolé à un deuxième ganglion qui débute la formation de la chaîne ganglionnaire. [13] [36]

Les ganglions que la sangsue possède donnent tous naissance à des nerfs responsables de l'innervation de l'ensemble de la sangsue.

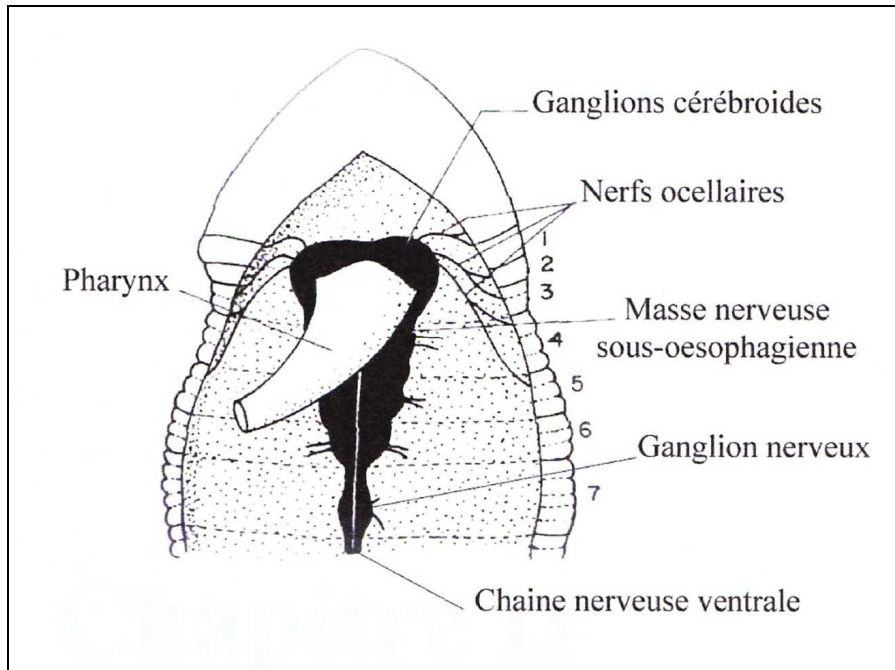


Figure 4 : Ganglions de la partie antérieure de la sangsue [6]

1.3.2.3. L'innervation de la sangsue

Le ganglion cérébral bilobé donne naissance à cinq nerfs. Il y en a trois qui sont dirigés vers l'avant afin d'innover la bouche et la lèvre supérieure. Les deux autres nerfs sont plus gros. Ils sont dirigés vers la partie antérieure de la bouche et plus particulièrement sous la mâchoire.

Le premier ganglion sous-œsophagien donne, lui aussi, naissance à cinq nerfs. L'un d'entre eux est dirigé vers la lèvre inférieure de la sangsue tandis qu'un second se divise et innerve la lèvre supérieure et les yeux. Les trois nerfs restants sont projetés au niveau de la peau, du système musculaire et des yeux.

Le second ganglion sous-œsophagien, quant à lui, ne donne naissance qu'à quatre nerfs, tout comme les autres ganglions de la chaîne ganglionnaire. Ils sont répartis de façon à ce qu'il y ait deux nerfs à droite et deux nerfs à gauche, par rapport à la chaîne ganglionnaire qui constitue une matrice nerveuse essentielle pour la sangsue. Ces nerfs partent du ganglion avec un angle proche de quatre-

vingt-dix degrés. Ils se subdivisent en filets beaucoup plus fins et innervent ainsi l'ensemble du corps de la sangsue en comprenant ses organes. Les filets nerveux qui atteignent le système cutané ne sont plus visibles tellement les fibres nerveuses se sont divisées. Ce sont ces terminaisons nerveuses qui sont responsables de la capacité sensorielle que possède la sangsue.

Cette dernière a également des cellules photoréceptrices qui lui permettent d'être sensible à la lumière et d'adapter ainsi son comportement.

Le ganglion anal, quant à lui, produit des nerfs qui innervent la ventouse postérieure. Il est le résultat de sept ganglions réunis. [5] [36]

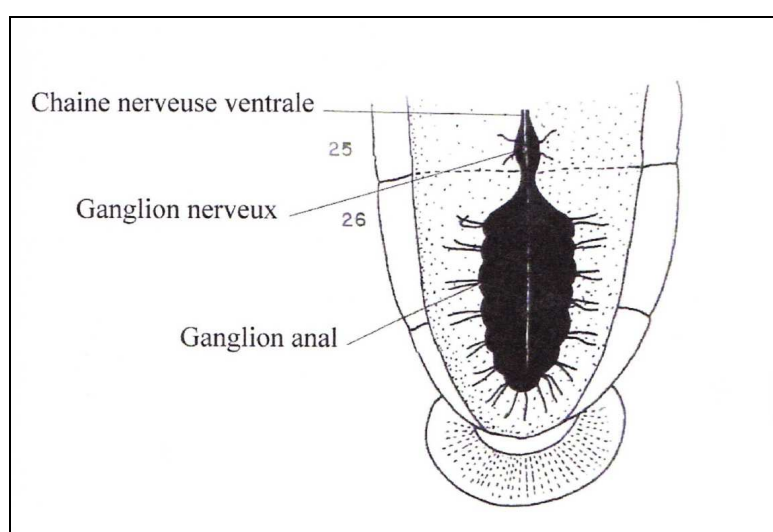


Figure 5 : Ganglion anal de la partie postérieure de la sangsue [6]

1.3.3. Appareil digestif

L'appareil digestif est complet, ce qui constitue un progrès majeur dans l'évolution du règne animal. Ainsi la sangsue a une bouche, un pharynx, un estomac, un intestin et un rectum dont l'anus débouche juste au-dessus de la ventouse postérieure. Le fait qu'il soit complet permet une spécialisation des différentes sections.

1.3.3.1. La bouche

La bouche se situe au niveau de la ventouse antérieure. Elle est composée de trois mâchoires, une dorsale et deux ventrales, disposées en Y et de cent vingt dents de calcite⁵ qui assurent la morsure en incisant la peau du patient. C'est pourquoi, après que la sangsue se soit décrochée, une marque

⁵ Minéral composé de carbonate de calcium (CaCO₃)

sanguinolente en Y persiste et représente ainsi la caractéristique principale de la morsure de la sangsue. Ce sont trois plaies de même longueur qui se retrouvent en un point commun avec un angle de cent-vingt degrés.

Les mâchoires peuvent mesurer jusqu'à deux ou trois millimètres et sont caractérisées par une blancheur nacré et brillante. Elles possèdent chacune une rangée de dents qui ressemblent à des petites équerres mais qui sont d'une grosseur variable. Chaque mâchoire est innervée par un faisceau musculaire. Celui-ci se subdivise dans le but d'aller communiquer avec chacune des dents. [35] [46]

1.3.3.2. Le pharynx

Le pharynx est responsable de la succion et de la déglutition du repas sanguin grâce à la présence de muscles.

La paroi de cet organe est constituée de glandes salivaires. Ce sont des masses blanchâtres constituées de multiples petits sacs qui produisent de la salive et la déverse au niveau de l'œsophage, au moyen d'un canal excréteur. Les glandes salivaires vont produire deux sortes de sécrétions :

Tout d'abord, il y a une sécrétion dite muqueuse qui a un rôle mécanique important. En effet, cette sécrétion assure la lubrification des mâchoires ainsi que l'hydratation du sang stocké afin qu'il reste fluide.

Ensuite, il y a une sécrétion dite protéique de différentes substances qui vont permettre notamment une vasodilatation cutanée et ainsi favoriser la pénétration et la diffusion de la salive. Cette sécrétion va également permettre une anticoagulation au niveau de la morsure et des vaisseaux situés plus en profondeur ainsi qu'une amélioration de la digestion du repas sanguin.

À la suite du pharynx, il y a l'œsophage. C'est un canal plus ou moins long et plus ou moins étroit. Chez la sangsue, il est petit et très resserré. Il aboutit à l'estomac au niveau du 4^{ème} ganglion. [35] [46]

1.3.3.3. L'estomac

La sangsue est capable d'ingurgiter du sang jusqu'à dix fois son propre poids. Ceci peut se produire du fait de la présence d'un estomac extensible accompagné de poches latérales symétriques, appelées cæcums gastriques. On parle alors d'estomac lobé. Les poches latérales sont au nombre de onze et ont un rôle de stockage du sang ingéré grâce à la présence de valvules. Ces petits appendices

sont disposés tous les cinq anneaux et sont de taille variable. Le sang peut rester fluide dans l'estomac durant plusieurs mois grâce à la présence de substances anticoagulantes, ainsi qu'aperçues précédemment, et permettre ainsi une période de jeûne d'une durée plus ou moins longue. [35] [46]

1.3.3.4. L'intestin

L'estomac se prolonge par un intestin assez court et sinueux mais qui constitue la zone de digestion active. Il est suivi du rectum qui est ovoïde et de taille moyenne. Il prend naissance au niveau du 19^{ème} ganglion pour aboutir avec l'anus au 21^{ème} ganglion. L'anus est situé au niveau de la région dorsale de la sangsue, à la naissance de la ventouse postérieure donc à la hauteur du 26^{ème} métamère. Il n'est pas visible à l'œil nu mais c'est par l'anus que la sangsue va rejeter ses matières fécales. Celles-ci sortent sous la forme d'un filet noir qui, en se dissolvant dans l'eau, devient verdâtre et aura tendance à colorer le milieu dans lequel la sangsue évolue. Ainsi, l'eau sera brunâtre ou verdâtre.

Les parois des organes du système digestif sont composées de trois feuillets très minces. Celui placé à l'extérieur est constitué uniquement de cellules et s'étend de la bouche jusqu'à la fin de l'intestin sans s'interrompre. Le feuillet intermédiaire est composé de fibres musculaires tandis que le feuillet interne épouse les contours du tube digestif. [35] [46]

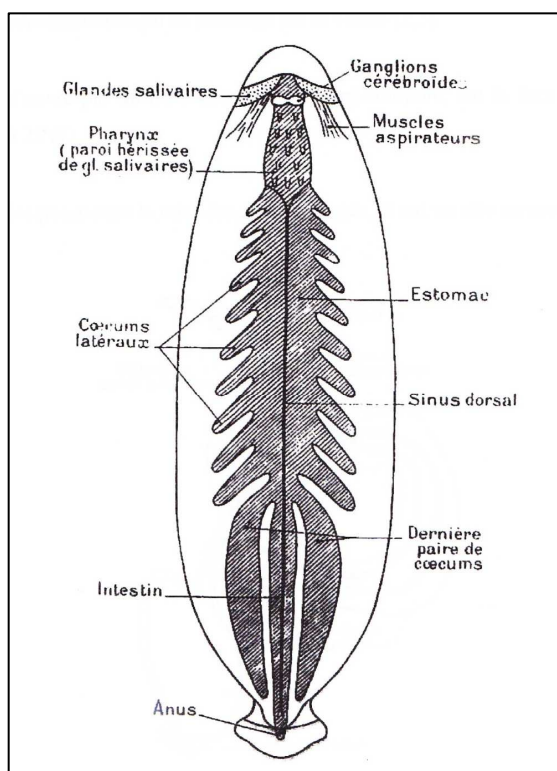


Figure 6 : Appareil digestif de la sangsue [6]

1.3.4. Appareil excréteur

Chaque métamère possède une vessie et une paire de métanéphridies. C'est un organe excréteur et osmorégulateur. Les métanéphridies sont constituées d'un néphrostome cilié qui aboutit à un canal excréteur. Le néphrostome a pour rôle de recueillir le liquide cœlomique et de le filtrer afin de produire l'urine. Ce liquide circule dans le canal excréteur, jusqu'à la vessie. Cette dernière possède un pore excréteur, ouvert sur l'extérieur, qui va assurer l'élimination des déchets métaboliques contenus dans l'urine. Les métanéphridies s'étendent du 7^{ème} métamère au 23^{ème} métamère. [5] [35]

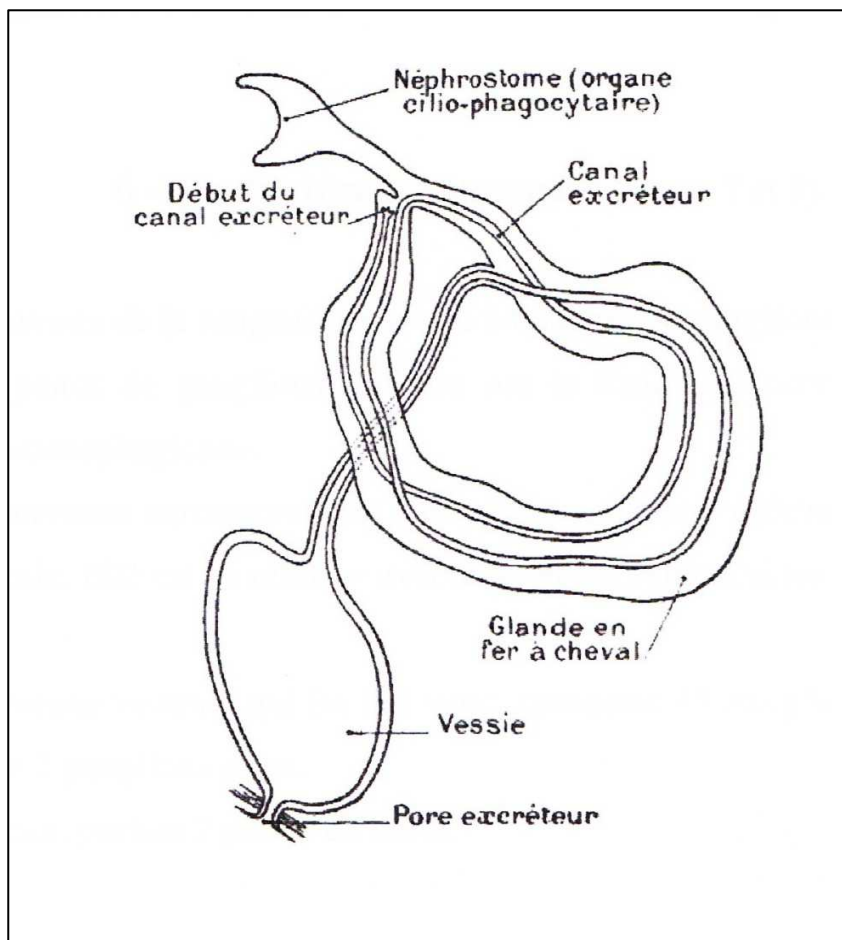


Figure 7 : Schéma de l'appareil excréteur [6]

1.3.5. Appareil génital

Les sangsues sont hermaphrodites c'est-à-dire qu'elles combinent les fonctions reproductrices des deux genres en un seul individu. Dans le but d'éviter l'autofertilisation, les sangsues exercent un phénomène de protandrie. C'est un hermaphroditisme séquentiel c'est-à-dire que le fonctionnement des organes génitaux passe de mâle à femelle et inversement selon les périodes. C'est pourquoi, lors

d'une coupe longitudinale d'une sangsue, nous pouvons observer un pénis, des testicules, deux ovaires et un vagin.

Les orifices génitaux sont entourés d'un renflement que l'on appelle clitellum ou ceinture qui est visible suite à l'accouplement et à la pose d'un cocon. Il est situé au niveau du 10^{ème} et 11^{ème} métamère. Il est riche en cellules glandulaires qui sont responsables, en partie, de l'élaboration du cocon. [13]

1.3.5.1. L'appareil génital mâle

L'orifice de l'appareil génital mâle se situe au niveau du ventre à la hauteur du 10^{ème} métamère.

Au moment de la reproduction, un corps fin et blanchâtre de huit millimètres de long sort de cet orifice. C'est le fourreau de la verge. Il est creux et renferme un muscle très résistant. Il se termine par un léger renflement que l'on nomme le gland.

Il y a un corps pyriforme qui fait suite au fourreau de la verge. C'est la bourse de la verge qui occupe le rôle d'une prostate.

De part et d'autre de la bourse de la verge, il y a un épидидyme. Ce sont deux corps ovoïdes blanchâtres avec de multiples dépressions. En réalité, ils sont chacun formés par l'enroulement d'un cordon spermatique, ou spermiducte, et sont remplis d'un liquide lacté, le sperme. Les deux épидидymes se rejoignent au niveau antérieur afin de former le canal éjaculateur présent dans le fourreau de la verge. Chaque cordon spermatique constitutif des deux épидидymes se dirige également vers l'extrémité postérieure de la sangsue, de part et d'autre de la chaîne nerveuse ventrale.

Les cordons, situés tous les cinq anneaux, fournissent deux petits conduits de part et d'autre de l'axe de la sangsue. Ces conduits se dilatent et forment un petit renflement. Ce sont les testicules. Ils sont au nombre de dix-huit, soit neuf paires, et sont compris entre le 12^{ème} et le 21^{ème} métamère. [8] [13] [35] [46]

1.3.5.2. L'appareil génital femelle

L'appareil génital femelle est situé, quant à lui, au niveau du 11^{ème} métamère. L'orifice des organes génitaux femelle se situe donc juste en-dessous de l'orifice des organes génitaux mâle.

L'appareil génital femelle est composé de deux ovaires, deux oviductes, un utérus, également appelé matrice, et un vagin. Nous pouvons remarquer que la composition de l'appareil génital femelle est identique à celui des mammifères.

L'orifice des organes génitaux est représenté par une fente transversale, appelée vulve, difficilement perceptible excepté au moment de la reproduction. À partir de cet orifice extérieur, un canal membraneux rejoint la matrice. Ce canal correspond au vagin de la sangsue. La matrice est entourée par une glande nidamentaire dont les sécrétions constituent la coque des œufs. Elle donne naissance à un canal court, appelé oviducte, qui se divise rapidement en deux pour aboutir aux ovaires. [5] [8] [13] [35] [46]

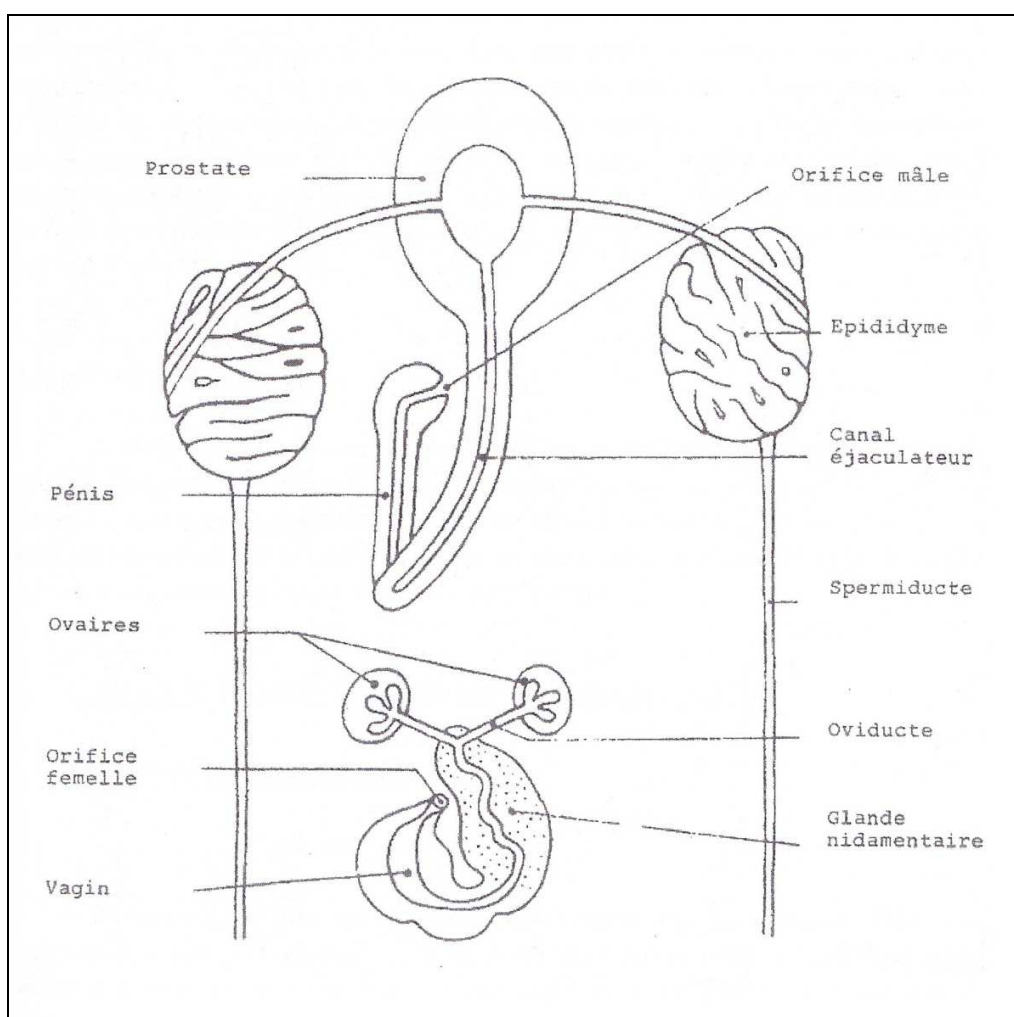


Figure 8 : Schéma des appareils génitaux mâles et femelles [19]

1.3.6. Appareil circulatoire

L'appareil circulatoire est clos et irrigue l'ensemble du corps de la sangsue. Il se compose principalement de quatre vaisseaux sanguins. Il y a un vaisseau en position ventrale au niveau de la chaîne nerveuse, un vaisseau en position dorsale et deux vaisseaux en position latérale. Ces quatre vaisseaux sanguins communiquent par des capillaires de petites tailles qui forment un réseau dense afin d'assurer une irrigation complète des organes de la sangsue.

1.3.6.1. Le vaisseau ventral

Le vaisseau ventral est assez étroit, surtout aux extrémités. Il va de la ventouse orale jusqu'à la ventouse anale. Au niveau antérieur, il se divise en deux afin d'irriguer chacune des lèvres, tandis qu'au niveau postérieur il se ramifie en une multitude de petits capillaires qui irriguent la ventouse anale. Des petits vaisseaux partent de part et d'autre du vaisseau ventral et constituent le réseau capillaire. [35]

1.3.6.2. Le vaisseau dorsal

Le vaisseau dorsal s'étend également d'une ventouse à l'autre. Il paraît comme adhérent au tube digestif. Il est plus large et plus sinueux que le vaisseau ventral. Au niveau antérieur de la sangsue, le vaisseau dorsal se scinde en deux vaisseaux qui se ramifient. Au niveau postérieur, il se sépare également en deux branches puis en de fins capillaires qui irriguent alors la ventouse anale et le rectum. Tout le long du vaisseau dorsal, naissent des ramifications, appelées branches dorsales, qui constituent également le réseau capillaire. [35]

1.3.6.3. Les deux vaisseaux latéraux

Les deux vaisseaux latéraux sont situés sur les côtés au niveau inférieur du corps de l'animal. Ils sont plus gros que les vaisseaux dorsaux et ventraux et serpentent tout le long de la sangsue. Au niveau de la ventouse antérieure, les deux vaisseaux latéraux se rejoignent et se séparent en six capillaires. Il en est de même au niveau de la ventouse postérieure. Ainsi, les vaisseaux latéraux sont à l'origine d'une circulation en cercle qui entoure longitudinalement le corps de la sangsue. Cet ensemble est également à l'origine de capillaires constitutifs du réseau.

La sangsue ne possède pas de cœur. Ce sont les deux vaisseaux latéraux qui sont à l'origine de l'impulsion du sang. Ils se contractent alternativement et envoient le sang dans les vaisseaux irriguant les

organes. Ces deux vaisseaux sont considérés comme les artères de la sangsue. Leur paroi est composée d'une fine couche musculaire qui permet leur contraction. Les vaisseaux dorsal et ventral, en revanche, ne possèdent aucun muscle dans leur paroi. [35] [46]

Afin de visualiser l'anatomie de la sangsue, voici une coupe longitudinale de celle-ci :

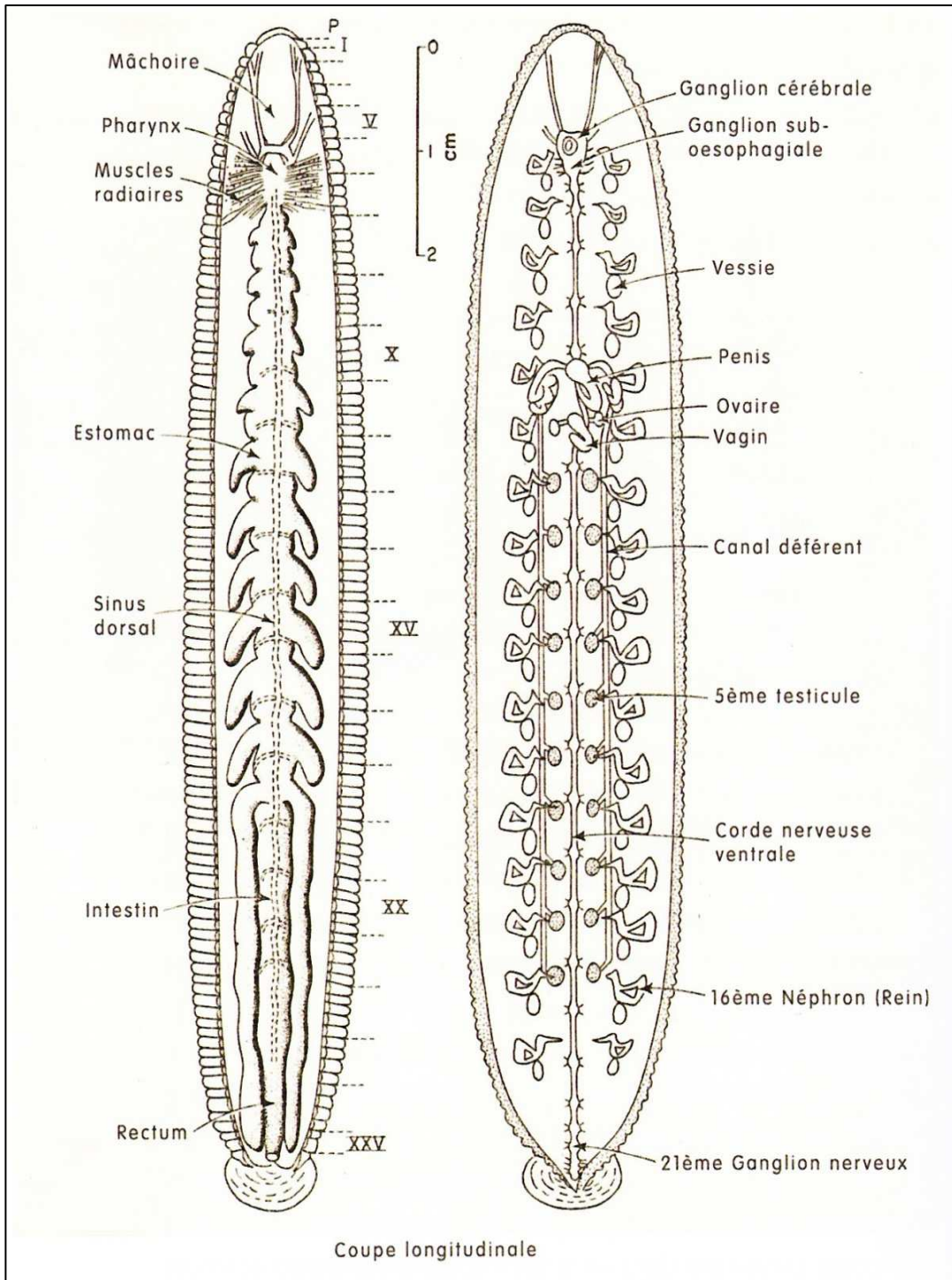


Figure 9 : Coupe longitudinale de la sangsue [24]

Vous trouverez en outre un tableau récapitulatif de la répartition des organes et du nombre d'anneaux par métamère. [39]

Métamères	Anneaux	Morphologie	Néphridies	Testicules	Système nerveux
Prostomium					Ganglions cérébroïdes
1	1				
2	1				
3	2	Ventouse antérieure			Masse sous-œsophagienne
4	3				
5	3				
6	3				
7	5		N1		
8	5		N2		
9	5		N3		
10	5	Orifice ♂ Orifice ♀	N4		
11	5		N5		
12	5		N6		
13	5		N7	T1	Chaîne nerveuse ventrale 19 paires de ganglions
14	5		N8	T2	
15	5		N9	T3	
16	5		N10	T4	
17	5		N11	T5	
18	5		N12	T6	
19	5		N13	T7	
20	5		N14	T8	
21	5		N15	T9	
22	5		N16		
23	3		N17		
24	2				
25	2				
26	2	Anus			
27					
28					
29					
30		Ventouse postérieure			
31					
32					
33					
pygidium	101		17	9	

Figure 10 : Tableau récapitulatif de la répartition des organes et du nombre d'anneaux par métamère [39]

1.3.6.4. Le sang

Le sang qui circule dans les vaisseaux de la sangsue est rouge vineux. Sa couleur est due à un pigment proche de l'hémoglobine : la chromoprotéine. Si nous le laissons dans un tube, le sang de la sangsue a la faculté de se séparer en deux liquides distincts. Le liquide situé au fond du tube est rouge violet et reste à l'état liquide, même après plusieurs heures de repos, alors que le liquide placé au-

dessus est de couleur fauve et se prend en une masse blanchâtre lorsque la température dépasse quarante degrés. [35]

1.3.7. Organes sensitifs

Des auteurs se sont interrogés sur le fait de savoir si la sangsue était ou non capable de développer certains sens tels que le goût, l'odorat, la vue, l'ouïe et le toucher.

1.3.7.1. Le goût

Dans certains cas, la sangsue est sensible à la nourriture qui lui est proposée. Cela serait dû à une membrane dite à propriété gustative qui se situe au niveau de la ventouse buccale. Cependant, le goût n'est pas un sens qui est très développé chez la sangsue. Toutefois, une sangsue sur une personne décédée ne mordra pas ou alors se détachera rapidement, jugeant sans doute que le sang n'est pas d'aussi bonne qualité que du sang frais. [13] [35]

1.3.7.2. L'odorat

Concernant l'odorat, les points de vue sont divers mais il faut savoir qu'aucun organe responsable de ce sens n'a été découvert chez la sangsue. Cependant, il est vrai que certains comportements de l'animal laissent à penser que la sangsue ressent les odeurs. C'est l'exemple type de la personne qui va dans un bassin rempli de sangsues et qui en ressort avec plusieurs d'entre elles accrochées sur ses jambes. Pourquoi se jettent-elles davantage sur l'Homme plutôt que sur des animaux ? Et pourquoi la sangsue mord la peau des patients uniquement si celle-ci ne présente aucune odeur particulière ? [35]

1.3.7.3. La vue

Ainsi mentionné précédemment, la sangsue possède des yeux, également appelés ocelles, au niveau de la partie supérieure de la ventouse buccale. Ils sont toujours par paire, ici au nombre de cinq, et sont d'une couleur foncée. Les six premiers yeux sont situés sur le premier segment et disposés en arc. Ensuite il y a deux yeux présents sur le troisième segment, situés à l'opposé l'un de l'autre. Les deux restants sont disposés de la même façon sur les segments suivants. Les quatre premiers yeux se remarquent davantage car ils sont plus gros. Ils apparaissent le plus souvent comme des taches arrondies. En revanche, au microscope, les yeux apparaissent comme étant des cylindres allongés dont la taille diminue progressivement au fur et à mesure que l'on s'éloigne des premiers.

Chaque œil est composé d'une cupule pigmentaire qui enveloppe des cellules rétiniennes. La sangsue possède donc des yeux mais en ce qui concerne le sens de la vue, celui-ci est discutable. Il n'a pas été prouvé que la sangsue soit capable de voir, d'autant plus que lorsqu'elle se contracte ou se déplace, les yeux sont masqués. Toutefois, il semblerait que ces derniers servent à distinguer les endroits éclairés des endroits sombres. [13] [35]

1.3.7.4. L'ouïe

En ce qui concerne l'ouïe, c'est également un sujet longuement discuté et discutable. Aucun organe dédié à l'audition n'a été découvert alors même que certains pensaient que la sangsue avait la capacité de percevoir les sons. Pour ces derniers en effet, l'animal prendrait la fuite pour le moindre bruit. Il semblerait plutôt que le sens de l'ouïe soit lié à une modification de la sensibilité qui serait en rapport avec le fait que la peau transmettrait aux ganglions les changements de vibration de l'air ou de l'eau. [13] [35]

1.3.7.5. Le toucher

La sangsue est sensible au toucher. Elle possède huit taches sensorielles pigmentées au niveau de la face dorsale. Ces taches sont responsables de sa sensibilité aux vibrations. Les nombreuses fibres nerveuses que possède la sangsue interviennent également dans le sens du toucher. [35]

2. La sangsue dans son milieu naturel

Il s'agit désormais d'analyser la manière dont la sangsue se comporte dans son milieu naturel. Ainsi seront décrits la façon dont elle se déplace, se nourrit et se reproduit. Malheureusement, il est de nos jours difficile de trouver des sangsues médicinales dans la nature. C'est effectivement un animal protégé par diverses institutions.

2.1. Déplacement dans son environnement

La sangsue est présente dans le monde entier. Elle vit principalement dans les eaux douces stagnantes des marais et des étangs. Ces derniers ne doivent cependant pas être trop profonds. Ils sont généralement remplis de végétaux tels que *Glyceria fluitens*, *Sagittaria sagittifolia*, *Juncus effusus*, *Nasturtium officinale*, *Nymphaea alba*...

La sangsue est toujours absente des cours d'eau trop rapides mais elle peut tout de même être présente dans des ruisseaux dont le courant est faible. Elle est capable de se fixer sur des grenouilles, des chevaux et différents animaux qui viennent s'abreuver dans les eaux où elle se développe.

Il faut savoir que la sangsue ne vit pas toujours dans l'eau, elle reste quelques fois au bord des étangs encore humide. Ainsi, lorsqu'elle est dans un bocal, la sangsue est plus souvent au-dessus de la surface de l'eau accrochée à ses parois que dans l'eau. [13] [46]

De ce fait, il s'agit alors d'analyser les déplacements de la sangsue, à la fois en milieu terrestre et aquatique, ainsi que le rôle des ventouses dans sa locomotion.

2.1.1. Rôle des ventouses

Les ventouses constituent un point d'appui essentiel pour la sangsue et jouent donc un rôle considérable dans les déplacements de celle-ci.

Lorsque la sangsue veut appliquer sa ventouse antérieure contre un support, elle lui donne tout d'abord une conformation particulière, qui va permettre de faire saillir le centre de la ventouse. Ainsi c'est cette protubérance qui viendra adhérer au support en premier. Ensuite, les bords de la ventouse s'abaissent et viennent se fixer également au support. Ce mécanisme de fixation de la ventouse antérieure est semblable à celui de la ventouse postérieure. De par ce mécanisme, il ne reste aucune portion d'air entre la ventouse et la surface d'adhérence.

C'est pourquoi, il lui sera plus facile de se fixer sur une surface lisse plutôt que sur une surface présentant des aspérités. Cependant, il semblerait que la sangsue se serve de sa viscosité afin de pallier aux inégalités de surfaces. Parfois, l'adhérence des ventouses est tellement forte qu'il est difficile d'enlever les sangsues de leur support. [13] [46]

2.1.2. Déplacement en milieu terrestre

Lorsqu'une sangsue veut se déplacer sur un support solide, en milieu terrestre, elle commence tout d'abord par fixer sa ventouse postérieure. Ensuite, elle allonge son corps jusqu'à arriver au point d'extension qu'elle souhaite et fixe alors sa ventouse antérieure. La sangsue détache alors sa ventouse postérieure dans le but de la rapprocher de la ventouse antérieure encore fixée grâce à un mouvement de contraction. Les deux ventouses sont ainsi très proches et peuvent même se toucher. Ensuite, la sangsue décolle sa ventouse orale en prenant appui sur sa ventouse postérieure, pour

allonger son corps et fixer sa ventouse à l'endroit voulu. C'est par ces mouvements répétés que la sangsue parvient à avancer sur un support solide.

Afin de visualiser ce qui vient d'être décrit, la figure ci-dessous illustre la façon dont la sangsue se déplace :

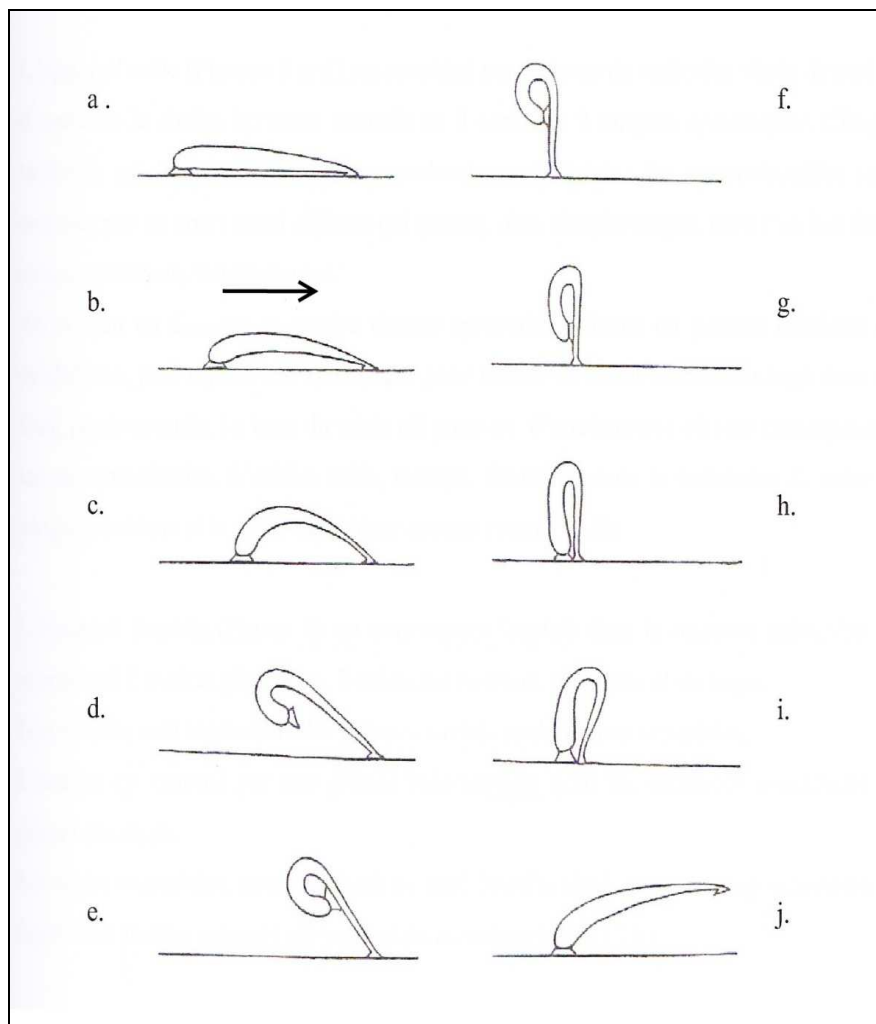


Figure 11 : Déplacement de la sangsue en milieu terrestre [6]

Pendant l'extension, le corps de la sangsue est étroit tandis qu'au moment de la contraction, il prend la forme d'une grosse olive. Ces mouvements d'extension et de contraction se font grâce à la présence des fibres musculaires longitudinales et transversales qui se contractent et se relâchent alternativement. La sangsue est capable de parcourir quatre-vingts centimètres en une minute lorsqu'elle se déplace en ligne droite.

Lorsqu'elle veut se déplacer à reculons, elle agit de façon inverse à ce qui a été décrit précédemment. Elle prend appui sur sa ventouse orale, étend son corps pour aller fixer sa ventouse

postérieure et détache alors sa ventouse orale pour la rapprocher de son autre ventouse et ainsi de suite...

Lorsqu'elle veut se déplacer sur sa droite ou sur sa gauche, la sangsue contracte alors les fibres musculaires longitudinales du côté où elle souhaite se diriger.

La sangsue est également capable de se glisser dans le moindre interstice présent et ce, grâce à sa grande capacité d'aplatissement et à la production importante de mucus qui lubrifie le corps entier de cet animal. À noter qu'un espace de deux millimètres suffit pour que la sangsue s'échappe. [13] [46]

2.1.3. Déplacement en milieu aquatique

La sangsue nage en milieu aquatique mais peut également rester au fond des ruisseaux où elle rampe sur la vase, les plantes aquatiques ou encore les rochers.

Lorsqu'elle veut regagner la surface de l'eau, elle nage en effectuant des mouvements ondulatoires. La contraction de ses muscles va alors lui donner une forme aplatie. En revanche, lorsqu'elle veut atteindre le fond des rivières, elle se contracte, se met sous la forme d'une olive et se laisse tomber, telle une masse inerte.

Il est fréquent que la sangsue se fixe avec sa ventouse postérieure et que le reste du corps se balance au grès des mouvements de l'eau. Ceci peut facilement s'observer pour les sangsues conservées dans des bocaux où elles se fixent sur le couvercle. [13]



Figure 12 : Une sangsue dans un bassin du centre Jean Rostand

2.2. Alimentation

Les sangsues sont hémaphages puisqu'elles se nourrissent uniquement de sang. Celui-ci peut provenir de grenouilles, de poissons, de bœufs, de chevaux ou encore de vers, d'insectes et de mollusques.

En ce qui concerne les chevaux et les bœufs, ils peuvent être attaqués lorsqu'ils s'approchent des marais et des étangs. Cela constituait la technique principale de récolte des sangsues dans les siècles précédents. Elles s'accrochent aux endroits où la peau est fine comme le ventre et les pattes et c'est ainsi que la sangsue fut responsable de nombreuses victimes animales. Leur repas ne se fera que sur des animaux vivants et elles ne s'attaqueront que rarement l'une envers l'autre. Même si une des sangsues est blessée, les autres auront tendance à s'en éloigner.

Toutefois, les jeunes sangsues ne sont pas strictement hémaphages, elles peuvent se nourrir de petits mollusques, de larves d'insectes et d'œufs de grenouilles, mais cette situation ne dure pas. Elles deviennent rapidement strictement hémaphages. [35]

2.2.1. La morsure

Lorsque la sangsue veut mordre, elle allonge sa ventouse orale et replie ses deux lèvres vers l'extérieur. Les mâchoires sont ainsi apparentes. C'est alors que la sangsue exerce une aspiration de la peau qu'elle va mordre suite au déclenchement de l'activité musculaire relative à ses dents.

La victime ou le patient ressent tout d'abord une sensation de pression, de tiraillement puis de douleur qui correspond à la sensation d'une piqûre. La douleur ressentie est modérée. Elle est semblable à une piqûre d'ortie et disparaît rapidement grâce au principe actif anesthésiant que la salive renferme.

Suite à la morsure, la sangsue va exercer le phénomène de succion puis de déglutition. Elle va alors effectuer des mouvements ondulatoires de la ventouse antérieure jusqu'à la ventouse postérieure dans le but d'acheminer son repas sanguin de l'œsophage aux poches gastriques. Ce sont les poches gastriques situées au niveau postérieur qui se rempliront en premier. [35]

Une fois décrochée, la sangsue laisse une marque en Y, sur la peau du patient, identique à celles présentes sur la photo qui suit.



Figure 13 : Photo de deux morsures de sangsues [27]

2.2.2. La digestion

Suite à son repas sanguin, qui peut durer de vingt à quarante minutes, la sangsue reste le plus souvent immobile afin de procéder à la digestion. Si elle a pris trop de sang, la sangsue en rejette une partie et digère ce qui lui reste.

La durée de la digestion est variable selon les auteurs, mais en moyenne elle est de six mois à un an selon l'âge et l'état de santé de la sangsue. En effet, plus la sangsue est jeune et plus la digestion est rapide. La perte de poids suite au repas sanguin est rapide les dix premiers jours et lente les mois suivants. Ceci s'explique par le fait que les premiers jours, la digestion se fait sur les parties liquides du sang tandis que les jours suivants, elle se fait sur les éléments solides.

La digestion ne peut s'effectuer que grâce à la présence d'un symbiote⁶ bactérien. Celui-ci est *Aeromonas hydrophila*. Il vit en permanence dans le tube digestif de la sangsue et lui est indispensable. Il est responsable de la lyse progressive du repas sanguin. Pour se faire, le symbiote a

⁶ Organisme qui vit en symbiose c'est-à-dire dans une relation permanente avec un autre organisme d'espèce différente et dont les effets sont bénéfiques pour l'un et l'autre

recours à l'hémolyse et à la protéolyse. Ainsi, l'hémoglobine est dégradée en hème⁷ et en globine⁸. Cette dernière est utilisée par la sangsue elle-même pour son métabolisme. L'hème, en revanche, est divisé en fer et en protoporphyrine⁹. C'est grâce à ce symbiote que la sangsue est capable de résister à des périodes de jeûne de plusieurs mois. C'est ainsi qu'un repas sanguin tous les six mois peut lui suffire.

Aeromonas hydrophila empêche également la présence d'autres bactéries dans le tube digestif de la sangsue. Ceci est dû au fait que cette bactérie sécrète une substance antibiotique qui empêche la croissance d'une flore bactérienne. Cette substance prévient également la putréfaction du sang ingéré.

Cependant, cette bactérie peut être une source d'infection lors des traitements par les sangsues. En effet, en rejetant sa salive dans la plaie, la sangsue rejette également la bactérie. De ce fait, la sensibilité de cette dernière aux antibiotiques a été étudiée pour faire face à cet effet néfaste. Par conséquent, une antibiothérapie prophylactique est toujours mise en place en milieu hospitalier. [35] [46]

2.3. Reproduction

2.3.1. L'accouplement

Les sangsues sont hermaphrodites et se fécondent mutuellement, deux à deux. Ainsi, deux sangsues vont se coller ventre contre ventre, en sens inverse, de telle sorte que la ventouse buccale de chacune sera au niveau de la ventouse anale de l'autre. Il en est de même pour les organes génitaux, l'orifice mâle se retrouvera en face de l'orifice femelle. Cependant, il semblerait qu'une seule sangsue soit fécondée lors de l'accouplement. Celui-ci se passe majoritairement pendant la période estivale et peut durer jusqu'à trois heures en moyenne.

La sangsue est ovipare et la durée de gestation est de trente à quarante jours mais celle-ci est variable. La sangsue va pondre un œuf dit multiple. C'est-à-dire qu'elle va donner un œuf unique dans lequel on trouve des ovules qui aboutiront à des sangsues.

L'œuf est entouré d'une enveloppe spongieuse et l'ensemble porte le nom de cocon. Une sangsue peut produire un ou deux cocons en moyenne par saison. Pour ce faire, elle doit atteindre une

⁷ Élément constitutif de l'hémoglobine et contenant un atome de fer

⁸ Protéine constitutive de l'hémoglobine et liée à l'hème

⁹ Pigment rouge responsable de la couleur du sang

certaine maturité qu'elle n'acquerra qu'après quelques années. Cette durée est variable selon les auteurs mais en moyenne, la sangsue est capable de se reproduire autour de l'âge de sept ans. Les cocons ressemblent à ceux des vers à soie. Ils mesurent deux à trois centimètres de longueur sur un centimètre de largeur. La taille et le poids de ces cocons varient en fonction du stade de développement et du nombre d'ovules qu'ils renferment. Cependant, il est possible que la sangsue émette des cocons vides. Certaines sangsues peuvent aussi déposer plusieurs cocons à quelques jours d'intervalles seulement. Les premiers seront plus gros que les derniers. [35]



Figure 14 : Photo de deux cocons [24]

2.3.2. Formation et description du cocon

2.3.2.1. Les deux enveloppes

L'enveloppe externe du cocon est épaisse de quelques millimètres. Le tissu qui la constitue est semblable à celui qui compose les éponges. C'est-à-dire qu'il correspond à de nombreux filaments entrelacés et est teinté de roux. Cette enveloppe n'est pas hermétique puisque l'air et l'eau peuvent la traverser.

Adhérent à l'enveloppe externe, l'enveloppe interne des cocons assure une seconde protection des ovules. Elle est très résistante et légèrement transparente. Elle forme une capsule qui n'est

composée d'aucun orifice. Cependant, aux extrémités de l'enveloppe interne, il y a deux renflements qui vont laisser place à deux opercules d'un millimètre de diamètre au moment de la libération des petites sangsues. La face externe de l'enveloppe interne présente les marques des fibres de l'enveloppe spongieuse tandis que la face interne est lisse. La membrane de la capsule permet l'évaporation du liquide présent à l'intérieur. Ceci est indispensable au développement des sangsues. [35]

2.3.2.2. La formation du cocon

Lorsqu'une sangsue veut former son cocon, elle sort de l'eau afin de chercher un endroit propice. Il faut qu'aux bords des étangs ou des ruisseaux, il y ait de la terre et de la mousse pour que la sangsue puisse cacher son cocon.

C'est à ce moment-là, qu'elle émet, par des glandes sous-cutanées autour de la ceinture, une bave écumeuse dans laquelle elle se retrouve. La sangsue est ainsi prisonnière de sa sécrétion. Sa ceinture gonfle et forme un opercule par lequel la sangsue va se libérer de l'enveloppe qu'elle avait formée autour d'elle-même. C'est ainsi que se forme la capsule.

Avant de se dégager complètement de celle-ci, la sangsue émet un liquide grisâtre qui provient de son orifice génital et qui va remplir la capsule. Une fois qu'elle est complètement sortie, la sangsue sécrète une écume blanche et mousseuse qui englobe la capsule. Cette écume, qui provient de la sécrétion des anses mucipares, se dessèche et produit le réseau spongieux caractéristique de l'enveloppe externe du cocon. Parfois, le tissu spongieux ne recouvre pas en totalité la capsule. Dans ce cas, les cocons sont vides.

Afin de se développer, les cocons ont besoin d'un certain degré d'humidité. En effet, si l'atmosphère est trop sèche, le cocon perd ses constituants liquides et se détériore. En revanche, trop d'humidité fait pourrir le cocon, notamment si le niveau de l'eau augmente et le submerge. Cependant, il flotte les premiers jours et ce n'est qu'après, lorsque l'évaporation du liquide albumineux ne pourra se faire, que les petites sangsues vont dépérir. [35]

2.3.2.3. L'intérieur du cocon

À l'intérieur de la capsule, il y a une substance gélifiée et transparente qui occupe l'espace. Elle est sécrétée par la matrice de la sangsue au moment de la formation de la capsule, comme décrit précédemment. Cette substance a tendance à se séparer en deux consistances. Celle au centre du

cocon est fluide, tandis que l'autre, au niveau des parois de l'enveloppe interne, est sous forme de gélatine.

Cette substance est en fait un albumen qui est commun aux ovules. Ces derniers sont également appelés germes. Le développement des ovules va conduire à la formation de vitellus ou de jaunes. Cette appellation provient du fait que ce sont des petits corps lenticulaires jaunâtres composés d'un germe et d'une membrane proligère.

Par cocon, il y a six à dix-huit germes. Le nombre de cocons produits, ainsi que la quantité de germes à l'intérieur de ceux-ci, varient en fonction de la quantité de sang présent dans l'estomac de la sangsue. Il faut savoir que si la sangsue n'a pas été préalablement nourrie, elle ne déposera pas de cocon. Il arrive parfois que les germes ne soient pas fécondés, on a alors des cocons stériles. [35]

2.3.3. Développement des embryons et des jeunes sangsues

2.3.3.1. L'évolution des embryons

Durant les premiers jours, les cocons sont fermes sous la pression. Rapidement après la ponte, les vitellus gonflent et paraissent en mouvement. La membrane proligère augmente également de volume.

S'en suit la formation du tube digestif, de la cavité buccale, de la ventouse antérieure, de la paroi abdominale et des ganglions. La membrane proligère se développe encore davantage au détriment des vitellus et l'embryon devient alors vermiforme à la suite de l'apparition de la ventouse postérieure. La membrane proligère se divise alors en deux feuilletts. Le premier est muqueux et se trouve à l'origine de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin. Le second, séreux, donne naissance aux vaisseaux sanguins ainsi qu'aux poches de la mucosité. Les organes reproducteurs, l'orifice anal et les anneaux se forment plus tard dans le développement.

Au vingtième jour, il est possible d'observer des sangsues se mouvoir dans la capsule. Une fois qu'elles sont formées, elles se débarrassent de leur membrane protectrice. Pour cela, elles font tomber les opercules situés aux extrémités de la membrane interne et sortent ainsi de la capsule. Elles se retrouvent donc dans les fibres du tissu spongieux. [35]

2.3.3.2. Les sangsues sorties de leur cocon

Les sangsues parviennent à sortir définitivement de leur cocon qu'après quelques minutes. Ces sangsues qui viennent de naître sont appelées "filets".

Le temps nécessaire entre la ponte et la sortie des sangsues du cocon est de trois semaines au minimum. Elles font alors deux centimètres de longueur et sont transparentes. Ainsi, les vaisseaux sanguins sont visibles tout comme les yeux situés au niveau de la ventouse orale. C'est quelques jours après leur naissance que les bandes colorées commencent à apparaître sur le dos. Dès leur sortie du cocon, les filets possèdent le même nombre de métamère que les sangsues adultes. Ils se développeront parallèlement à la croissance de la sangsue.

Les filets ne se nourrissent pas avant trois à six semaines. Ils s'attaquent alors aux grenouilles, aux poissons ou aux têtards. Les filets doivent se nourrir plus souvent que les sangsues adultes mais, en milieu naturel, il leur est difficile de trouver de la nourriture à volonté. C'est pourquoi, une sangsue en milieu naturel ne sera adulte qu'en trois à quatre ans alors qu'une sangsue nourrit en laboratoire sera arrivée à maturité au bout de deux ans. Les sangsues grossissent également plus rapidement lorsqu'elles sont dans une eau riche en matières organiques. En effet, ces matières pénètrent par absorption au niveau de leur tégument et contribuent à leur développement. Cependant, les repas sanguins restent indispensables. [35]

2.4. Animal en voie de disparition

2.4.1. Sensibilités de la sangsue

La sangsue est un animal très sensible à ce qui l'entoure. Le moindre dérèglement de son environnement peut affecter son développement et causer sa disparition des milieux naturels entre autre. Ainsi, le dessèchement des marais pour assainir et urbaniser les campagnes, les industriels et leurs rejets pollués ainsi que l'utilisation massive de la sangsue dans les siècles précédents, sont responsables de la diminution de leur nombre dans les milieux naturels. Pourtant, les sangsues abondaient en Camargue, en Vendée, en Gironde et dans les Landes. De nos jours, en revanche, elles ont presque disparu. Néanmoins, elles persistent en Turquie, en Croatie ou encore en Ukraine.

Ainsi, nous allons nous intéresser à la manière dont la sangsue se comporte en fonction des conditions environnementales et quelles sont les maladies et prédateurs susceptibles de l'atteindre.

2.4.1.1. Sensible aux conditions extérieures

L'acide le plus faible, l'eau salée ainsi que divers substances provoquent des réactions assez vives chez les sangsues. Elles répondent à ces changements par des mouvements énergiques. De multiples expériences ont été réalisées pour le démontrer. En effet, des sangsues ont été plongées dans de l'acide sulfurique, de l'acide carbonique, de l'oxygène, de l'hydrogène, de l'azote, du lait, de l'urine, de l'alcool, de l'huile et de l'eau sucrée. De ce fait, la sangsue est un indicateur fiable de la qualité de l'environnement qui l'entoure et notamment des milieux aquatiques dans lesquels elle vit.

Si l'on apporte une source de lumière près du récipient contenant des sangsues, ces dernières se décrochent des parois et nagent afin de rechercher un endroit plus sombre.

Outre la lumière, les sangsues sont également sensibles à la température. À l'approche de l'hiver, elles auront tendance à se presser les unes contre les autres. Ceci est parfaitement visible pour les sangsues conservées dans un bocal. Toutefois, elles résistent bien au froid. Pour cela, une diminution progressive de la température de l'eau va provoquer chez la sangsue un état d'engourdissement, dont elle ne sortira qu'au printemps. Il semblerait que cet état permet à la sangsue de résister à de basses températures tout en sachant que l'état d'engourdissement seul ne suffit pas pour supporter la rudesse de l'hiver. En effet, la sangsue a tendance également à se diriger vers les eaux profondes où elle se cache dans la vase ou sous des pierres. Elle est également capable de dégager une certaine quantité de chaleur, ce qui lui permet de moins ressentir la sensation de froid. Ce phénomène est alors amplifié lorsque les sangsues sont regroupées.

Cet animal a tout de même une préférence pour les eaux chaudes. Néanmoins, si la température de l'eau est trop élevée, la sangsue se cache dans la terre. [13] [35]

2.4.1.2. Sensible aux maladies

La sangsue a dû faire face à de nombreuses maladies qui ont causé une partie de leur perte. Ces maladies ont provoqué la mort de plusieurs milliers d'individus.

☼ Inflammation de la ventouse antérieure

La ventouse orale gonfle, devient rouge puis blanche et laisse suinter un liquide séreux. Le reste du corps de la sangsue gonfle par la suite et se retrouve au fond du bocal, courbé. Si le tube digestif

contient du sang, la sangsue en rejette. Cette maladie, la plus fréquente, est responsable de la mort de nombreuses sangsues.

Inflammation des poches stomacales

Le corps de la sangsue devient bosselé. Si l'on parcourt la surface dorsale du corps, il est possible de ressentir la présence de nodosités qui correspondent aux poches stomacales inflammées. Le contenu du tube digestif est généralement rejeté comme dans la plupart des maladies atteignant la sangsue. Certaines sangsues survivent à l'inflammation des poches stomacales mais elles garderont quelques dépressions de la peau au niveau dorsal.

Inflammation de la dernière chambre stomacale

Cette maladie est également visible du côté dorsal de la sangsue. En effet, elle présente un rétrécissement ou une tache noire au niveau de la dernière chambre stomacale et les bandes colorées médianes sont rapprochées. La sangsue rejette beaucoup de sang. Rares sont les sangsues qui survivent.

Inflammation de la ceinture

Il y a une inflammation dans la région des orifices des organes génitaux mâles et femelles. Les vaisseaux abdominaux se remplissent de sang, la région concernée se tuméfie et des mucosités sanguinolentes sortent par l'orifice génital mâle.

Inflammation de la matrice

Cette maladie concerne les organes génitaux femelles. Le contour de l'orifice génital est boursoufflé et rouge. L'inflammation de la matrice tout comme l'inflammation de la ceinture sont des maladies rares mais rapidement mortelles pour la sangsue.

Inflammation de la peau ou jaunisse

C'est une maladie fréquente et grave. Elle est caractérisée par la présence de taches jaunâtres au niveau du tiers postérieur de l'abdomen de la sangsue. Cette maladie est souvent accompagnée de l'inflammation de la ventouse antérieure citée précédemment.

☪ Ulcérations du derme

Cette maladie débute par l'apparition de petites phlyctènes noires ou rouges. Elles sont rondes ou allongées et ont tendance à gagner l'ensemble du corps. Les anneaux sur lesquels sont les ulcérations se contractent et les tissus sous-jacents présentent une inflammation. Quelques fois, les ulcérations restent superficielles. Dans tous les cas, c'est une maladie dont la sangsue guérit facilement à condition qu'elle ne soit pas atteinte d'une autre maladie en parallèle.

☪ Psoriasis

Les manifestations de cette maladie se situent au niveau du système cutané. Au niveau dorsal, dans la partie postérieure, l'épiderme de la sangsue devient noirâtre et part en lambeaux. Les anneaux concernés sont contractés, à tel point que la sangsue paraît étranglée. Cette maladie, responsable d'une mort lente de la sangsue, demeure rare.

☪ Gangrène des ventouses

La gangrène attaque aussi bien la ventouse antérieure que la ventouse postérieure. Cela commence par l'apparition d'une tache grise au niveau d'une des ventouses. Cette tache gagne l'ensemble du corps pendant que les premières parties atteintes blanchissent, se ramollissent et tombent d'elles-mêmes. Cette maladie est rare.

☪ Tétanos partiel

La sangsue subit une contraction soudaine au niveau des deux dernières poches stomacales. Le diamètre de la partie postérieure peut alors être réduit de deux à trois fois. Cette maladie se produit toujours après un repas sanguin assez conséquent. La sangsue en rejette d'ailleurs beaucoup. Le téτανos partiel est une maladie fréquente. Il existe un téτανos général qui atteint l'ensemble du corps de l'animal mais ceci est très rare.

☪ Asphyxie

L'asphyxie survient lorsque les sangsues sont transportées entassées dans des sacs et qu'elles manquent d'air. Cela peut également se produire lorsqu'elles sont conservées dans des bocal hermétiquement fermés. Les sangsues sont alors molles et sans mouvement. Certaines d'entre elles survivent une fois qu'elles ont changé d'environnement mais d'autres succombent.

Hypersécrétion des glandes mucipares ou maladie du mucus

Cette maladie survient uniquement chez les sangsues fécondées mais qui sont en incapacité de déposer leur cocon en dehors de l'eau. Elles sécrètent tout de même les sécrétions nécessaires à la formation du cocon, c'est pourquoi l'eau prend un aspect assez particulier. Les sangsues sont alors molles, et ce de façon durable. Habituellement, c'est un état normal après la ponte du cocon, mais cela reste transitoire, tandis que dans cette maladie ce n'est pas le cas.

Indigestion

Les vomissements de sang sont très fréquents. Ils accompagnent presque toutes les maladies à condition bien sûr que la sangsue ait des restes d'un repas sanguin dans son tube digestif. Les vomissements peuvent être le résultat d'une indigestion qui est provoquée soit par un excès de nourriture soit par un repas constitué de sang non récent. Dans le premier cas, les vomissements n'ont aucune odeur et les sangsues survivent. Dans le deuxième cas, en revanche, le sang rejeté présente une odeur désagréable et la majorité des sangsues succombent.

Les maladies qui viennent d'être citées sont les plus fréquentes et ont été responsables, mais de façon mineure, de la diminution du nombre de sangsues dans les marais. En effet, à l'état de liberté, les sangsues sont rarement malades. Elles sont naturellement vigoureuses. Ces maladies sont donc plus présentes chez des sangsues qui sont transportées ou stockées dans des conditions nuisibles. Il n'y a pas de traitement spécifique à ces maladies, seule la cause peut être évitée dans la majorité des cas. Ainsi, les causes principales sont l'utilisation de sang non récent, leur trop grand nombre dans un volume restreint, l'absence de changement d'eau, le contact entre les sangsues mortes et vivantes, une eau trop froide... Toutefois, des facteurs, tels que leur utilisation massive, l'emploi de pesticides ou l'assèchement des marais, ont une part de responsabilité beaucoup plus importante dans leur perte. [13] [36]

2.4.1.3. Sensibles aux prédateurs

La sangsue est également la cible de nombreux prédateurs.

En effet, il a été rapporté que la sangsue pouvait composer le repas des loutres, des musaraignes d'eau, des hérons, des canards et de certains poissons comme la carpe et la tanche mais ceci en derniers recours. Certains prédateurs s'attaquent davantage aux cocons.

Les insectes sont également redoutables pour la sangsue. Ainsi, la courtilière, également appelé grillon-taupe, creuse des galeries souterraines aux abords des marais et des étangs et peuvent se nourrir des filets présents sur leur passage. Les larves de libellule ainsi que les dytiques représentent également un fléau pour les sangsues et autres petits animaux aquatiques. [13]

2.4.1.4. Création des sites d'élevage

La sangsue étant un animal menacé, des sites d'élevage ont été créés. Il en existe quatre dans le monde. Il y en a un en Allemagne (Zaug), un au Royaume-Uni (Biopharm), un aux Etats-Unis (Leeches USA) et un en France (Ricarimpex). Dans notre pays, il y a un site d'élevage principal, en Gironde, et une annexe dans les Landes.

Tout d'abord il y a les bassins d'AUDENGE près de BORDEAUX, qui appartiennent à la société Ricarimpex dont la présidente est Brigitte LATRILLE. Le siège social de la société Ricarimpex est situé à EYSINES. C'est la première et unique société à avoir reçu l'autorisation d'exporter les sangsues aux Etats-Unis et ceci grâce à l'agrément de la Food and Drug Administration (FDA). C'est de là que sont expédiées les sangsues à leur destinataire. En moyenne, 110 000 sangsues sont produites par an par la société. Elle en vend entre 10 000 et 20 000 aux hôpitaux français et 80 000 aux hôpitaux américains. Le reste des sangsues est destiné aux médecins, aux naturopathes, aux kinésithérapeutes et aux particuliers de plus en plus nombreux. Les bassins artificiels ou naturels sont au nombre de quinze et sont alimentés par des rivières. Ils sont de taille variable, selon qu'ils soient attribués à la reproduction, à la croissance ou à la récolte. Cette société est responsable de l'élevage, de la reproduction des sangsues et de l'approvisionnement des hôpitaux et des particuliers demandeurs de cet animal.

Ensuite, il y a le centre Jean Rostand à POUYDESSEAUX dans les Landes. C'est l'unique laboratoire d'eau douce en milieu naturel d'Europe. Le centre est constitué de quatre bassins dans lesquels se trouvent les sangsues. En moyenne, il y en a mille par bassin. L'eau qui les alimente provient d'un puits de forage. Afin d'assurer un renouvellement continu de cette eau, il y a un fossé d'évacuation avec une grille qui permet de retenir les sangsues tentées de s'échapper. Monsieur Pierre DARRE, directeur du centre, s'assure de leur reproduction et de leur élevage afin d'avoir des sangsues de qualité. Pour les nourrir, il utilise une technique bien particulière. Il met une chaussette dans du sang de volaille, plus particulièrement de canard et il l'a fait sécher au soleil. Ensuite, cette chaussette est mise dans l'eau de façon à ce que le sang séché se diffuse. Monsieur Pierre DARRE est en

collaboration avec la société Ricarimpex. Ainsi, le centre Jean Rostand leur envoie des sangsues lorsque celles-ci sont arrivées à maturité et prêtes à mordre.



Figure 15 : Le centre Jean Rostand

Ces deux sites d'élevage français sont constitués de manière à ce qu'ils se rapprochent au plus près des milieux naturels dans lesquels les sangsues vivaient auparavant. Ainsi, les bassins du centre Jean Rostand sont peu profonds, riches en végétaux tels que des nénuphars, du cresson et des joncs, et ont des bords peu abrupts de façon à faciliter à la sangsue sa sortie de l'eau pour former ses cocons dans de la tourbe sèche. Les bassins d'AUDENGE sont fermés au public contrairement à ceux du centre Jean Rostand où Monsieur Pierre DARRE se fait un plaisir de procéder à la visite de son domaine. [44]
[46]



Figure 16 : Une sangsue dans un bassin du centre Jean Rostand

2.4.2. Utilisation réglementée

La sangsue est inscrite sur la liste internationale des animaux menacés, depuis 1981. C'est pourquoi, leur importation ainsi que leur exportation sont règlementées et soumises à des contrôles stricts. Des mesures de protection ont été mises en place tant au niveau international, qu'europpéen et national.

2.4.2.1. Au niveau international

À l'échelon international, c'est la Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction (CITES) qui prédomine. Plus communément, la CITES est appelée Convention de Washington. Elle a été signée le 3 mars 1973 par cent vingt-huit pays, dont la France, et veille au commerce international d'animaux et de plantes sauvages dans le but que la survie de leur espèce ne soit pas menacée. C'est l'accord mondial le plus important concernant la protection des espèces animales et végétales.

La Convention de Washington possède trois annexes où sont regroupées les listes des espèces menacées. Les espèces inscrites à l'annexe I sont celles qui sont le plus menacées d'extinction. La sangsue médicinale appartient à l'annexe II (Annexe 1) qui concerne les espèces qui ne sont pas menacées actuellement d'extinction mais qui pourraient le devenir si le commerce de ces espèces n'était pas contrôlé. Ainsi, pour le transport des espèces animales et végétales de l'annexe II, il est nécessaire d'avoir un permis d'exportation. Ce sont les autorités compétentes qui le délivrent sous la condition que la survie de l'espèce ne soit pas menacée. Les autorités compétentes sont les autorités scientifiques de l'Etat chargées de l'exportation. Le permis d'importation, en revanche, n'est pas obligatoire. Ce n'est qu'en 1981 que la sangsue médicinale fut prise en compte par la Convention de Washington. L'inscription d'une nouvelle espèce à l'annexe III de la Convention fait suite à la demande d'un membre, qui régule déjà le commerce de cette espèce au niveau national, mais qui souhaite avoir le soutien des autres pays membres. L'inscription ou la suppression des espèces aux deux premières annexes est réalisée lors de regroupements de l'ensemble des membres. [10]

2.4.2.2. Au niveau européen

À l'échelon européen, la Convention de Berne est entrée en vigueur le 6 juin 1982. Elle a été ratifiée par quarante-sept pays, dont la France le 26 avril 1990. Elle est relative à la conservation de la faune et de la flore sauvages et de leurs habitats naturels au niveau européen. Cette Convention possède quatre annexes également sous la forme de liste. La première annexe concerne les espèces menacées de la flore sauvage. La deuxième et la troisième annexe regroupent les espèces menacées de la faune sauvage. La quatrième annexe, quant à elle, énumère l'ensemble des actes prohibés envers les espèces animales et végétales cités dans les trois annexes précédentes. Concernant la sangsue médicinale, elle est citée dans l'annexe III (Annexe 2). La Convention de Berne, pour les espèces de l'annexe III, précise la réglementation de leur exploitation, de leur transport et de leur vente dans le but de maintenir leur existence hors de danger.

Une Directive a été émise en 1992. C'est la Directive 92/43/CEE qui précise, dans son annexe V (Annexe 3), que la récupération des sangsues médicinales dans la nature est réglementée. Cela a pour but de préserver la diversité biologique et la qualité des habitats de chaque espèce animale et végétale. [11] [12] [21]

2.4.2.3. Au niveau national

À l'échelon national, la loi 95-101 relative à la protection de la nature a été publiée dans le Code Rural le 2 février 1995. Cette loi indique les différents moyens pour protéger les espèces végétales et animales, y compris la sangsue. Elle soumet également à autorisation tout acte de production, de cession, d'utilisation, de détention, d'exportation, d'importation et de transport concernant des espèces en voie de disparition. [30]

La société Ricarimpex tente également, à son niveau, de préserver la sangsue médicinale. Ainsi, l'élevage de ces dernières est réalisé dans des conditions proches des milieux naturels dans lesquels les sangsues vivaient auparavant. Aucun produit chimique, tels que des pesticides ou des herbicides, ne sont utilisés dans l'entretien des bassins. C'est également le cas au centre Jean Rostand où des algues vertes ont tendance à coloniser les bassins. Afin de les supprimer, Monsieur Pierre DARRE utilise seulement des moyens mécaniques, ce qui nécessite un travail quotidien mais respectueux de l'environnement.

La société Ricarimpex est à l'origine de la création de la Fédération internationale pour la protection et la promotion de la sangsue médicinale. Elle fut mentionnée au Journal Officiel du 31 juillet 2004. Elle comporte une vingtaine de membres, tous spécialistes de la sangsue médicinale. Ce sont des médecins, des chirurgiens, des pharmaciens, des éleveurs, des scientifiques... Cette Fédération cherche des moyens de lutte contre la pollution et informe et forme des professionnels de santé sensibles aux qualités médicales et scientifiques de la sangsue. La Fédération a également un rôle règlementaire, elle avertit des conditions d'utilisation de la sangsue. [45]

2.4.2.4. Situation dans les autres pays

En France ainsi qu'en Belgique, la sangsue n'est considérée que comme une aide thérapeutique tolérée. En revanche, aux Etats-Unis, la FDA l'a désigné en 2004 comme étant un auxiliaire médical. La sangsue possède alors une autorisation de mise sur le marché en tant que « medicinal device¹⁰ ». La FDA est un service du gouvernement américain responsable de la pharmacovigilance, c'est-à-dire des études, du contrôle et de la réglementation des médicaments. En Allemagne, depuis 2008, le gouvernement a déclaré officiellement que la sangsue est un médicament. En Suisse, pays européen leader de l'hirudothérapie avec notamment le Dr. Dominique Kähler Schweizer, la pose des sangsues

¹⁰ Dispositif médical

est remboursée par les assurances complémentaires. Dans ce pays, la sangsue est considérée comme un auxiliaire médical tout comme aux Etats-Unis.

La Russie est le leader mondial de l'hirudothérapie. Un centre international de la sangsue médicinale a été créé en 1937 à Moscou. La sangsue y est utilisée aussi bien chez les particuliers que dans les milieux hospitaliers. Il existe même des services, au sein de ces hôpitaux, où l'hirudothérapie a une place centrale. Non seulement la Russie est le leader mondial dans la pratique de cette thérapeutique mais elle est également le leader mondial concernant la production et l'exportation de la sangsue. La Russie est l'un des seuls pays qui n'a pas vu l'hirudothérapie décroître depuis le Moyen-âge, ce qui n'est pas le cas des autres pays dans le monde.

Comme nous allons le constater, l'utilisation des sangsues en thérapeutique n'a pas toujours été constante. Ainsi, l'hirudothérapie a atteint son apogée au cours du 19^{ème} siècle ; mais victime de son succès et de l'industrialisation du monde, la sangsue, de nos jours n'est que trop rare dans nos milieux naturels ainsi que dans les traitements conventionnels. Toutefois, il semblerait que la sangsue accorde un regain d'intérêt aux yeux des professionnels de la santé. [17] [25]

DEUXIEME PARTIE :
l'usage des sangsues
à travers les siècles

1. Apparition de l'hirudothérapie dans l'Antiquité

1.1. Les premiers usages

Il est impossible de savoir à quel moment l'homme rencontra la sangsue pour la première fois.

Les premières traces de l'usage de l'hirudothérapie remontent entre 1600 et 1300 avant J.-C., période correspondant à la 18^{ème} dynastie égyptienne. En effet, il a été découvert une peinture murale dans un tombeau de Thèbes. Celle-ci représentait un médecin appliquant une sangsue sur le front d'un malade et entre les deux hommes se trouvait une vasque contenant des sangsues.

Concernant les premières traces écrites de l'utilisation des sangsues en médecine, il a fallu attendre le 2^{ème} siècle avant J.-C.. L'auteur Nicandre de Colophon, mentionnait l'usage des sangsues dans le traitement des morsures venimeuses dans ses poèmes médicaux «Alexipharmaca». C'est une application qui est revenue d'actualité il y a quelques années, mais dénuée d'efficacité.

À Rome, Thémisson de Laodicée (123-43 avant J.-C.), médecin grec, recommanda deux médicaments. Ces derniers furent le sirop diacode¹¹ et la sangsue qui était préconisée, à cette époque, dans le traitement des maux de tête.

C'est au cours du 1^{er} siècle après J.-C. que les écrits mentionnant l'usage des sangsues furent nombreux. Une quantité importante de références chinoises, perses et arabes furent retrouvées. C'est également durant cette période que les romains donnèrent le nom de «Hirudo» à la sangsue.

Quelques années plus tard, Pline l'Ancien (23-79 après J.-C.) écrivit que la sangsue était efficace dans le traitement des phlébites et des hémorroïdes. Il expliquait cela par le fait que la sangsue suçait le sang des patients.

Galien (130-210 après J.-C.), médecin grec, les utilisait comme moyen de dépuración dans le cadre de la pathologie humorale. Cette maladie a longtemps été représentée par le peuple comme un corps rempli d'impuretés. D'après Galien, la sangsue était capable d'éliminer ces impuretés et ainsi d'assainir le corps des patients. Cette pratique correspondait au rééquilibrage de la balance des quatre humeurs qui est décrit ci-dessous.

La sangsue bénéficiait également d'une application non médicale mais cosmétique. En effet, les femmes romaines utilisaient un mélange de graines de sureau avec une décoction de sangsues

¹¹ Sirop à base d'opium

macérées soixante jours dans un vase de plomb avec du vin rouge et du vinaigre, afin de se colorer les cheveux en brun. [27] [57]

1.2. La théorie des quatre humeurs

La théorie des quatre humeurs constituait la base de la médecine antique. Hippocrate est souvent associé à cette théorie mais il ne l'a pas inventé, il l'a seulement développé et transmis.

Cette théorie est ainsi fondée sur une doctrine ancienne qui affirme que le corps humain est composé de quatre éléments. Ces quatre éléments sont le feu, l'air, l'eau et la terre auxquels correspondent quatre humeurs. Ainsi, le feu est associé à la bile jaune, l'air au sang, l'eau au phlegme¹² et la terre à la bile noire. Chaque élément possède deux qualités. Ainsi, le feu est chaud et sec, l'air est chaud et humide, l'eau est froide et humide et la terre est froide et sèche.

La doctrine ou théorie qui régissait ces quatre éléments mentionnait qu'il fallait un équilibre permanent en qualité et en intensité entre eux. Si ce n'était pas le cas, comme en cas de maladie, seule la sangsue, de par l'effet de la saignée, était capable de traiter le déséquilibre présent. Ainsi, les substances néfastes responsables de la maladie et par conséquent du déséquilibre étaient éliminées.

Les quatre humeurs avaient également une influence sur le comportement et la personnalité de chacun. Ainsi, si une personne avait de la bile jaune en excès, elle avait un tempérament colérique et autoritaire prédominant. En revanche, le phlegme était responsable d'un tempérament calme, imperturbable et nonchalant. Le sang était, quant à lui, à l'origine d'un tempérament cordial et communicatif et la bile noire était source d'un tempérament mélancolique, nerveux et réfléchi.

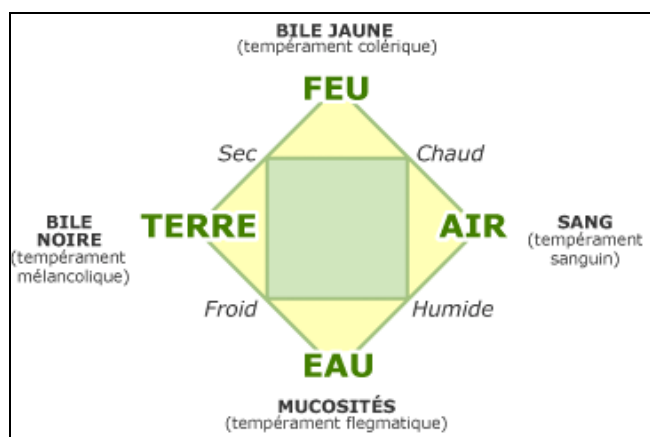


Figure 17 : Visualisation de la théorie des quatre humeurs [31]

¹² Synonyme de lymphe qui correspond à un liquide translucide issu du sang et contenant les globules blancs

Pour le monde médical de l'époque, il se disait que chaque élément correspondait à une saison. Par conséquent, le printemps était associé à l'air, l'été au feu, l'automne à la terre et l'hiver à l'eau. Ainsi, chaque saison correspondait à un élément et donc à une humeur. Cette dernière étant prédominante, il fallait procéder à des saignées régulières afin de corriger le déséquilibre.

La prédominance des humeurs était également variable selon l'âge de l'individu. Ainsi, lors de la petite enfance c'était le phlegme qui prédominait, lors de l'enfance et de l'adolescence c'était le sang, lors de l'âge adulte c'était la bile jaune et lors de la vieillesse c'était la bile noire.

La prédominance de l'une des humeurs permettait de déterminer le type de maladie, la façon de la soigner et le caractère de chacun.

Elément	Humeur	Qualité	Tempérament	Saison	Age
Air	Sang	Chaud et humide	Gaie, cordial, communicatif	Printemps	Enfance, adolescence
Feu	Bile jaune	Chaud et sec	Colérique, autoritaire	Eté	Adulte
Terre	Bile noire	Froid et sec	Mélancolique, réfléchi	Automne	Vieillesse
Eau	Phlegme	Froid et humide	Calme, nonchalant	Hiver	Petite enfance

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de la théorie des quatre humeurs

Cette façon de raisonner a influencé la médecine occidentale et ce jusqu'à la Renaissance. Nous pouvons même penser que les idées des anciens avaient un fond de vérité qui persiste de nos jours. En effet, l'être humain est un mélange de sentiments, de caractères dont certains prédominent chez l'un ou chez l'autre et selon le moment présent. [27] [31] [49]

1.3. La pratique de la saignée

La date à laquelle la saignée est apparue en France reste encore inconnue. Cependant, c'est au cours de la Renaissance que cette pratique connue son premier succès. Cela devint une pratique universelle capable de guérir tous les maux. Un médecin et doyen de la faculté de médecine de Paris, Guy Patin (1602-1672), déclara même qu' «il n'y a pas de remède au monde qui fasse tant de miracles

que la saignée¹³». Malgré cela, l'usage de la saignée tomba dans l'oubli avant de connaître son apogée durant le 19^{ème} siècle. Ainsi, nous pouvons constater que l'usage des sangsues et la pratique de la saignée connurent la même évolution.

1.3.1. Les instruments de la saignée

Lors d'une saignée, il pouvait être utilisé une palette à saigner, une lancette ou une sangsue. C'est successivement que nous allons expliquer leur utilisation.

La palette à saigner

Il existait deux types de palette à saigner ; une petite et une grande. Elles étaient fabriquées en étain pour les patients possédant de faibles moyens et en argent pour les patients fortunés.

La petite palette était en forme d'écuelle de 3 centimètres de profondeur et de 12 centimètres de diamètre. La contenance variait de 92 à 150 millilitres. Son utilisation débuta lors du 16^{ème} siècle.

La grande palette possédait la même forme d'écuelle mais avec une profondeur de 3,5 centimètres pour un diamètre de 16 centimètres. Elle ne fût utilisée qu'à partir du 19^{ème} siècle, et ce, uniquement dans le milieu hospitalier.

La palette à saigner permettait non seulement de recueillir le sang mais aussi de le quantifier.

La lancette

La lancette était constituée d'une lame et d'une châsse.

La lame mesurait 3 centimètres de long et se terminait par une pointe. Cette dernière était effilée de trois façons différentes. De ce fait, la lancette dont la pointe était la plus effilée se nommait «la lancette à serpent», celle dont la pointe était intermédiaire se nommait «la lancette à grain d'avoine» et celle dont la pointe était la moins effilée se nommait «la lancette à grain d'orge». C'est cette dernière qui fut préférentiellement utilisée.

La châsse permettait tout simplement de fixer la lame. Elle était constituée de deux plaques en corne, en écaille ou en nacre. Il suffisait alors de les faire coulisser pour protéger la lame après l'avoir utilisée.

¹³ Citation issue de la lettre 124 publiée dans la gazette médicale du centre en 1645 à destination de monsieur Spon, docteur en médecine à Lyon



Figure 18 : Des lancettes et une palette à saigner [14]

La sangsue

Lorsque la sangsue était utilisée, la saignée s'opérait une fois que celle-ci s'était décrochée. Les substances anticoagulantes constitutives de sa salive étaient ainsi responsables de la fluidité et de la quantité importante de sang s'écoulant de la blessure. Durant l'Antiquité, divers systèmes archaïques furent utilisés afin d'appliquer les sangsues sur la peau des patients.

Ainsi, certains utilisaient une pomme qu'ils creusaient de façon à former un godet dans lequel étaient placées les sangsues. Il se disait également que l'acidité du fruit excitait les sangsues et que par conséquent elles mordaient plus rapidement une fois la pomme retournée sur la zone à traiter.

D'autres utilisaient un os cylindrique creusé en son centre ou alors un tube en verre ouvert à chacune de ses extrémités.

Ces trois systèmes permettaient de cibler la zone à soigner et ainsi d'y fixer les sangsues à l'endroit où on le souhaitait.

La pratique des sangsues était mieux tolérée que celle des lancettes. En effet, les sangsues étaient moins douloureuses et elles pouvaient être utilisées dans les régions de l'anatomie inaccessibles aux lancettes, telles que les veines hémorroïdaires, le rectum et la vulve. [14]



Figure 19 : L'usage des sangsues pour pratiquer une saignée [14]

1.3.2. Les différentes techniques de saignées

Deux techniques étaient principalement utilisées : l'artériotomie et la phlébotomie.

L'artériotomie était pratiquée lors d'affections graves au niveau de l'encéphale. L'artère temporale était alors sectionnée à l'aide d'un bistouri ou d'une lancette. Les risques de cette pratique étaient importants d'un point de vue hémorragique et infectieux. C'est pourquoi l'artériotomie ne fut utilisée qu'en deuxième intention.

La phlébotomie, en revanche, fut grandement pratiquée pour les veines du pli du coude, du cou et du pied. Le pli du coude constituait la zone de prédilection des médecins. Ainsi, ils plaçaient un garrot quelques centimètres au-dessus du coude afin de bloquer la circulation veineuse et non artérielle. Une incision de la veine souhaitée était alors pratiquée afin de produire une saignée. Une fois la quantité de sang nécessaire rejetée, le garrot était retiré. Les risques faisant suite à la pratique de la phlébotomie étaient l'embolie gazeuse lors d'une saignée au niveau du cou, la syncope, l'infection, l'hématome et l'atteinte nerveuse et artérielle lorsque l'incision fut exécutée sans précision. [14]

1.3.3. Les indications de la saignée

Trois types de saignées pouvaient être pratiqués.

Tout d'abord il y avait la saignée prophylactique. Elle se pratiquait généralement lors du printemps afin de régénérer l'individu en éliminant les toxines accumulées durant les saisons de l'automne et de l'hiver.

Ensuite, il y avait la saignée palliative qui permettait de ralentir la progression de la maladie en jouant sur l'excitabilité de l'organisme du patient. En effet, à l'époque, les médecins pensaient qu'éliminer du sang permettrait de diminuer l'excitabilité et ainsi de limiter le développement de la maladie.

Enfin, il y avait la saignée curative utilisée pour ses propriétés évacuantes, antiphlogistiques, antispasmodiques et calmantes. De ce fait, les saignées furent pratiquées dans les cas de pléthore¹⁴, de congestion, d'inflammation, de pneumonie, d'érysipèle et d'éclampsie puerpérale¹⁵. D'une façon plus générale, les maladies à cette époque étaient perçues comme la présence de toxines, de substances néfastes pour l'organisme que seule la saignée était capable d'évacuer et ainsi de permettre la guérison des malades. C'est pourquoi les sangsues avec la pratique de la saignée commencèrent à être utilisées de façon importante, et ce, dans de multiples indications. [14]

2. Evolution de l'utilisation des sangsues au Moyen-âge

Au début du Moyen-âge, l'usage des sangsues était confidentiel, gardé secret malgré une pratique qui commençait à se démocratiser. Il aura fallu attendre la période de la Révolution française pour que l'usage de la sangsue soit rendu public et se développe encore davantage.

2.1. Emploi confidentiel des sangsues

L'Europe s'est ouverte au monde à la suite de la chute de l'Empire romain. C'est alors que les médecins se sont aperçus que d'autres pays connaissaient également l'usage des sangsues. Ainsi, en Australie, les indigènes avaient un rite particulier. Une fois par an, ils se purifiaient, afin de prévenir les maladies, dans une fontaine d'eau naturelle contenant des sangsues.

¹⁴ Sang en quantité trop importante

¹⁵ Convulsions à la suite d'un accouchement

Lors du développement du christianisme, la maladie en général était considérée comme une punition divine. De ce fait, l'usage de la médecine avait totalement disparu jusqu'au sacre de Charlemagne en l'an 800. Ce-dernier a alors réinstauré l'emploi de la médecine au quotidien et a également contribué à son développement. Néanmoins, l'usage des sangsues restait encore confidentiel. En effet, la majorité des médecins préférait l'utilisation des lancettes pour la pratique de la saignée. De plus, les sangsues leur portaient atteintes dans le sens où la démocratisation de leur usage leur ont fait perdre de l'argent. En effet, la sangsue était peu chère à l'époque et abondantes dans les milieux naturelles, elle était majoritairement utilisée sans consultation du médecin car son usage était secret et elle était capable de guérir de nombreuses affections selon leur croyance. [27] [57]

2.2. Regain d'intérêt pendant la Révolution française

À l'époque de la Révolution française, les médecins disponibles pour effectuer les saignées furent de moins en moins nombreux. C'est durant cette période que la sangsue fut de nouveau utilisée librement. Son usage ne nécessitant pas obligatoirement un médecin, ce sont les barbiers qui furent désignés pour la pose des sangsues. Leur emplacement était rapidement identifié de part un tissu blanc tâché de sang, issu d'une saignée, accroché à un poteau.

Les sangsues étaient conservées dans des récipients remplis d'eau et perforés sur le dessus, afin qu'elles puissent respirer. Ces récipients furent d'abord en verre puis en céramique magnifiquement décorés. Ce sont aujourd'hui des objets très recherchés par les collectionneurs. [57]



Figure 20 : Récipient contenant des sangsues [14]

3. Grandeur et décadence au cours du 19^{ème} siècle

Au début du 19^{ème} siècle, l'intérêt concernant les sangsues ne faisait que croître. En 1809, Louis Vitet a écrit un « Traité de la sangsue » où il expliquait les effets bénéfiques de l'hirudothérapie en cas d'inflammation. Il y développait le fait que la sangsue était utilisée comme dérivative. C'est-à-dire qu'elle était appliquée dans une région opposée à celle malade, afin de dériver le flux sanguin de la région atteinte vers la région opposée saine. Mais c'est un autre médecin, François Joseph Victor Broussais (1772-1838), qui marqua le 19^{ème} siècle quant à l'essor de l'utilisation des sangsues. [27]

3.1. François Joseph Victor Broussais : apogée de l'hirudothérapie



Figure 21 : Portrait de François Joseph Victor Broussais [14]

François Joseph Victor Broussais était médecin militaire au Val de Grace à Paris et chirurgien dans la Grande Armée Napoléonienne. Il élaborait une doctrine physiologique dans laquelle il mentionna les bienfaits de la sangsue dans les pathologies d'origine inflammatoires. Comme il pensait que toutes les maladies étaient provoquées par une inflammation, il prescrivait ainsi les sangsues pour n'importe quelle pathologie. C'est grâce à cette doctrine que l'usage de cet animal connut son apogée.

Ce médecin estimait également que toute maladie était due à un excès de sang et par conséquent, l'usage des sangsues fut inévitable pour la pratique de la saignée. Il avait même tendance à prescrire des sangsues avant même d'avoir vu le patient. Ces dernières furent parfois utilisées en grand nombre pour un même patient. Les personnes malades étaient alors très affaiblies, car la quantité de sang prélevée était importante, d'autant plus que François Joseph Victor Broussais mentionnait qu'une diète était également nécessaire dans le cadre du traitement. Les autres médecins le surnommaient le « vampire de la médecine ». Malgré cela, l'usage des sangsues se répandit rapidement en Europe. Elles étaient utilisées alors dans de nombreuses indications telles que la laryngite, l'appendicite, la poliomyélite, l'épistaxis, la gastrite, la néphrite, l'épididymite, la tuberculose, les rhumatismes et l'épilepsie. Ainsi, au milieu du 19^{ème} siècle, 100 millions de sangsues étaient utilisées en moyenne par an. Cela correspondait à environ trois sangsues par habitant.

Les sangsues sont également apparues dans la mode féminine de l'époque. Ainsi, des broderies représentant les annélides paraient les robes des dames huppées. On parlait alors de « robes à la Broussais ».

Le gouvernement offrait également une prime pour les personnes réussissant à constituer un élevage. Les hommes, les femmes ainsi que les enfants participaient au ramassage des sangsues en allant, les jambes nues, dans les zones marécageuses. L'agitation de l'eau attirait ainsi les sangsues affamées et s'accrochaient aux jambes de ceux qui se dévouaient à leur récolte.

3.1.1. Evolution du prix et de l'importation des sangsues

La demande croissante des sangsues a eu pour conséquence une augmentation de son prix de vente durant le 19^{ème} siècle. Ainsi, en 1906, une sangsue coûtait entre 12 et 15 francs les milles. En 1821, elle coûtait entre 150 et 280 francs les milles. En 1844, elle coûtait entre 150 et 250 francs les milles et en 1856, malgré le déclin de son utilisation, la sangsue coûtait entre 80 et 100 francs les milles.

Aux Etats-Unis, en revanche, les conditions pour pratiquer l'élevage des sangsues n'étaient pas réunies. C'est pourquoi ce pays constituait l'un des plus gros acheteurs au niveau de l'Europe et accentuait ainsi la demande à tous les niveaux. De ce fait, les réserves de sangsues en France furent très vite épuisées et les marais ainsi que les étangs furent ainsi dépeuplés. Par conséquent, la France dut importer, en 1832 notamment, 58 millions de sangsues provenant de Grèce, de Hongrie ou de Turquie par exemple. Voici une courbe représentant l'évolution de l'importation des sangsues en France entre 1827 et 1854 :

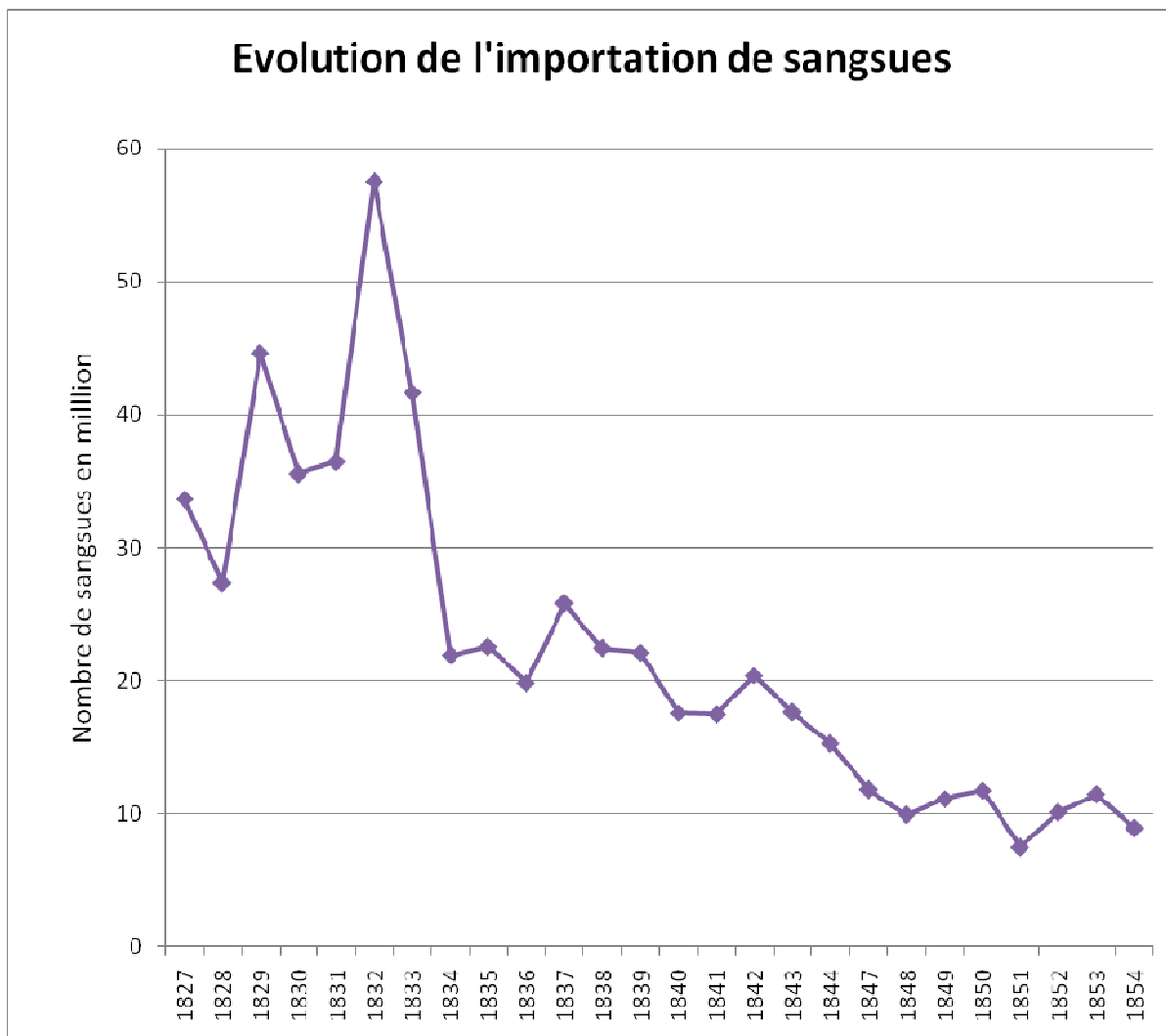


Figure 22 : Courbe représentant l'évolution de l'importation des sangsues en France [13]

Comme nous pouvons le voir, c'est en 1832 que le nombre de sangsues importées fut le plus important. En revanche, les deux années qui ont suivi furent marquées par une diminution brutale de l'importation, passant de 58 millions à 22 millions de sangsues. Cette tendance continua les années suivantes mais de façon progressive. Nous pourrions expliquer cela par le fait que les sangsues, devenues trop chères, ont été progressivement remplacées par d'autres moyens thérapeutiques. Dans

les hôpitaux, lorsqu'elles étaient malgré tout utilisées, les sangsues étaient destinées à être appliquées plusieurs fois après avoir été dégorgées. De plus, les doctrines médicales changèrent et ne recommandèrent plus l'usage des sangsues.

Les données chiffrées recueillies ci-dessus proviennent des relevés établis par les douanes françaises. Néanmoins, il semblerait que les résultats soient sous-estimés. En effet, le problème viendrait de l'estimation du nombre de sangsues par un système de pesée erroné. La douane considérait qu'un sac de sangsues de deux kilogrammes équivalait à 1000 sangsues. En réalité, deux kilogrammes de sangsues correspond à 1500 sangsues. De plus, la douane française ne contrôlait que les arrivages par voie terrestre et non les arrivages par voie maritime, ces derniers étant les plus nombreux. La douane faisait confiance aux expéditeurs quant au nombre de sangsues expédiées car elles arrivaient dans un conditionnement de terre argileuse qui rendait impossible le système de pesée. Celui-ci était alors inefficace et faussé. Les expéditeurs devaient également payer des droits d'entrée à l'étranger en fonction du nombre de sac, contenant les sangsues, qu'ils faisaient parvenir à la France. C'est pourquoi, afin de payer moins, ils remplissaient au maximum les sacs, au risque de perdre des sangsues au cours du voyage, ou alors ils mettaient plusieurs petits sacs dans un sac plus grand. Le problème majeur résultait des mauvaises conditions et du temps de transport des sangsues, ce qui expliquait que nombre d'entre elles ne purent parvenir vivantes jusqu'en France. [13] [27]

3.1.2. La vente frauduleuse des sangsues et ses limites

La vente des sangsues se faisait selon deux indicateurs : le poids et la qualité de celles-ci. Ainsi, les producteurs gorgeaient les sangsues avant de les vendre afin de leur donner un poids factice ou alors ils mélangeaient des sangsues de bonne qualité avec des sangsues impropres au service médical ou bien encore ils pouvaient substituer des sangsues qui n'avaient encore jamais été utilisées par des sangsues préalablement dégorgées.

Selon une classification bien précise, les petites sangsues pesaient entre 0,325 et 0,5 gramme, les petites moyennes entre 0,623 et 0,650 gramme, les moyennes entre 1,125 et 1,150 gramme et les grosses entre 2,875 et 3,125 grammes. Plus le poids était important, plus elles étaient vendues à un prix élevé.

Lors du mélange de sangsues médicinales avec des sangsues autres, ces dernières appartenaient à la famille des *Haemopsis*, *Néphélis* et *Aulastoma*. Malheureusement elles ne possèdent aucune propriété thérapeutique. [14]

Tout ceci permettait aux producteurs de gagner de l'argent facilement. Ces techniques de fraude étaient doublement préjudiciables. En effet, elles trompaient l'acheteur sur la valeur de la sangsue vendue et elles pouvaient également entraîner de graves conséquences pour les patients car la valeur primitive des sangsues était altérée. En effet, les sangsues gorgées sont moins avides de sang et ont alors tendance à mordre mollement, à tirer jusqu'à deux fois moins de sang et les plaies peu profondes auront tendance à moins saigner que ce qui est attendu dans le cadre du traitement. Les conséquences pouvaient être néfastes, notamment chez les patients pour qui des saignements importants étaient nécessaires.

De ce fait, des mesures ont été proposées en 1848 par l'Académie de Médecine afin d'empêcher la vente de sangsues gorgées ou de mauvaises qualités et dans le but de diminuer la rareté des annélides qui commençait à être préoccupante. Ainsi, l'Académie de Médecine a demandé au ministère du commerce de prendre certaines mesures. Ces dernières se composaient de pénalités pour le vendeur, d'une obligation de désigner la variété des sangsues sur les factures pour les commerçants, de l'interdiction de la pêche pendant la période de l'accouplement et de la ponte, de l'interdiction de la pêche et de la vente de sangsues pesant moins de deux grammes ou plus de six grammes, de l'interdiction de la pêche en France pendant six ans afin de repeupler les milieux naturels et de l'obligation pour les hôpitaux de déposer les sangsues qui ont servi dans des réservoirs vastes pour leur permettre de dégorger et de se multiplier. Il avait été également demandé que seuls les pharmaciens puissent vendre les sangsues mais les enjeux économiques étaient trop importants. Pourtant, ils auraient été capables de différencier les sangsues pouvant être utilisées ou non en médecine. La vente aurait été tracée dans un registre comprenant la date de réception, la provenance, le nombre, la classe et la variété des sangsues. Cette demande n'ayant pas été retenue, des épiciers, des apothicaires ou des colporteurs purent assurer la vente des annélides malgré l'absence de qualification scientifique. [13]

3.1.3. La réutilisation des sangsues et les techniques de dégorgement

Comme cela a été évoqué précédemment, les sangsues, par souci d'économie, étaient réutilisées d'autant plus que parmi les mesures proposées par l'Académie de Médecine, aucune ne stipulait l'interdiction de réutiliser les sangsues après dégorgement.

Les sangsues étaient réutilisées le plus souvent sur le même patient, plusieurs jours après leur dégorgement. Les scientifiques, à l'époque, prétendaient que les risques d'accident étaient faibles car le personnel soignant était davantage vigilant et opérait une surveillance accrue des patients. Des tests ont été réalisés où les sangsues avaient été préalablement appliquées sur des patients atteints d'ulcères syphilitiques, de phlegmons, d'érysipèles, de dartres ou de variole. Après les avoir dégorgées, lavées et conservées pendant quelques jours, les sangsues ont pu être appliquées sur de nouveaux patients sans les contaminer. Si des complications survenaient, le problème provenait soit de la constitution du patient, de la nature de la maladie, du lieu d'application ou de circonstances diverses, mais jamais de la sangsue en elle-même. Le fait de réutiliser les sangsues engendrait une économie importante pour les hôpitaux au détriment, sans doute, des patients.

Afin de dégorger la sangsue, plusieurs procédés pouvaient être utilisés. Le premier consistait à retourner les sangsues comme on retourne les doigts d'un gant, les laver et remettre les organes en place. Les acheteurs pouvaient utiliser cette technique en ne retournant qu'un quart ou un tiers du corps de la sangsue. Cela suffisait pour visualiser si la sangsue était gorgée ou pas et ainsi vérifier la véracité des propos du commerçant. Néanmoins, cette technique était très difficile à réaliser et de nombreuses sangsues ne purent survivre à ce procédé.

La deuxième technique consistait à réaliser des incisions assez larges afin que la sangsue évacue le sang qu'elle contenait. C'était une technique qui fonctionnait correctement et qui avait l'avantage d'être bien tolérée par les annélides, leur permettant ainsi d'être opérationnel rapidement. En revanche, c'était un procédé qui exigeait du temps, de la patience, de l'adresse, de l'habitude des instruments tranchants et une connaissance exacte de l'anatomie de la sangsue. Par conséquent, peu de personnes étaient aptes à la réalisation de cette technique et cette dernière ne pouvait se pratiquer que sur des grosses sangsues.

Le troisième et dernier procédé était le plus courant et le plus simple. C'était le système de pression. Ainsi, il fallait exercer une pression entre deux doigts et effectuer des mouvements de l'arrière vers l'avant afin que la sangsue rejette son contenu gastrique. Quelques fois, le sphincter gastrique était trop serré et empêchait l'évacuation du sang. Afin de faciliter le rejet, il était alors recommandé de plonger la sangsue dans un mélange d'eau et de vin ou d'eau et de vinaigre. C'était la technique de référence car elle permettait de réutiliser les sangsues immédiatement après. Il fallait tout de même faire attention de ne pas exercer une pression trop importante au niveau des organes génitaux. Cela pouvait être à l'origine de maladies mortelles. D'autres techniques plus traditionnelles comme l'immersion dans du vin, du vinaigre, du sel ou des cendres, pouvaient être pratiquées mais elles étaient longues et inconstantes au niveau des résultats. [13]

Ainsi, l'utilisation massive des sangsues en France engendra cinq phénomènes : l'inflation des prix de vente ; l'importation de plus en plus importante ; les fraudes avec l'engorgement des sangsues, la substitution et le mélange entre des sangsues médicinales et des sangsues non médicinales ; le calcul de la quantité de sang rejetée par les sangsues et le développement de l'hirudinoculture. [14]

3.2. Première utilisation de la sangsue en chirurgie plastique

Johann Friedrich Dieffenbach (1792-1847) était un chirurgien de l'hôpital de la Charité-Krankenhaus à Berlin. Il était surnommé "le père de la chirurgie plastique" pour ses avancées dans le domaine de la rhinoplastie et des autres techniques de reconstruction. En effet, il fut le premier, à cette époque, à utiliser régulièrement et avec succès, des sangsues à la suite d'opérations de chirurgie plastique. Il a réalisé ces opérations entre 1820 et 1830 à Berlin. Les sangsues étaient alors utilisées comme un outil de chirurgie plastique et reconstructrice afin de traiter les congestions veineuses qui faisaient suite aux opérations. Johann Friedrich Dieffenbach opérait des patients souffrants de dommages accidentels, congestionnés ou pathologiques de la face et des membres. Dix-sept cas ont nécessité l'usage de sangsues en post-opératoire.

Un premier patient, âgé de 70 ans, était atteint d'un cancer des lèvres. À la suite de l'opération consistant à la résection de la tumeur, des sangsues furent appliquées ainsi que des compresses d'eau froide et des saignées vigoureuses afin de lutter contre une réaction inflammatoire apparue quelques heures après l'opération.

Un deuxième patient souffrait d'une entaille qui traversait la joue gauche et le nez des suites d'un duel au sabre. Aucune autre information n'a été mentionnée concernant ce patient.

Un troisième patient âgé de 24 ans présentait un nez mutilé accompagné d'une blessure au niveau de la lèvre supérieure. Ceci lui était également arrivé au cours d'un combat. Quelques heures après l'opération, vingt-quatre sangsues furent appliquées autour du nez et sur les deux joues, afin de palier à la fois à une réaction inflammatoire violente et à la fois à la douleur. Le troisième jour après l'opération, vingt-quatre autres sangsues furent utilisées et l'inflammation continua à diminuer. Quelques semaines après, le patient était guéri.

Un quatrième patient âgé de 56 ans subit une opération afin de repositionner sa paupière inférieure gauche. Douze sangsues furent utilisées à la suite de l'opération.

Un cinquième patient âgé de 21 ans, quant à lui, a subi un transfert de lambeau de peau situé sur le dessus du pied, vers un ulcère situé au niveau d'un orteil dans le but de le recouvrir.

Le sixième patient retrouvé dans la littérature est en réalité une jeune patiente de 22 ans prénommée Caroline Röhl. C'est cette patiente qui fut la plus marquante. Elle souffrait depuis l'enfance de scrofule, également appelé écrouelles. C'est une maladie qui est caractérisée par une inflammation chronique des glandes lymphatiques. Les causes de cette pathologie sont principalement la pauvreté et une hygiène défectueuse. En effet, la scrofule se développe à la suite de mouvements respiratoires dans un air corrompu présent dans des demeures malsaines, humides et froides. Cette maladie se traduit par des lésions ganglionnaires ou osseuses et peut provoquer des atteintes de la peau et des muqueuses. Les patients présentant un stade développé de la maladie, peuvent souffrir de tuberculoses osseuses ou pulmonaires, de méningites et d'inflammation des hanches. Les conséquences peuvent être encore plus dramatiques avec des amputations voir même le décès du patient. Les premiers symptômes pour Caroline Röhl furent une atteinte de ses paupières et de ses yeux mais qui cessa alors qu'elle avait 11 ans. Ensuite, son nez commença à subir une dégénérescence avec une destruction de l'os en quelques années. À la suite de la perte de son nez, ce fut sa lèvre supérieure qui commença à être touchée par la maladie. Lorsqu'elle se présenta à l'hôpital, son nez n'était représenté que par un trou qui lui permettait malgré tout de respirer. Johann Friedrich Dieffenbach l'opéra en prenant un lambeau de peau issu de son front dans le but de redonner une apparence normale à son nez. Dans l'heure qui suivit l'opération, le lambeau devint pâle et une légère inflammation débuta. C'est ainsi qu'une saignée fut pratiquée et que vingt sangsues furent utilisées.

Au troisième jour, le lambeau devînt bleu et seize sangsues furent alors employées. Au quatrième jour, il a été pratiqué une saignée et au cinquième jour, dix sangsues furent de nouveau appliquées. Ce n'est qu'après quelques semaines que l'opération pu être considérée comme réussie.

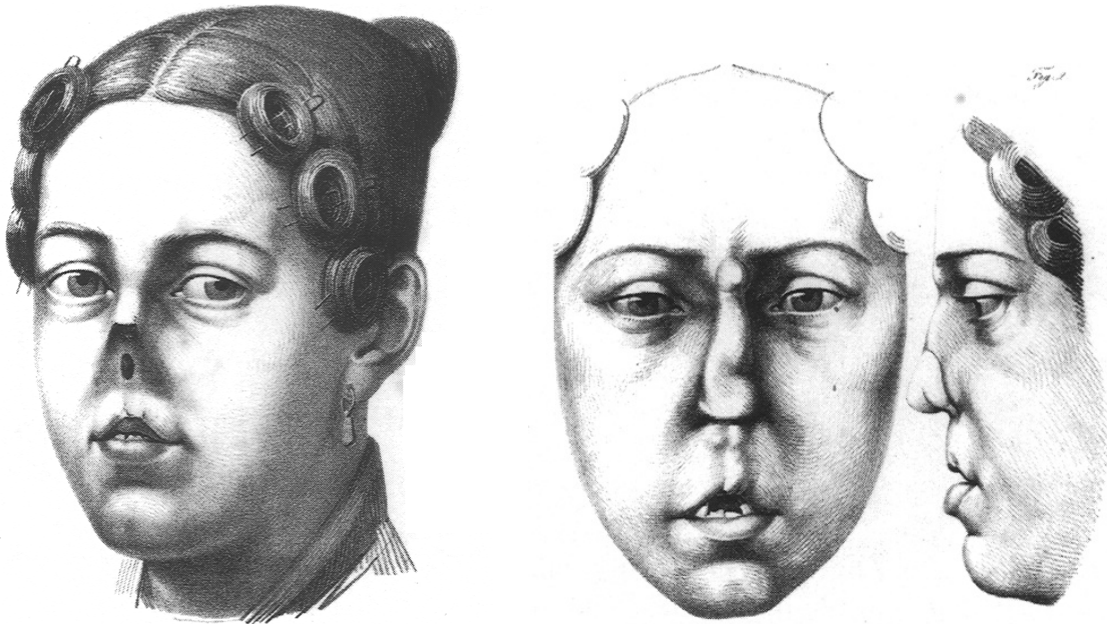


Figure 23 : Caroline Rhöl avant et après la chirurgie réparatrice [48]

Comme nous avons pu le constater, Johann Friedrich Dieffenbach utilisait principalement les sangsues à la suite d'opérations reconstructrices concernant le nez mais aussi les paupières, les lèvres, les joues et les pieds.

Ce chirurgien allemand a ainsi influencé la pratique des sangsues dans le domaine de la chirurgie plastique dans d'autres pays que le sien. C'est ainsi qu'il a transmis son engouement à un chirurgien français, Philippe Frédéric Blandin (1798-1849), exerçant à Paris. Il fut le pionnier de l'autoplastie¹⁶ et de l'anatomie chirurgicale. Ce chirurgien utilisa ainsi les sangsues à de nombreuses reprises. De ce fait, il décrit les situations dans lesquelles il les a employés dans son œuvre «Autoplastie ou restauration des parties du corps qui ont été détruites à la faveur d'un emprunt fait à d'autres parties plus ou moins éloignées». [48]

¹⁶ Technique servant à recouvrir un tissu à vif de vaste dimension par un morceau de peau proche, simplement déplacé et non totalement détaché afin de garder intacte une partie de ses vaisseaux nourriciers

4. D'une thérapeutique oubliée à sa renaissance au cours du 20^{ème} siècle

L'évolution quant à l'usage des sangsues fut tumultueuse et ce jusqu'à nos jours. De nombreux facteurs tel que l'avènement de l'asepsie et leur disparition des milieux naturels ont fait que l'usage traditionnel des sangsues est tombé dans l'oubli. Néanmoins le développement de la chirurgie réparatrice permet actuellement d'utiliser les sangsues pour un usage en pleine expansion.

4.1. Les causes de l'abandon de l'hirudothérapie

A la fin du 19^{ème} siècle, les microbes et le principe de la stérilisation furent découvert par Koch et Pasteur. Cela a entraîné la diminution de l'utilisation des sangsues car elles étaient non stériles et donc pourvoyeuses d'infections et sont, de ce fait, passées de la médecine académique à la médecine populaire.

Leur utilisation massive et les hémorragies, tout comme les autres effets indésirables faisant suite à leur usage ont également contribué au déclin de leur emploi.

De plus, l'assèchement des marais et l'utilisation de pesticides constituèrent deux causes supplémentaires quant à leur perte.

De ce fait, la prescription des sangsues au début du 20^{ème} siècle devenait de plus en plus rare. Elle disparut de la Pharmacopée française en 1937 et la sécurité sociale cessa de la rembourser en 1972. C'est alors que l'usage de la sangsue tomba en désuétude contrairement à certains pays de l'Est comme la Russie, la Turquie et la Bulgarie. [27]

4.2. La recherche continue : découverte de l'hirudine

En 1884, Haycraft, professeur de la faculté de médecine du Pays de Galle, a découvert une substance anticoagulante dans la salive de la sangsue. C'est alors que la recherche concernant la composition de la salive de l'annélide a commencé. C'est en 1903 que cette substance fut nommée hirudine par Jacobi.

En 1939, Lindemann découvrit que la salive contenait de l'histamine, substance qui était responsable de la réaction inflammatoire faisant suite à la morsure.

Ce n'est qu'en 1955 que Markwardt isola la substance hirudine.

En 1986, des chercheurs dans l'industrie pharmaceutique sont parvenus à fabriquer une hirudine recombinante grâce au procédé de génie génétique. L'hirudine recombinante ainsi obtenue permet actuellement de bénéficier des propriétés de la salive de la sangsue sans porter atteinte aux espèces restantes. [27]

4.3. Bienfait de la sangsue dans la chirurgie réparatrice

C'est à la fin du 20^{ème} siècle que la sangsue connaît de nouveau un réel engouement à la fois en naturopathie et en chirurgie réparatrice. Le père de la chirurgie plastique, John Friedrich Dieffenbach avait utilisé les sangsues au début du 19^{ème} siècle avec succès, comme cela a été décrit précédemment. Aux Etats-Unis, ce n'est qu'au début des années 80 que l'utilisation des sangsues en chirurgie réparatrice commença. En France, les sangsues furent utilisées pour la première fois dans ce domaine en 1972 par le professeur Baudet à Bordeaux dans le cadre d'une réimplantation digitale. Le développement de cette application sera décrit ultérieurement. [27]

4.4. Etude sur l'usage d'une sangsue mécanique

Une étude américaine a été réalisée avec quatre prototypes de sangsues mécaniques sur des porcs. L'usage de ces sangsues particulières nécessite une anesthésie locale afin de pratiquer une incision de l'épiderme et du derme de 8 millimètres de long et de 8 à 10 millimètres de diamètre. La succion est contrôlée par un logiciel et est constante. Une anticoagulation chimique ou mécanique est alors nécessaire avec ces sangsues.

L'anticoagulation chimique consiste en une irrigation d'une solution héparinée diluée dans une solution saline isotonique. Cette solution est déversée au niveau de la blessure avec un débit allant de 200 à 500 mL/heure grâce à une aiguille. Le phénomène de succion va permettre la création d'une turbulence qui sera à l'origine du mélange de la solution héparinée avec le sang du patient. Une autre façon de procéder à l'anticoagulation chimique a été étudiée. Cela consiste en six injections intradermique de 0,2 millilitre chacune d'héparine. Trois injections sont réalisées avant l'incision et les trois autres après le retrait du mécanisme.

L'anticoagulation mécanique consiste à agiter un disque présent sur le système et à réaliser une rotation manuelle de 90 degrés toutes les 10 à 20 minutes.

Certains prototypes ont été étudiés avec l'anticoagulation chimique, d'autres avec l'anticoagulation mécanique ou les deux simultanément.

Les résultats de cette étude ont permis de montrer que les prototypes ont encore besoin d'amélioration. La quantité de sang prélevée est supérieure à l'usage d'une véritable sangsue médicinale mais le système est encore trop imposant et ne permet pas l'utilisation sur des petites zones telles que les doigts ou les oreilles. L'étude a uniquement été réalisée sur des porcs c'est pourquoi les sangsues mécaniques ne seront pas utilisées chez l'homme dans un avenir proche. Néanmoins, les bénéfices attendus correspondent au fait que c'est plus confortable pour le patient ainsi que pour le personnel soignant et que le risque infectieux est beaucoup moins présent. [40]

TROISIEME PARTIE :
la sangsue dans le
monde médical
d'aujourd'hui

1. Action des substances actives présentes dans la salive

Avant d'évoquer l'action des substances contenues dans la salive de la sangsue, il est important de rappeler le mécanisme de l'hémostase chez l'homme.

1.1. Rappel concernant l'hémostase

L'hémostase est une réaction de défense de l'organisme destinée à prévenir les saignements spontanés et à arrêter les hémorragies lors de la rupture de la continuité de la paroi vasculaire.

L'hémorragie est due au fait que la pression intravasculaire est devenue supérieure à la pression extravasculaire. C'est alors que le sang s'échappe des vaisseaux. Une hémorragie peut être externe comme interne. Dans ce dernier cas, le sang s'accumule entre les tissus et est responsable de l'augmentation de la pression extravasculaire. Celle-ci va alors atteindre le même niveau que la pression intravasculaire et un équilibre sera créé. L'hémorragie est alors limitée mais la perte sanguine peut être considérable. L'hémorragie interne peut également être responsable d'une compression des organes vitaux et ce, dû à l'hématome formé. Dans tous les cas, l'hémorragie est considérée comme une urgence vitale.

Afin d'empêcher la formation d'hémorragies, des réactions d'hémostase vont se mettre en place. Le résultat de ces réactions est la formation d'un bouchon hémostatique qui va combler les lésions vasculaires. Le sang est constitué d'éléments cellulaires et plasmatiques nécessaires à la formation du bouchon. Ce sont principalement les plaquettes et le fibrinogène. Le bouchon commence à se former à la périphérie de la lésion puis la comble en son centre.

Il doit avoir principalement trois qualités. La première qualité est la rapidité de formation. La deuxième qualité est l'adhérence à la périphérie de la lésion et la résistance face à la pression intravasculaire. Et enfin, la troisième qualité du bouchon est la durabilité dans le temps afin d'empêcher l'hémorragie de reprendre son cours. Ainsi, il doit rester en place pendant une dizaine de jours afin que la guérison soit complète.

Comme nous venons de l'expliquer, ce sont les éléments contenus dans le sang qui vont combler la brèche. L'ensemble des réactions visant à former le bouchon est dû au contact entre le

sang et la paroi des vaisseaux ainsi qu'au contact de substances tissulaires activatrices. Ces dernières sont présentes au niveau des lésions vasculaires et tissulaires. [22]

La formation du bouchon hémostatique nécessite deux étapes. La première est l'hémostase primaire, la deuxième est la coagulation sanguine. Une troisième étape permet la destruction du bouchon une fois qu'il n'est plus indispensable, c'est la fibrinolyse.

1.1.1. L'hémostase primaire

L'hémostase primaire concerne les plaquettes et aboutit à la formation d'un clou plaquettaire ou thrombus blanc.

Les vaisseaux lésés se contractent pendant une minute et diminuent ainsi les pertes hémorragiques pendant que le clou plaquettaire se forme. Pour cela, les plaquettes et ses cofacteurs plasmatiques interfèrent avec la paroi des vaisseaux lésés. C'est principalement le collagène, situé dans le sous-endothélium, qui permet l'adhésion des plaquettes à la lésion. La rupture des vaisseaux permet la mise à nu des fibrilles de collagène. Une fois le contact établi entre les fibrilles et les plaquettes, il y a une activation des récepteurs membranaires plaquettaires. Cette activation va changer la forme des plaquettes avec l'émission de pseudopodes, ce qui permet leur agrégation entre elles. De ce fait, les plaquettes passent d'une forme de disque à une forme sphérique. On parle alors d'adhésion primaire.

Le principal cofacteur plasmatique dans l'adhésion est le facteur von Willebrand. Il multiplie les liens entre les plaquettes et le collagène. Ceci est responsable de l'adhésion secondaire qui est irréversible. Ce facteur a deux origines. Il peut être produit par l'endothélium vasculaire puis circuler dans le plasma. Il peut également être synthétisé par les mégacaryocytes dans la moelle osseuse et celui-ci sera alors stocké au sein des plaquettes. Ainsi, le facteur von Willebrand est sécrété à la fois par les cellules endothéliales et par les plaquettes suite à l'adhésion primaire. Il crée des liens entre la surface du collagène et une glycoprotéine Ib (GPIb) située à la surface des plaquettes. Les plaquettes sont alors activées et vont multiplier leur adhérence au collagène.

Il faut trois à cinq minutes pour que le clou plaquettaire soit mis en place. Concernant les très petits vaisseaux comme les capillaires, l'hémostase primaire peut suffire à obturer la lésion. Son efficacité est alors maximale. Cependant, le clou plaquettaire est instable et éphémère. En effet, les

plaquettes se dégradent après quelques heures par un processus d'autolyse ou de phagocytose. Mais le phénomène de coagulation sanguine va permettre de consolider le clou plaquettaire. [22] [47]

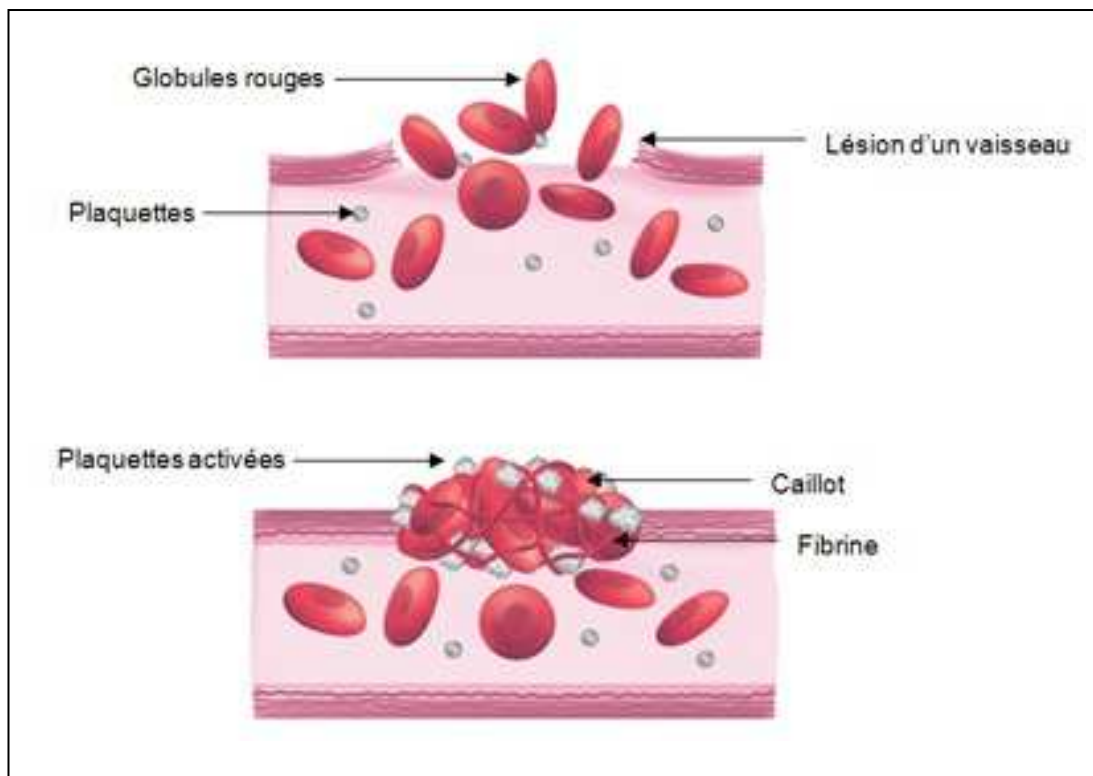


Figure 24 : Schématisation de l'hémostase primaire et de la coagulation sanguine [29]

1.1.2. La coagulation sanguine

La coagulation sanguine, autrefois appelée hémostase secondaire, aboutit à la production de thrombine et à la formation d'un caillot de fibrine en dix minutes. Pour cela, des protéines plasmatiques de la coagulation doivent être activées. Ces protéines sont des facteurs de la coagulation. La fibrine nouvellement formée ainsi que la thrombine s'ajoutent au clou plaquettaire afin de le renforcer et de former ainsi le bouchon hémostatique. La coagulation sanguine est absolument nécessaire pour les lésions des petits et moyens vaisseaux.

La fibrine et la thrombine sont produites suite à des chaînes de réactions enzymatiques, appelées cascades enzymatiques. Dès lors, interviennent des enzymes et des pro-enzymes synthétisées par le foie ainsi que des membranes cellulaires.

Les pro-enzymes et les enzymes sont désignés par des chiffres romains. Concernant la pro-enzyme, qui représente un facteur de la coagulation, elle est caractérisée par un chiffre romain seul alors que l'enzyme est représentée par le chiffre romain accompagné de la lettre « a ». Ainsi, l'enzyme

correspond à la pro-enzyme activée. On parle de cascades enzymatiques car les enzymes sont générées les unes après les autres. De ce fait, une enzyme nouvellement formée va permettre la transformation d'une autre pro-enzyme en enzyme et ainsi de suite jusqu'à la formation de fibrine. Cette dernière constitue le produit final de la cascade enzymatique.

Afin d'y aboutir, il y a deux voies principales. La voie endogène ou intrinsèque qui est rapide et la voie exogène ou extrinsèque qui est plus lente. Ces deux voies finissent par se rejoindre au niveau de l'activation du facteur X qui est le précurseur de la thrombine qui est elle-même le précurseur de la fibrine. Ainsi, la voie commune aboutit à la formation de la fibrine. Au total, six enzymes sont produites. Il y a la XIa, la IXa, la Xa, la thrombine ou IIa, la XIIIa et la VIIa. [22] [47] [54]

1.1.2.1 La voie intrinsèque

La voie intrinsèque débute par l'activation du facteur XI. Pour cela, *in vitro*, il faut un contact avec une surface étrangère où il y a une interaction entre des facteurs de contact qui sont au nombre de trois. Ce sont le facteur XIIa, le kininogène de haut poids moléculaire¹⁷ et la prékallitréine¹⁸. Cependant, *in vivo*, l'activation du facteur XI reste encore inconnue. Le facteur XIa, tout juste formé, va à son tour activer le facteur IX à l'aide d'ions calcium. Le facteur IXa va participer avec le cofacteur¹⁹ VIIIa et les ions calcium à l'activation du facteur X.

Les ions calcium établissent des ponts entre les enzymes ou les pro-enzymes situées dans le plasma, et les phospholipides membranaires à propriété coagulante. [47]

1.1.2.2 La voie extrinsèque

La voie extrinsèque commence par l'activation du facteur VII. Pour cela, il est nécessaire d'avoir un complexe membranaire qui est constitué d'un facteur tissulaire, du facteur VII et de phospholipides.

Le facteur tissulaire est en réalité une glycoprotéine transmembranaire de certaines cellules de l'organisme, comme les cellules endothéliales, les monocytes, les granulocytes et les cellules musculaires lisses. Le facteur tissulaire, à l'état de repos, est situé à l'intérieur de la cellule. En revanche, lorsque celle-ci est lésée, le facteur tissulaire se retrouve à sa surface. Il constitue le

¹⁷ Facteur de la coagulation

¹⁸ Facteur de la coagulation

¹⁹ Les cofacteurs ont un rôle d'accélérateur des cascades enzymatiques

récepteur cellulaire du facteur VII. C'est pourquoi il régule l'activité du facteur VIIa. Celui-ci est normalement présent chez un sujet sain mais en petite quantité. Le facteur VII, une fois activée, participe à la formation du facteur Xa et rejoint la voie intrinsèque. [47]

1.1.2.3 La voie finale commune

Une fois le facteur Xa produit, c'est la voie finale commune qui prend le relais. Ce facteur va alors activer la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa) grâce au cofacteur Va, aux phospholipides membranaires et aux ions calcium. La thrombine est un vasoconstricteur efficace pour une artère blessée et un vasodilatateur puissant pour une artère saine.

La thrombine nouvellement formée va avoir deux rôles. Tout d'abord, elle assure la transformation du fibrinogène en fibrine à l'aide des ions calcium. En parallèle, elle active le facteur XIII. Ainsi, le facteur XIIIa et la fibrine formée précédemment vont s'associer et former avec des ions calcium une fibrine stabilisée. Le facteur XIIIa crée des liens peptidiques au sein de la fibrine et c'est ainsi qu'il la stabilise. Le réseau de fibrine se constitue autour de l'agrégat plaquettaire et s'accroche au pourtour de la brèche.

La voie extrinsèque est à l'origine de la production de thrombine alors que la voie intrinsèque assure la persistance de la génération de la thrombine par la voie extrinsèque pendant le temps nécessaire.

Les premières traces de thrombine générées sont responsables d'un phénomène d'amplification. La phase de coagulation sanguine est sous le contrôle d'inhibiteurs spécifiques, tels que l'antithrombine et le système de la protéine C, qui évitent l'extension anormale du thrombus et la survenue de thrombose. [22] [47]

1.1.2.4 La voie intermédiaire

Il existe une voie intermédiaire mais mineure dans le processus d'hémostase. Elle est déclenchée par l'activation du facteur IX et ce grâce aux enzymes VIIa et Xa produites par la voie extrinsèque. Le facteur IXa active à son tour le facteur X et rejoint la voie finale commune. [22] [47]

Voici un schéma représentant la voie intrinsèque, la voie extrinsèque et la voie finale commune de l'hémostase :

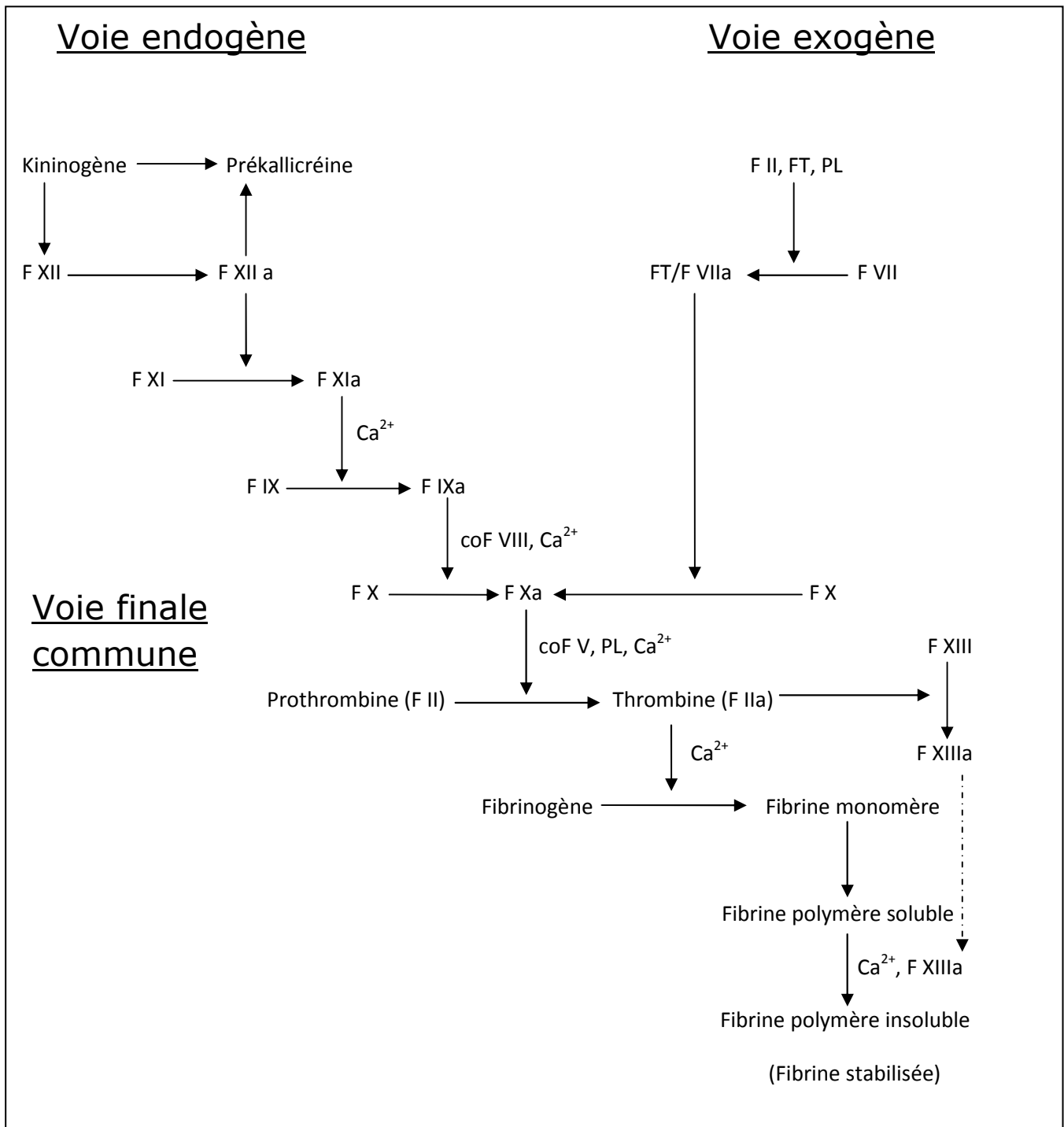


Figure 25 : Schématisation des cascades enzymatiques au cours de l'hémostase

1.1.3. La fibrinolyse

Le bouchon hémostatique est un tissu compact où les plaquettes sont accolées les unes aux autres ainsi qu'à la fibrine. Cependant, il se dissout lorsque la plaie est guérie, sous l'action d'une enzyme, la plasmine. Celle-ci est produite à partir du plasminogène, glycoprotéine de sept cent quatre-vingt-dix acides aminés, qui est situé en permanence dans le plasma. On parle de fibrinolyse.

Celle-ci se produit en trois étapes. Tout d’abord, le bouchon initial se transforme en bouchon fibrineux, c’est-à-dire que les plaquettes disparaissent progressivement au profit de la fibrine. Ensuite, se forme un équilibre entre la fibrinof ormation et la fibrinolyse. La fibrine est dissoute et reformée continuellement. Enfin, le bouchon fibrineux est éliminé par un processus de fibrinolyse et de phagocytose lorsque le risque hémorragique est complètement écarté. La fibrinolyse a plusieurs rôles. Pendant l’hémorragie, elle limite le bouchon à la lésion et empêche l’obstruction des vaisseaux. Lorsque la plaie est guérie, la fibrinolyse est responsable de la dissolution du bouchon fibrineux et de la restauration de la circulation sanguine.

Ces trois phases de l’hémostase, l’hémostase primaire, la coagulation sanguine et la fibrinolyse démarrent en même temps mais se produisent à des vitesses différentes. Leur synchronisation permet la cicatrisation des vaisseaux lésés. En revanche, si l’une des trois phases est dérégulée, on parle de troubles de la coagulation. Ainsi, il peut y avoir une thrombose ou à l’inverse une hémorragie qui ne peut s’arrêter naturellement. [22] [47] [54]

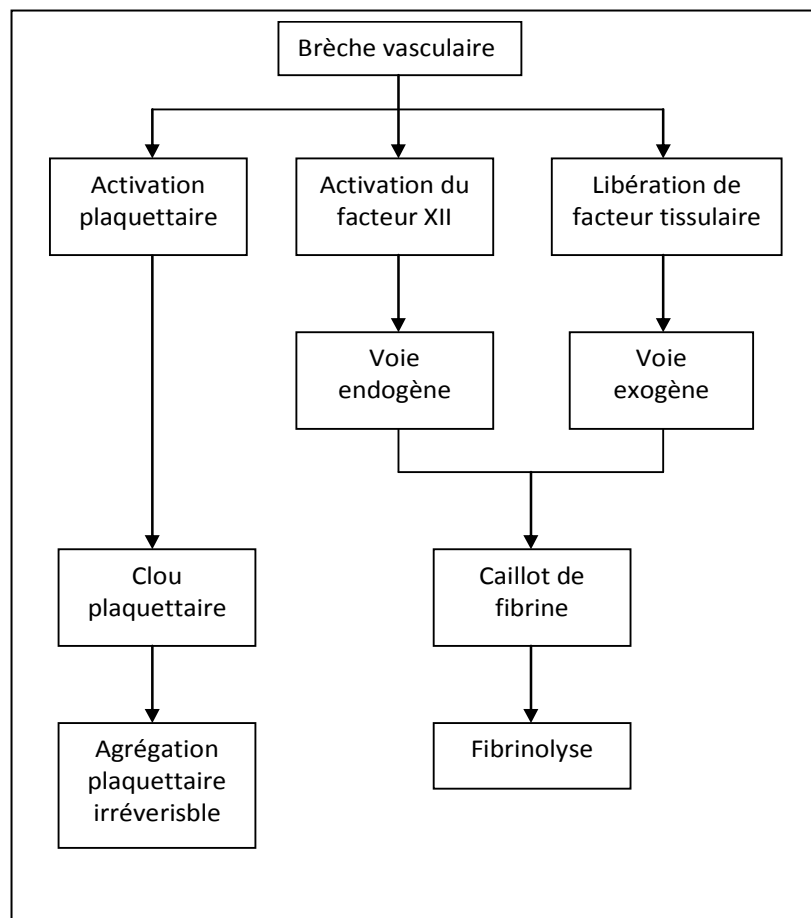


Figure 26 : Schématisation des trois phases de l’hémostase

1.2. Chronologie de l'intervention des substances actives

Lors du repas sanguin de la sangsue, le maintien à l'état liquide du sang dans son estomac est indispensable. Pour cela, elle sécrète différents principes actifs dans sa salive comme des antiagrégants plaquettaires, des anticoagulants et des inhibiteurs de la protéase. Ces substances vont, par conséquent, éviter la coagulation du sang au niveau de la morsure, l'obstruction des vaisseaux en profondeur et la prise en masse du repas sanguin dans l'estomac de la sangsue. C'est pourquoi, nous allons analyser l'action des différents principes actifs au niveau de l'hémostase et l'ordre dans lequel ils interviennent.

1.2.1. L'anesthésie locale

La morsure de la sangsue provoque une certaine douleur, semblable à celle générée par une piqûre d'ortie. Cependant, après quelques minutes, la douleur disparaît. Il semblerait donc qu'un constituant de la salive soit responsable de cet effet anesthésiant au niveau de la morsure. Néanmoins, cette substance est toujours inconnue. [24]

1.2.2. La vasodilatation

Après l'effet anesthésiant, suit l'effet vasodilatateur. Celui-ci est produit par une substance histaminique contenue dans la salive.

La vasodilatation des vaisseaux permet de rendre le sang plus facilement accessible. Cependant, la substance histaminique est responsable de réactions allergiques chez certaines personnes. Ces réactions se manifestent localement par des œdèmes rougeâtres. Il faut alors en informer le patient afin d'évacuer toute source d'inquiétude. En effet, cette réaction n'est pas nocive puisque l'œdème disparaît au bout de trois jours. Afin d'éviter cette réaction, il est possible que le patient prenne en prophylaxie un antihistaminique. En l'absence de ce traitement préventif, il faut appliquer des compresses d'eau froide, une crème apaisante et prendre un antihistaminique par voie orale au moment de l'apparition des symptômes. Avec ce traitement, ils disparaissent rapidement.

Une fois que le vaisseau est dilaté, la sangsue va pouvoir rompre la paroi vasculaire et ainsi commencer son repas. C'est alors que la salive de la sangsue, riche en substances actives, va se mélanger au sang du patient. [24] [46]

1.2.3. La diffusion des substances actives

Comme évoqué précédemment, la salive et le sang opèrent un mélange. Cependant, pour que les principes actifs contenus dans la salive passent dans le sang, il faut une enzyme. Cette enzyme est présente dans la salive de la sangsue, c'est la hyaluronidase. Dans ce cas précis, elle a pour mission de dissoudre l'acide hyaluronique présent dans le tissu intercellulaire. Ainsi, la viscosité du tissu conjonctif est diminuée et permet la dispersion des principes actifs. Cela concerne plus particulièrement les substances anticoagulantes et antiphlogistiques de la salive. [24]

1.2.4. L'effet anticoagulant

Après la diffusion des substances actives, survient l'étape de l'anticoagulation. La salive de la sangsue contient plusieurs substances actives qui ont un effet anticoagulant. Celles-ci seront décrites ultérieurement.

1.2.4.1. L'hirudine

Le principe actif majeur dans cette étape est l'hirudine. Cette substance a été découverte depuis plus d'un siècle, en 1884, par Haycraft. C'est une protéine composée de soixante-cinq acides aminés qui inactive la thrombine en se fixant sur son substrat. L'hirudine et la thrombine forment alors un complexe inactif et durable, empêchant la thrombine de transformer le fibrinogène en fibrine. Ainsi, la fibrinof ormation, l'agrégation plaquettaire et l'activation de certains facteurs (facteurs V, VIII et XIII) sont inhibées.

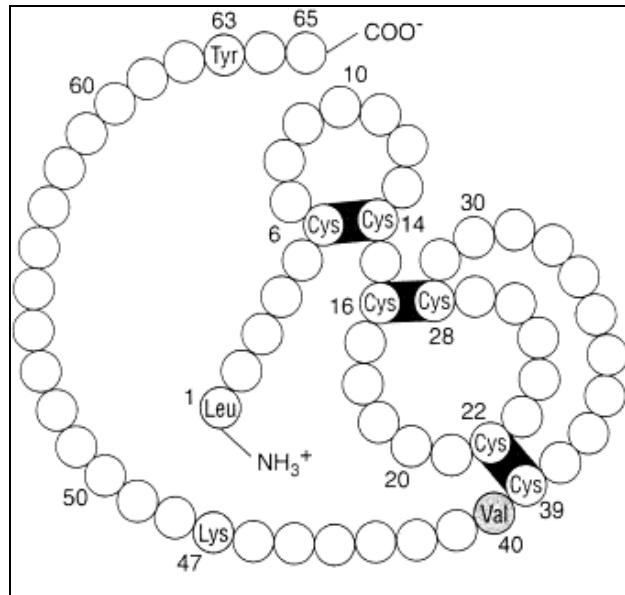


Figure 27 : Molécule d'hirudine [19]

De nos jours, l'hirudine est synthétisée et ainsi utilisée dans des médicaments. Ceci permet de pérenniser la sangsue et d'éviter de provoquer une cause supplémentaire quant à leur perte dans nos marais et nos étangs. L'hirudine est utilisée dans des médicaments visant à traiter les thromboses lorsque l'usage de l'héparine est contre-indiqué chez le patient. Ceci est le cas pour des patients ayant eu une toxicité hépatique ou des thrombopénies²⁰ induites par l'héparine (TIH). Malgré le fait que l'hirudine a un avantage majeur sur l'héparine concernant l'absence de thrombopénie, elle n'est utilisée qu'en deuxième intention. De ce fait, nous allons envisager à la fois les avantages et inconvénients de l'utilisation de l'hirudine.

L'hirudine a également des propriétés antiallergiques, cicatrisantes et antalgiques. [24] [46]

1.2.4.1.1. Les avantages de l'hirudine

La formation du complexe hirudine-thrombine ne nécessite pas de cofacteurs contrairement à l'héparine qui a besoin de l'antithrombine III.

L'hirudine n'inhibe pas de facteurs de la coagulation contrairement à l'héparine. Le risque hémorragique est alors moindre.

²⁰ Taux de plaquettes inférieur à la normale (Valeurs usuelles : 150000-400000 G/L)

L'hirudine peut inhiber la thrombine libre mais aussi la thrombine fixée à la fibrine ou au sous-endothélium. L'héparine n'agit que sur la thrombine libre. L'action anticoagulante de l'hirudine est donc plus importante.

L'hirudine modifie l'équilibre entre la coagulation et la fibrinolyse en faveur de cette dernière. De ce fait, l'hirudine potentialise l'effet thrombolytique et accélère ainsi la lyse du bouchon hémostatique et évite les ré-occlusions. L'héparine ne possède pas une action thrombolytique si puissante.

L'hirudine par voie sous-cutanée a une meilleure biodisponibilité que l'héparine non fractionnée. [19] [24]

1.2.4.1.2. Les inconvénients de l'hirudine

L'hirudine ne possède pas d'antidote à utiliser en cas de surdosage. C'est la raison pour laquelle l'héparine est considérée comme la thérapeutique de référence avec le sulfate de protamine comme antidote.

L'hirudine est plus cher que l'héparine.

Le temps de demi-vie est court, ce qui fait que l'administration doit être en continue pour une intraveineuse et en deux fois pour une sous-cutanée.

La posologie de l'hirudine est difficile à déterminer.

L'hirudine est une protéine qui se fixe définitivement à la thrombine. De ce fait, lors d'un surdosage, il est impossible de revenir en arrière.

Tous ces effets, qui provoquent une réticence quant à l'utilisation de l'hirudine synthétique, ne sont pas présents lors de l'application de sangsues. En effet, avec un maximum de douze sangsues sur soi, il y a un équilibre qui se crée et le risque de surdosage est alors écarté. Il faut savoir que l'hirudine naturel est dix fois plus efficace que l'hirudine synthétique. [19] [24]

1.2.4.1.3. Etudes comparatives hirudine-héparine

Plusieurs études ont été menées dans le but de comparer les effets de l'hirudine et de l'héparine.

Ainsi il y a l'étude TIMI5 de phase II en 1993, qui concernait 214 patients ayant présenté un infarctus du myocarde. Un groupe a reçu l'hirudine avec quatre doses différentes tandis que l'autre groupe a bénéficié de l'héparine et ce, pendant cinq jours. Les résultats ont été les suivants : dans le groupe recevant le traitement par hirudine, il y a eu moins de décès ou de ré-infarctus, une perméabilité des coronaires plus précoce (18 à 36 heures), moins de ré-occlusion et moins d'hémorragies. Ainsi, l'hirudine a nourrit de grands espoirs quant au traitement aigu de l'infarctus du myocarde.

Ensuite, il y a eu l'étude TIMI6 de phase II en 1994, où l'hirudine recombinante était associée à une substance bactérienne thrombolytique, la streptokinase. Il semblerait qu'il y ait une diminution des événements thrombotiques chez les patients traités par cette association plutôt que chez les patients traités par l'héparine seule. Mais ces résultats étaient peu significatifs.

Les résultats des deux études précédentes étant relativement positifs, les laboratoires décidèrent de passer aux études de phase III. De ce fait, la même année, trois études ont vu le jour : TIMI-9a, GUSTO-2a et HIT-3. Malheureusement, elles n'ont pas pu être poursuivies car les accidents hémorragiques étaient beaucoup trop nombreux, avec en particulier des hémorragies intracrâniennes. Les comités de surveillance des essais cliniques ont donc décidé de mettre fin à ces études. Les investigateurs justifiaient ces hémorragies par les catégories de patients incluses dans les essais. Pour eux, il y avait un nombre trop important de femmes, d'insuffisants rénaux, d'hypertendus et surtout une absence de limite d'âge. C'est pourquoi les investigateurs relancèrent les études de phase III, appelées dorénavant TIMI-9b et GUSTO-2b. Les critères d'inclusion ont été modifiés ainsi que les doses d'administration de l'hirudine. De ce fait, la dose d'hirudine perfusée a été divisée par deux et la dose du bolus a été divisée par six. Malheureusement, les doses ayant été diminuées, l'hirudine n'a pu faire face à l'héparine. Les risques étaient supérieurs aux bénéfices.

Une autre étude a été menée par la suite, c'était l'étude OASIS-II. Elle concernait les patients souffrants d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde. Elle a regroupé 10 141 patients qui ont été divisés en deux groupes afin de comparer les deux molécules. Chaque patient constituant les deux groupes ont reçu tous les jours une dose d'aspirine en plus de l'héparine ou de l'hirudine. Au 7^{ème} jour, le nombre de décès et d'infarctus du myocarde était inférieur dans le groupe recevant l'hirudine. Il en était de même au 35^{ème} jour. En revanche, au 7^{ème} jour, le nombre d'hémorragie dans le groupe recevant l'hirudine était légèrement supérieur.

De nombreuses études ont été menées afin de comparer les bénéfices et les risques de l'héparine et de l'hirudine avec l'espoir que cette dernière se distingue. Les résultats entre les deux molécules sont très proches mais l'initiation du traitement par l'hirudine est plus difficile à mettre en place et le risque hémorragique est plus important avec une absence d'antidote en cas de surdosage. C'est pourquoi, l'héparine reste le traitement de première intention. [20] [23] [34] [44]

1.2.4.2. Autres substances anticoagulantes

1.2.4.2.1. *La caline*

Il n'y a pas que l'hirudine qui est responsable de l'effet anticoagulant. En effet, il y a une autre protéine, la caline. Elle est responsable du saignement qui persiste plusieurs minutes à plusieurs heures après que la sangsue se soit décrochée de la peau du patient. Ceci est provoqué par le fait qu'elle est capable d'inhiber l'interaction entre les plaquettes et le collagène ainsi qu'entre le facteur von Willebrand et le collagène. Pour cela, la caline se fixe sur le collagène mais sans le détruire.

Par ces actions, la caline est donc responsable de l'inhibition de l'adhésion et de l'agrégation des plaquettes aux récepteurs du collagène et par conséquent de la non-cicatrisation de la plaie générée par la morsure de la sangsue. [19] [24] [27] [46]

1.2.4.2.2. *L'apyrase*

L'apyrase fait également partie des autres substances anticoagulantes contenues dans la salive. Elle inhibe l'agrégation plaquettaire qui est régie par l'ADP contrairement à la caline qui inhibe l'agrégation régie par le collagène. En effet, l'ADP a un rôle clé dans l'hémostase. Celui contenu dans l'endothélium vasculaire induit l'activation des plaquettes et celui libéré par les plaquettes permet le recrutement et l'adhésion des plaquettes entre elles. [27] [46]

1.2.4.2.3. *La collagénase*

La collagénase qui est une enzyme responsable de la destruction de la chaîne de collagène. Ainsi, cela empêche l'activation des plaquettes au moment de la formation du clou plaquettaire. [24]

1.2.4.2.4. *Les bdellines*

La salive de la sangsue contient des enzymes responsables de l'inhibition de la trypsine, de la plasmine et de l'acrosine. Ces substances ont un rôle important dans le processus de dissolution de la fibrine présente dans les caillots sanguins. Les enzymes responsables sont les bdellines.

Il en existe deux groupes : la bdelline A et la bdelline B. La bdelline A est subdivisée en cinq groupes tandis que la bdelline B est subdivisée en six groupes. La différence entre les deux groupes de bdelline provient de leur composition en acides aminés. En pratique, la bdelline A peut être utilisée comme inhibitrice de la plasmine afin de contrôler les saignements possibles. [24] [27] [46]

1.2.4.2.5. *La saratine*

Un nouvel inhibiteur de la coagulation a été découvert au début des années 2000. C'est la saratine. Son rôle est d'inhiber l'adhésion entre le facteur von Willebrand et le collagène situé au niveau de l'endothélium vasculaire. Tout comme la caline, la saratine intervient au commencement du processus de l'hémostase. Dès lors, l'avantage majeur pour ces deux substances inhibitrices est le fait qu'il n'y a aucune interférence avec les facteurs de la coagulation et aucune altération des plaquettes. [34]

1.2.5. La fibrinolyse

La destabilase est capable de détruire la fibrine du bouchon mais aussi la fibrine circulante responsable de thrombose. Ainsi, la salive de la sangsue est capable d'empêcher l'apparition de thrombose mais elle peut également détruire un caillot déjà formé en le liquéfiant, contrairement à l'héparine.

Une demande de brevet a été déposée par Latrille et Nikonov²¹ en 2004 concernant la fabrication d'un complexe de destabilase sous forme de liposomes²². Ces derniers serviraient à recouvrir les stents²³ utilisés en chirurgie cardiovasculaire dans le but d'une action anticoagulante et immuno-modulatrice. Cela éviterait ainsi que les vaisseaux se rebouchent après la pose du stent. Par ailleurs, un prototype nommé Hiru4 est actuellement testé à l'université de Bordeaux II. [24] [50]

1.2.6. L'effet antiphlogistique²⁴

L'effet antiphlogistique de la salive est dû à une protéine : l'églène. C'est une petite protéine de soixante-dix acides aminés. Elle existe sous plusieurs formes : l'églène B, C, E et F. Les deux formes majoritaires sont l'églène B et C. Cette protéine est capable d'inhiber l'élastase qui est une enzyme

²¹ Directeur du centre international de la sangsue situé à Moscou

²² Forme galénique de type capsules microscopiques contenant ici des enzymes

²³ Dispositif médical en tube métallique, utilisé le plus souvent pour maintenir un vaisseau ouvert

²⁴ Effet anti-inflammatoire

intervenant dans divers processus inflammatoires. C'est pourquoi, la sangsue est très souvent utilisée dans les pathologies rhumatismales douloureuses telles que l'arthrose. [24]

2. Présence de la sangsue en médecine générale

La sangsue est présente en médecine générale de deux façons. Elle peut être directement utilisée par les médecins ou les patients mais peut être également présente en officine sous forme médicamenteuse.

2.1. Utilisation de la sangsue au niveau cutané

Avant d'utiliser les sangsues, il est important de s'informer des modalités concernant la pose des annélides. Ces dernières peuvent être utilisées en cas d'atteintes veineuses, d'arthrose, d'atteintes encéphaliques ou bien encore pour d'autres pathologies aussi divers les unes que les autres.

2.1.1. Modalités concernant la pose des sangsues en ambulatoire et en milieu hospitalier

Les sangsues utilisées en thérapeutique pèsent généralement entre un et deux grammes. Les sangsues vives sont préférées aux sangsues dont la mobilité est faible. Elles sont le plus souvent âgées de deux ans et ont subi une période minimale de jeûne de cents jours. Chez un enfant de moins de trois ans, seulement quatre sangsues peuvent être appliquées en même temps alors que chez l'adulte, il est possible d'en appliquer jusqu'à dix.

Les modalités concernant la pose des sangsues comprennent la préparation de la peau du patient, la préparation de la sangsue, l'antibioprophylaxie et les techniques de pose.

2.1.1.1. Préparation de la zone d'application

La première étape de l'hirudothérapie est l'information du patient. Celui-ci, souvent demandeur de renseignements, est généralement sujet à une appréhension. La réticence qu'il peut avoir envers les sangsues est bien sûr compréhensible. Son accord est, par conséquent, indispensable à la mise en place de ce type de traitement.

Avant d'appliquer la sangsue sur la peau du patient il faut préparer la zone cutanée concernée. Ainsi il est nécessaire de raser la peau s'il y a besoin. Ensuite, il est important de la laver avec de l'eau

tiède et du savon afin de ramollir l'épiderme et d'éliminer toutes traces de substances antiseptiques ou malodorantes, susceptibles d'empêcher la sangsue de mordre. Par la suite, il faut rincer avec du sérum physiologique et sécher vigoureusement la zone dans le but que la friction provoque une vasodilatation et un dégagement de chaleur qui incitent la sangsue à mordre. En parallèle, il faut boucher les orifices anatomiques proches du lieu de pose à l'aide par exemple de compresses. Cela concerne notamment l'œsophage, l'anus, l'urètre et le vagin.

Il existe un phénomène particulier qui s'observe chez la sangsue : le « syndrome de la sangsue paresseuse ». Cela survient chez l'animal immédiatement utilisée en post-opératoire. C'est ainsi qu'elle va ingérer des substances anesthésiantes et sera alors incapable de remplir sa mission, se détachant rapidement de la peau de son hôte. [19] [29] [37]

2.1.1.2. Préparation de la sangsue

Les sangsues ne sont pas considérées comme des médicaments en France mais ce sont des animaux doués de propriétés curatives. C'est pour cela que leur délivrance nécessite une prescription.

Elles sont destinées à être utilisées sur l'homme dans le but de restaurer des fonctions organiques. C'est pourquoi, les sangsues sont conservées et délivrées par la pharmacie hospitalière. Elle doit s'assurer de l'innocuité bactériologique des annélides qui sont stockées dans un récipient fermé au réfrigérateur. L'eau dans laquelle elles sont doit être renouvelée toutes les semaines et contrôlée une fois par mois.

La société Ricarimpex envoie les sangsues aux hôpitaux par l'intermédiaire d'un colis en polystyrène. À l'intérieur de celui-ci, il y a du coton humide dans lequel est placé un sac en tissu contenant les annélides. L'humidité leur permet de résister à la chaleur. Au C.H.U. de LIMOGES, de janvier 2012 à janvier 2013, mille sangsues furent utilisées dans divers domaines. L'hôpital achète une sangsue pour sept euros. Lorsqu'un particulier ou un professionnel de santé souhaite utiliser des sangsues, c'est également la société Ricarimpex qui assure la demande.

La sangsue, avant de la poser, doit subir une décontamination afin d'éviter la transmission d'agents infectieux. Il existe deux méthodes possibles. Ainsi, il y a la décontamination par les antiseptiques et la décontamination par les antibiotiques. La première technique consiste à plonger les sangsues dans une solution de chlorhexidine. Elles sont ensuite rincées à l'eau pure à deux reprises et mises dans de l'eau distillée en attendant leur pose. La deuxième technique consiste à mettre les

sangsues dans une solution d'antibiotiques. Cette solution contient de la pénicilline G, de la streptomycine et de la polymyxine. Toutefois, il semblerait que l'efficacité de ces deux protocoles soit limitée. Ainsi, au C.H.U. de LIMOGES, les sangsues ne sont pas décontaminées. En revanche, l'antibioprofylaxie chez le patient demeure indispensable. [7] [19] [29]

2.1.1.3. Antibioprofylaxie

L'antibioprofylaxie est composée en première intention du CIFLOX[®] (ciprofloxacine-fluoroquinolone) et en deuxième intention de la ROCEPHINE[®] (ceftriaxone-céphalosporine de troisième génération).

Concernant le CIFLOX[®], un comprimé de 500 mg est donné une heure avant la pose des sangsues puis deux fois par jour jusqu'à la fin du traitement et un jour. Le CIFLOX[®] peut également être administré par voie intraveineuse. Dans ce cas, il faut procéder à une perfusion de 200 mg en trente minutes et ceci une heure avant la pose. Cette perfusion sera ensuite réalisée deux fois par jour jusqu'à la fin du traitement et un jour tout comme le traitement par voie orale.

Concernant la ROCEPHINE[®], le traitement est uniquement par voie intraveineuse. La perfusion est de un gramme par jour et ceci jusqu'à la fin du traitement et un jour.

Au C.H.U. de LIMOGES, aucun de ces deux médicaments ne sont donnés. Une seule ampoule de gentamicine, commercialisée sous le nom de GENTALLINE[®], est délivrée avec les sangsues par la pharmacie centrale.

Les antibiotiques efficaces, et ce de façon constante, sont les céphalosporines de troisième génération, la gentamicine, les tétracyclines, le chloramphénicol, le triméthoprime-sulfaméthoxazole et les fluoroquinolones, en particulier la ciprofloxacine. L'antibioprofylaxie en ambulatoire n'est que très rarement utilisée. [19] [29]

Un tableau situé en Annexe 4 résume la sensibilité et la résistance d'*Aeromonas hydrophila* face aux antibiotiques.

2.1.1.4. Pose de la sangsue

Il existe plusieurs méthodes concernant l'application de la sangsue. Ainsi, la technique la plus utilisée consiste à prendre la sangsue dans sa main ou à l'aide d'une pince chirurgicale et de la poser à l'endroit destiné à la succion. En ce qui concerne la pose de l'annélide dans une zone bien précise, il

est préférable d'utiliser un tube en verre. Celui-ci est retourné au niveau de l'endroit à traiter jusqu'à ce que la sangsue morde. Le tube peut alors être retiré. Lorsqu'il y a plusieurs sangsues à appliquer, il faut les mettre ensemble dans un seul verre et procéder de la même façon. La sangsue se détache d'elle-même lorsqu'elle est gorgée c'est-à-dire entre trente minutes et deux heures après l'application.

Le délai de mise en place du traitement par les sangsues est variable en milieu hospitalier. Cela peut aller de quelques minutes à quatorze jours après l'opération. Néanmoins, ce délai doit être le plus court possible, notamment lorsque les premiers signes d'insuffisance veineuse surviennent, car les conséquences peuvent être rapidement irréversibles. En effet, s'il y a une thrombose complète au niveau du greffon pendant ne serait-ce que trois heures, des lésions circulatoires irréversibles apparaissent. Si l'obstruction se poursuit au-delà de huit heures, on aura une nécrose complète du lambeau. Cela témoigne de l'importance de la surveillance des greffons lors du suivi post-opératoire des patients.

Il n'existe aucun consensus concernant la durée du traitement, le nombre de sangsues et la fréquence de leur application étant donné la particularité de chaque cas. Il est alors difficile d'établir des normes concernant leur utilisation. Toutefois, la durée du traitement doit être assez longue et le nombre de sangsues suffisamment important pour éviter que des lésions irréversibles n'apparaissent. Une moyenne a tout de même été établie. Lors d'une réimplantation digitale, le traitement dure de quatre à cinq jours. En revanche, pour un lambeau de peau, la durée s'étend de six à dix jours. Bien évidemment, le nombre de sangsues utilisées varie en fonction de la taille du lambeau et du risque potentiel de rejet.

Précédemment, il avait été mentionné qu'après la morsure, le sang continuait à couler sous l'action de l'hirudine contenue entre autre dans la salive. Afin de stopper ce phénomène plus rapidement, il est possible d'appliquer de l'eau salée au niveau de la morsure. Cependant, les saignements après la pose des sangsues peuvent faire partie du traitement grâce à l'effet anticongestionnant que cela procure.

Les cicatrices laissées par les dents sont blanchâtres, de forme étoilée et le plus souvent indélébiles. Elles sont davantage marquées si on enlève la sangsue brusquement au cours de son repas, d'autant plus qu'elle risquerait de laisser quelques dents, sources d'infections au niveau de la plaie. C'est pour cela que même si la sangsue doit être enlevée avant même qu'elle soit gorgée, il est préférable de mettre du sel, du tabac ou de la cendre sur leur corps.

Les sangsues ne peuvent être réutilisées. Ainsi, elles sont détruites en les plongeant dans l'eau de Javel, après avoir été appliquées. Toutefois, certains hôpitaux renvoient les sangsues utilisées au site d'AUDENGE près de BORDEAUX, où elles sont mises dans un bassin qui leur est destiné. [19] [29] [37]

L'utilisation des sangsues en elle-même ne concerne pas uniquement le milieu hospitalier. En effet, des naturopathes les utilisent fréquemment, notamment en Allemagne et en Suisse où ils peuvent bénéficier d'une formation spécifique avec le Dr Kaehler Schweizer. Les sangsues sont utilisées par ces professionnels pour des affections douloureuses et inflammatoires. En France, l'utilisation des annélides en dehors de l'hôpital est peu répandue. Toutefois, d'après la société Ricarimpex, des naturopathes, des kinésithérapeutes et des médecins spécialisés dans le milieu sportif, viennent s'approvisionner régulièrement. Les particuliers sont également de plus en plus nombreux à pratiquer l'hirudothérapie. Ainsi, la société bordelaise reçoit tous les jours des commandes émanant de particuliers.

La pratique de l'hirudothérapie commence donc à se développer dans notre pays. Les médecins praticiens affirment utiliser les sangsues dans treize indications. Ces dernières sont l'arthrose, les tendinites, les périarthrites, les douleurs musculaires, les hémorroïdes, les varices, les phlébites, les hématomes, les accidents vasculaires cérébraux pris en charge précocement, les acouphènes et otites, les affections du sang comme l'hémochromatose ou l'intoxication aux métaux lourds par exemple, l'hypertension et enfin l'hépatomégalie non alcoolique ni cancérigène.

De ce fait, nous allons décrire l'utilisation des sangsues dans le traitement de certaines pathologies citées ci-dessus.

2.1.2. Atteintes veineuses et artérielles

Les problèmes circulatoires, tant au niveau veineux qu'artériel, représentent une des indications majeures dans l'utilisation des sangsues.

2.1.2.1. Les varices et les phlébites

2.1.2.1.1. *Présentation de la maladie*

Parmi les atteintes veineuses et artérielles, il y a les varices et les phlébites superficielles. Une varice est une dilatation anormale et permanente d'une veine de la jambe ou de la cuisse. Ce phénomène se produit à cause d'un mauvais fonctionnement des valvules veineuses. Ces dernières

ont normalement un rôle d'anti-reflux c'est-à-dire qu'elles empêchent le sang veineux de revenir en arrière. Lorsqu'elles n'assurent pas complètement leur fonction, le sang a tendance à remonter et à s'accumuler dans les vaisseaux. C'est ainsi que la varice se forme. Cela peut entraîner un gonflement de la jambe, une induration, une hyperpigmentation du tiers inférieur de la jambe et un ulcère autour de la malléole. Toutefois, la sangsue ne peut rétablir les fonctions des valvules défectueuses, ni rendre un calibre normal à une veine dilatée. Néanmoins, elle est capable d'atténuer les symptômes voir de les faire disparaître et d'améliorer la circulation veineuse. La phlébite, en revanche, correspond à l'obstruction d'une veine par un caillot sanguin.

2.1.2.1.2. Deux études démontrant leur efficacité

Une étude approuvée par le Human Experimentation Committee of Tel-Aviv Sourasky Medical Center et le ministère de la santé a été menée en 1996 sur quarante patients. On leur appliquait tous les mois sept à douze sangsues chacun. Ceci a été renouvelé une à vingt-cinq fois selon les patients. Tous reçurent deux grammes de tétracyclines pendant deux jours afin d'éviter toute infection. Vingt-et-un patients ont déclaré que la douleur avait diminué et qu'ils avaient perdu la sensation de jambes lourdes. Vingt-huit patients ont affirmé que leur mobilité était devenue plus importante et qu'ainsi, ils pouvaient parcourir de plus grandes distances. Les effets qui viennent d'être cités sont subjectifs c'est-à-dire que rien ne le prouve, c'est uniquement le ressenti des patients. Toutefois, des effets objectifs ont pu être observés. Ainsi, l'amélioration de la circulation veineuse au niveau de la peau a été observée chez seize patients accompagnée d'une amélioration de la couleur de la peau, passée du violet au rouge clair. Les ulcères ont été définitivement guéris pour sept patients et il y a eu une diminution du gonflement des jambes de un à deux centimètres pour cinq patients. Tous les patients de cette étude sont d'accord pour dire que les effets de l'hirudothérapie sont immédiats et qu'ils durent en moyenne trois semaines. La majorité d'entre eux affirment également que les sangsues sont plus bénéfiques que les traitements classiques à base de substances vasodilatatrices. Grâce à l'antibioprophylaxie, aucun d'entre eux n'a eu de fièvre ni d'infection au niveau des morsures. Aucune transfusion n'aura été nécessaire.

L'étude « *Leech therapy for complicated varicose veins* », publiée dans le journal « *The Indian journal of medicinal research* » en 1998, a été réalisée sur vingt patients souffrant de varices. Les sangsues étaient placées au niveau de l'ulcère variqueux. À la fin du traitement, et chez tous les patients, on a pu observer une disparition des ulcères. Dans 95% des cas, l'œdème avait régressé et pour 75% des patients il y avait une diminution de l'hyperpigmentation. [15] [42]

2.1.2.1.3. *Lieu de pose des sangsues*

Les premières sangsues sont toujours appliquées au niveau du sacrum afin de désengorger le bassin et d'y faciliter le retour veineux. La pose des sangsues à cet endroit précis constitue la première séance de traitement. La deuxième séance se passe huit à vingt jours après. En ce qui concerne les varices, durant cette deuxième séance, plusieurs sangsues sont appliquées dans la région où elles sont situées. La pose se fait toujours de façon centrifuge c'est-à-dire qu'il faut commencer par la cuisse puis le mollet et enfin le pied si nécessaire. En revanche, pour les phlébites, une sangsue peut être posée directement sur la veine présentant le caillot. La sangsue va ainsi éliminer la thrombose et améliorer la circulation veineuse qui était altérée. [24]

2.1.2.2. *Les hémorroïdes*

Les hémorroïdes font aussi partie des pathologies traitées par les sangsues. Ces dernières ont pour rôle d'éliminer la thrombose responsable de la douleur. En effet, le caillot sanguin gêne la circulation veineuse et met sous tension les vaisseaux sanguins. C'est pourquoi, une sangsue sera posée directement sur la thrombose. Lorsqu'elle tombe, le saignement qui suit permet de décongestionner le petit bassin. Une hygiène rigoureuse est indispensable à la suite de ce traitement. Ainsi, il est conseillé de nettoyer les plaies le matin et le soir ainsi qu'après chaque selle. [24]

2.1.3. Atteinte de l'appareil locomoteur – L'arthrose

2.1.3.1. *Présentation de la maladie*

L'arthrose est une des maladies rhumatismales les plus fréquentes en France et partout dans le monde. Cette maladie concerne neuf millions de français. L'arthrose se manifeste par une détérioration anormale du cartilage articulaire. Cela provoque des douleurs chroniques accompagnées de raideurs et de gonflements pouvant induire une incapacité à la mobilité du membre concerné. La qualité de vie des patients est alors altérée. Cette pathologie est classiquement traitée par des analgésiques et/ou des anti-inflammatoires mais l'utilisation des sangsues dans l'arthrose commence à se développer et ce de façon importante notamment pour l'arthrose du genou.

Le mécanisme d'action qu'exerce la sangsue dans l'arthrose est encore inconnue. En revanche, nous savons que plusieurs facteurs sont impliqués. Ainsi, les saignements qui font suite à la pose permettent d'avoir une action décongestionnante au niveau de l'articulation. La hyaluronidase

présente dans la salive de la sangsue a également une propriété décongestionnante. Cette propriété permet de diminuer les tensions douloureuses. Toutefois, l'amélioration des symptômes n'est pas immédiate. Un délai d'une semaine semble nécessaire pour préjuger de l'efficacité de la thérapie par les sangsues. Ce n'est qu'un traitement symptomatique, ce qui signifie qu'il faudra de nouveau avoir recours aux sangsues lorsque les symptômes réapparaîtront.

Outre l'arthrose, les sangsues sont également efficaces pour les tendinites qui se manifestent par une inflammation douloureuse des tendons. Dans les deux cas, arthrose et tendinite, il faut appliquer quelques sangsues au niveau de la région douloureuse. Cela peut être l'épaule, le genou, le pouce, le coude, la cheville... Concernant l'arthrose de la hanche, les résultats sont médiocres car l'articulation est profonde et donc difficile à atteindre contrairement aux autres localisations. En revanche, le genou représente l'articulation la plus facile à traiter. De ce fait, c'est celle qui est la plus étudiée et qui obtient de très bons résultats. Ainsi, nous allons voir quelques études qui font avancer l'utilisation des sangsues dans le traitement symptomatique de la gonarthrose²⁵. [29]

2.1.3.2. L'étude pilote dans le traitement de la gonarthrose

Une première étude, « *Effect of leeches therapy in painful osteoarthritis of the knee : a pilot study* », publiée dans « *The annals of rheumatic diseases* », a été réalisée en 2001 par le Dr Michalsen et le Pr Dobos afin de vérifier l'efficacité de l'hirudothérapie dans les cas de gonarthrose. C'est une étude qui s'est faite sur trois mois avec seize patients souffrant de gonarthrose pour la première fois et présentant des douleurs depuis plus de six mois. Cette étude n'était pas randomisée²⁶. En outre, ne pouvaient y participer les patients sous anticoagulants, ceux ayant de l'arthrose au niveau d'une autre articulation ou ceux encore ayant bénéficié d'une infiltration de glucocorticoïdes dans les trois mois précédents l'étude.

Sur les seize patients, dix ont accepté la pose des sangsues et ont constitué le groupe 1 tandis que les six autres ont bénéficié d'une thérapie plus conventionnelle et ont formé le groupe 2. La moyenne d'âge était de 69 ans pour le premier groupe et de 68 ans pour le deuxième groupe. Durant quatorze jours, les seize patients furent hospitalisés afin de participer à un programme d'éducation thérapeutique. Celui-ci était composé de conseils diététiques, de techniques de relaxation ou encore d'une thérapie physique. Durant ce séjour, les dix patients constituant le groupe 1 se sont vus poser quatre sangsues sur le genou atteint, pendant 80 minutes, de la façon suivante :

²⁵ Arthrose au niveau du genou

²⁶ La randomisation est un processus de répartition au hasard

Figure 28 : Visualisation de l'application des sangsues en cas de gonarthrose (ici avec 6 sangsues) [45]



Le but de l'étude était d'observer si les sangsues étaient capables d'atténuer la douleur liée à l'arthrose. Pour cela, les seize patients devaient évaluer leur douleur sur une échelle de 0 à 10. Cette évaluation débuta trois jours avant le début de l'étude et se poursuivit vingt-huit jours après la pose des sangsues. Un graphique récapitulatif a alors été élaboré et a permis de comparer les deux groupes.

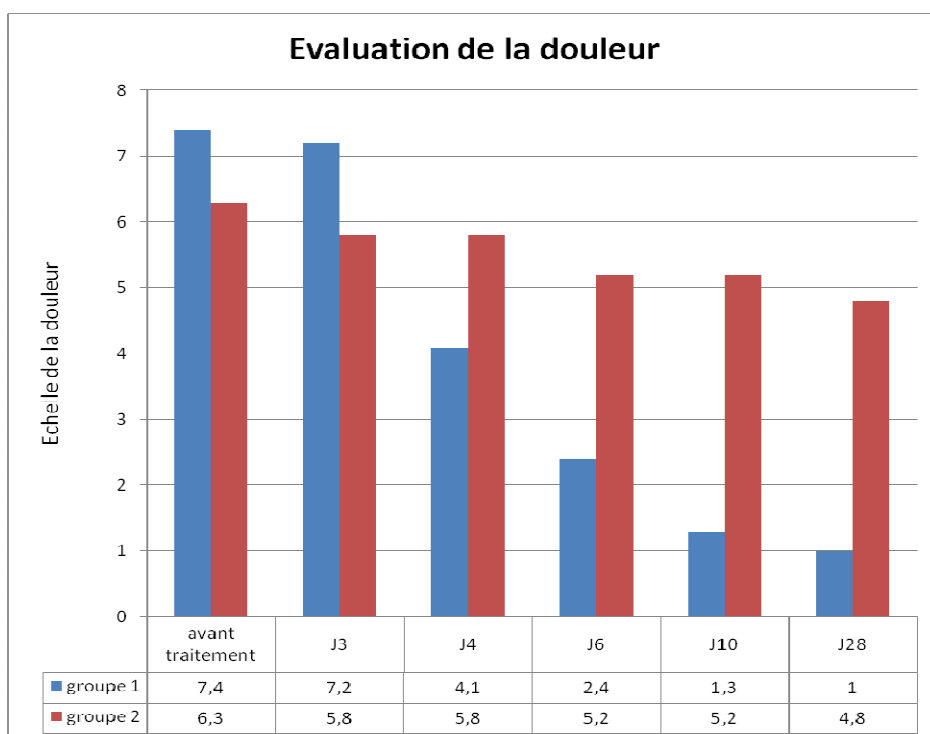


Figure 29 : Evaluation de la douleur sur une échelle de 0 à 10 dans l'étude "Effect of leeches therapy in painful osteoarthritis of the knee : a pilot study"

À la lecture de ce graphique nous pouvons constater que la douleur a significativement diminué trois jours après le début du traitement dans le groupe des patients bénéficiant des sangsues et quatre semaines plus tard, les effets bénéfiques étaient encore présents. Dans le groupe des six patients, une diminution de la douleur est également observée mais avec un degré moindre. Ceci est d'autant plus impressionnant que le niveau de douleur avant le traitement était supérieur dans le groupe des dix patients. La diminution de la sensation de douleur est réellement significative malgré le fait que c'était une étude non randomisée et à petite échelle. Ce qui était également dommage c'était le fait que

l'étude portait uniquement sur la douleur et non sur l'évaluation de l'amélioration fonctionnelle de l'articulation. Ainsi, nous ne savons pas si les sangsues ont permis de restaurer la mobilité des patients. [32]

2.1.3.3. L'étude « Effectiveness of leech therapy in osteoarthritis of the knee »

Une autre étude, « *Effectiveness of leech therapy in osteoarthritis of the knee* » décrite dans « *The annals of internal medicine* », a été réalisée en 2003 par les mêmes chercheurs allemands que l'étude précédente. Celle-ci a été élaborée avec cinquante-et-un patients. C'était une étude comparative avec la molécule de diclofenac qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien. Deux groupes de patients ont été formés. Le premier comprenait vingt-quatre patients bénéficiant d'une séance d'hirudothérapie avec quatre à six sangsues. Le deuxième groupe, en revanche, était constitué de vingt-sept patients et devait appliquer pendant vingt-huit jours une crème à base de diclofenac. Le résultat était le suivant : un seul traitement avec quatre sangsues était plus efficace qu'un mois d'application journalière d'un topique à base de diclofenac. [25] [41]

2.1.3.4. L'étude « Assessment of leech therapy for knee osteoarthritis »

Une troisième étude, « *Assessment of leech therapy for knee osteoarthritis* », a été publiée dans « *Acta orthopaedica* » en 2008. C'est une étude randomisée et en double aveugle qui a été élaborée par deux autres chercheurs allemands : Andereya et Schneider. Ici, cent treize patients étaient concernés. C'était une étude visant à comparer une véritable sangsue avec une sangsue artificielle ne sécrétant pas de salive. La comparaison s'est faite grâce aux données de consommation d'antidouleurs des patients. Il a ainsi été constaté que la diminution de la douleur à court terme a été semblable dans les deux groupes. En revanche, à long terme, seul le groupe de patients ayant bénéficié des véritables sangsues ne présentait toujours aucune douleur. Nous pouvons donc expliquer la similarité des effets à court terme par un effet placebo. Le groupe de patients avec les véritables sangsues était subdivisé en deux sous-groupes. Le premier bénéficiait que d'une seule séance d'hirudothérapie contre deux espacées de quatre semaines dans le deuxième sous-groupe. L'efficacité du traitement par les sangsues était accrue concernant le sous-groupe de patients bénéficiant de deux cures d'hirudothérapie. Ainsi, la douleur ressentie était beaucoup moins

importante et la mobilité du genou améliorée, ce qui favorisait la pratique d'activités dans la journée.
[1] [16]

2.1.3.5. Deux rapports datant de 2008 et de 2010

En 2008, un rapport a été publié par le Dr Michalsen et par le Pr Dobos. Il mentionnait les résultats d'un suivi de quatre cents patients ayant utilisé l'hirudothérapie pour l'arthrose du genou. Ainsi, 80% des patients ayant eu recours aux sangsues ont senti leur douleur décroître pendant un à neuf mois après un ou deux traitements par quatre ou six sangsues. Ces patients ont également vu la mobilité de leur genou augmenter. Ce sont les premiers résultats, avec ceux de l'étude précédente, qui mentionnent l'amélioration de la mobilité de l'articulation. [25]

En 2010, une étude sur quarante patients a été menée afin de vérifier l'impact des sangsues sur la douleur concernant la gonarthrose ainsi que sur le seuil de sensibilité de cette articulation. [38]

Un tableau récapitulatif des différentes études décrites précédemment se trouve en annexe 5.

Les différentes études mentionnées précédemment ont permis de développer l'hirudothérapie dans le traitement symptomatique de la gonarthrose. On peut par ailleurs certainement déplorer la timidité de l'hirudothérapie en France face à l'engouement qu'elle suscite chez nos voisins de l'Est, d'autant plus lorsque l'on connaît les conséquences d'une telle pathologie qui concerne nombre de patients. Les sangsues sont également utilisées pour d'autres pathologies que nous allons envisager mais qui ne font pas encore l'objet d'étude approfondie.

2.1.4. Atteintes de l'encéphale

Les sangsues peuvent être utilisées chez des patients atteints de migraines. Pour cela, elles sont placées le plus souvent derrière les oreilles mais aussi sur la nuque au niveau de la « bosse de bison ». Cette dernière localisation permet une première approche pour les patients novices. En effet, le fait de ne pas les voir permet d'atténuer l'appréhension envers les sangsues. Généralement, trois ou quatre sangsues sont utilisées.

L'hirudothérapie présente de bons résultats pour les maladies de l'œil dû à un défaut d'irrigation, comme la rétinopathie diabétique ou la thrombose d'un vaisseau irrigant l'œil. Pour ces maladies, deux sangsues sont appliquées sur les tempes, de chaque côté, le plus près possible de la racine des cheveux afin que les cicatrices se voient le moins possible. Les sangsues peuvent tout

d'abord être mises derrière l'oreille notamment chez les patients soucieux de les voir. À la séance suivante, le patient accepte le plus souvent la pose au niveau des tempes. Cette pratique ne peut se faire que par des professionnels de santé. Le visage est une localisation sensible et afin d'éviter tout accident il est préférable que l'utilisation des sangsues soit encadrée.

Les sangsues sont parfois utilisées dans les maladies de l'oreille mais ceci se fait plus par tradition que par efficacité. Par exemple, pour les otites, la sangsue a perdu de l'intérêt face à la découverte des antibiotiques. Concernant les acouphènes²⁷, les résultats avec les sangsues ne sont pas meilleurs que ceux avec des traitements classiques. Cependant, une étude russe « *Use of the medicinal leech in the treatment of ear diseases* » a été menée en 1992, montrant l'intérêt de l'hirudothérapie dans le traitement des otites et des acouphènes. [24] [43]

2.1.5. Autres utilisations

Les abcès et les furoncles peuvent être soignés par des sangsues. Elles sont appliquées à la base du furoncle et le vide de l'infection en quelques minutes. De plus, les sangsues vont également avoir un rôle de prévention de récurrence. Habituellement, le furoncle doit être traité par un acte chirurgical sous anesthésie générale. Il semblerait que les sangsues soient assez efficaces et permettent ainsi d'éviter une hospitalisation. Les sangsues ont aussi montré leur efficacité dans l'atténuation des douleurs post-zostériennes.

Les résultats de l'hirudothérapie dans les douleurs prémenstruelles sont excellents. Il en est de même pour les douleurs présentes au premier jour des règles. Pour les femmes concernées, les douleurs sont intenses et sont souvent accompagnées de nausées et de vomissements. Ces symptômes disparaissent dès le deuxième jour. Le Dr Kaehler Schweizer préconise un traitement par les sangsues accompagnées de magnésium, d'huile d'onagre et éventuellement d'un antispasmodique léger. Selon elle, ce traitement fait des miracles. Les sangsues sont généralement placées au niveau du sacrum. Concernant les douleurs prémenstruelles, un traitement deux à trois fois par an suffirait pour les faire disparaître.

Lorsque l'on connaît les propriétés de la sangsue, il est aisé de comprendre qu'elle est capable de résorber des hématomes, même les plus volumineux. Il en est de même pour les entorses. La sangsue atténue à la fois la douleur et l'inflammation. [24]

²⁷ Sensation de bourdonnements ou de sifflements en l'absence de bruit extérieur

Nous venons d'exposer les principales pathologies que la sangsue, de par son application, est capable de soulager. Néanmoins cette dernière est également présente au sein de l'officine, même si la majorité des patients, l'ignorent. Il est toutefois vrai qu'elle ne se retrouve que dans des spécialités sous la forme d'extrait ou sous la forme synthétique.

2.2. Présence de l'extrait de sangsue à l'officine

L'hirudine présente dans les médicaments a deux origines possibles. C'est une molécule qui peut être extraite de la salive de la sangsue ou alors elle peut être produite par génie génétique. Il faut savoir que l'extraction d'hirudine ne se fait pratiquement plus. Elle est cependant toujours d'actualité concernant la fabrication de la spécialité HIRUCREME®. [19]

2.2.1. La spécialité HIRUCREME®

2.2.1.1. Présentation

La spécialité HIRUCREME® est une crème blanche composée d'extrait de *Hirudo medicinalis*. De ce fait, elle a des propriétés anticoagulantes, anti-inflammatoires et antiexsudatives. C'est une crème qui est présentée sous deux conditionnements. Il existe un tube de trente grammes et un tube de cents grammes. Concernant le tube de trente grammes, sa composition est de 150 UAT. Le tube de cents grammes, en revanche, contient 500 UAT. Les excipients contenus dans la crème sont les suivants : lanoline, glycérol, stéarate de glycérol, stéarate d'éthylène glycol autoémulsionnable, laurylsulfate de sodium, diméticone, salicylate de sodium, parfum de lavande et eau purifiée. La crème est composée également de trois conservateurs que sont le parahydroxybenzoate de méthyle, de propyle et d'éthyle. On parle plus communément de parabènes. [18]



Figure 30 : Deux tubes d'HIRUCRÈME®

2.2.1.2. Les indications

La spécialité HIRUCREME[®] bénéficie de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour trois indications.

La première indication est « les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veineuse chronique et de ses complications inflammatoires ». L'insuffisance veineuse se caractérise par un retour veineux défaillant alors même que les vaisseaux sont normaux. Les manifestations fonctionnelles sont la sensation de jambes lourdes, les paresthésies²⁸, les crampes ainsi que les œdèmes. Ces derniers sont caractéristiques. Ils sont blancs, mous et prennent le godet. Les personnes atteintes d'insuffisance veineuse chronique représentent 11 à 24% de la population. Cette pathologie est devenue un problème de santé public dans les pays industrialisés. Les facteurs de risques sont l'âge, le mode de vie, les antécédents familiaux, le poids et la position verticale prolongée. Le traitement de première intention de l'insuffisance veineuse est le port de bas de contention. Néanmoins, ils peuvent être associés à HIRUCREME[®].

La deuxième indication est « les manifestations veineuses inflammatoires aiguës ». Cela correspond aux phlébites superficielles, aux incidents de perfusion, aux ulcères, ainsi qu'aux lésions cutanées et sous-cutanées d'ordre général. Ces symptômes sont présents chez des personnes atteintes d'insuffisance veineuse chronique compliquée et prolongée.

La troisième indication est « le traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, en particulier dans la crise hémorroïdaire ». Les veines hémorroïdaires appartiennent à l'anatomie normale de l'homme. Il y a des hémorroïdes internes et des hémorroïdes externes. L'atteinte de ces dernières fait davantage souffrir. C'est l'inflammation et la dilatation excessive des veines hémorroïdaires qui sont à l'origine des crises douloureuses.

La crème est à appliquer deux à trois fois par jour sur la région cutanée à traiter. Il faut la faire pénétrer, jusqu'à disparition de celle-ci, par un massage léger. Lorsque ce sont des hémorroïdes à traiter, il faut une application matin et soir accompagnée d'un massage léger et de l'introduction d'une petite quantité de crème dans le canal anal. Le traitement par HIRUCREME[®] est à visé symptomatique plutôt que curatif. [4] [18] [55]

²⁸ Sensation de fourmillement et d'engourdissement d'un membre

2.2.1.3. Les effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent est l'allergie locale, au niveau de la zone d'application. La spécialité HIRUCREME® peut aussi provoquer une allergie générale mais cette manifestation reste heureusement rare. Les effets indésirables sont générés soit par le principe actif soit par les excipients. [18]

2.2.1.4. Contre-indication, mise en garde et précautions d'emploi

La seule contre-indication à la spécialité HIRUCREME® est l'hypersensibilité à l'un des constituants, que ce soit le principe actif ou l'un des excipients.

Les parabènes, utilisés comme conservateurs, appartiennent à la liste des excipients à effet notoire et sont sources de réactions allergiques. Ainsi, ils peuvent être responsables d'irritation de la peau et plus exceptionnellement d'urticaire et de difficulté respiratoire de type bronchospasme. Outre les parabènes, la lanoline peut également être source d'eczéma de contact. Elle est extraite de la graisse de laine de mouton et appartient aussi à la liste des excipients à effet notoire. Cette liste est disponible sur le site internet de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) : <http://ansm.sante.fr/>.

La crème ne doit pas être appliquée directement sur une plaie, une ulcération ou un eczéma préexistant. Concernant les hémorroïdes, HIRUCREME® ne remplace pas le traitement spécifique de la maladie. Cette spécialité est seulement utilisée en tant que traitement symptomatique c'est-à-dire qu'elle va soulager la douleur, réduire l'inflammation mais n'éradiquera pas les hémorroïdes. Le traitement doit être de courte durée pour cette pathologie car dans la majorité des cas l'amélioration des symptômes survient rapidement et naturellement. En revanche, si les symptômes persistent, une visite chez un proctologue s'impose. C'est alors qu'un traitement spécifique sera mis en place. Celui-ci consiste à ligaturer ou à scléroser les vaisseaux atteints. Cela va renforcer le soutien des hémorroïdes internes en créant une zone cicatricielle à leur sommet. Toutefois, les crises hémorroïdaires sont susceptibles de revenir. Concernant les cas les plus graves, une hémorroïdectomie est nécessaire. Les veines hémorroïdaires sont alors définitivement détruites. C'est uniquement dans ce cas précis que le patient sera guéri de ces crises. [2] [4] [18]

2.2.1.5. Conditions d'utilisation

HIRUCREME[®] doit être conservée entre +2°C et +8°C. Toutefois, après l'ouverture, la crème peut être conservée à des températures supérieures mais ne dépassant pas 25°C. Après six semaines d'ouverture, elle doit être jetée.

HIRUCREME[®] est un médicament qui n'est pas remboursé par la sécurité sociale. De ce fait, le prix de vente varie en fonction des officines. [18]

2.2.2. Les souches homéopathiques *Hirudo medicinalis* et *Sanguisuga officinalis*

La sangsue a été utilisée en tant que remède homéopathique il y a quelques années encore. Pendant de nombreuses années, deux souches ont été produites par les laboratoires DOLISOS et BOIRON. Ainsi, il y avait la souche *Hirudo Medicinalis* et la souche *Sanguisuga Officinalis*.

Ces deux souches étaient majoritairement utilisées pour des saignements qui pouvaient survenir de n'importe quel orifice. La souche *Hirudo Medicinalis* possédait des indications supplémentaires telles que l'alternance entre un état de bien-être et de dépression, des céphalées, un dysfonctionnement du système gastro-intestinal, des menstruations irrégulières ou des sensations de brûlure au niveau des yeux et de la bouche. La teinture mère était préparée à partir de la sangsue entière. Les dilutions allaient de 12 CH à 30 CH. Elles ne pouvaient être inférieures à 7 CH car en-deçà de celle-ci il y avait une inversion d'activité. Le risque que le patient développe une hémorragie était réel.

Le terme *Hirudo* provient de la dénomination grecque de la sangsue tandis que *Sanguisuga* est d'origine latine. En pratique, ce qui les différençait, c'étaient leurs procédés de fabrication. L'existence de ces deux souches était à l'origine de nombreuses confusions, à la fois pour les patients et les praticiens. C'est pourquoi, la préparation des souches homéopathiques d'origine animale a été standardisée. De ce fait, les laboratoires homéopathiques français ne commercialisaient plus qu'une seule souche les années précédant l'arrêt de sa fabrication définitive. [6] [53]

2.2.3. La gamme de cosmétologie Biorica

Le laboratoire Biorica se situait à Eysines tout comme le siège de la société Ricarimpex. C'était un laboratoire consacré à la recherche et à la production pharmaceutique et cosmétique de produits à base de sangsues. La fabrication de ces produits se faisait à partir d'extraits de sangsues. Ainsi quatre gammes furent créées.

Tout d'abord, il y avait une gamme balnéothérapie avec des galets effervescents à mettre dans son bain qui procuraient soit un soin tonifiant soit un soin relaxant antistress.

Ensuite, il y avait une gamme anti-âge avec différents sérums pour le visage, le contour des yeux, le contour des lèvres, le décolleté, les mains, l'anti-rougeur et l'anti-tache cutanée.

La troisième gamme était une gamme soin. Elle comprenait un soin nourrissant contour des yeux, un soin réparateur contour des yeux, un soin intensif régénérant et un soin nourrissant revitalisant.

La dernière gamme était une gamme pour le corps sous la forme de soins. Ainsi, elle comportait un soin réparateur des mains abîmées et un soin bien-être des jambes sous la forme de spray ou de crème.

Le laboratoire Biorica avait ouvert un centre de soin qui proposait des séances de massages relaxants, des soins du visage et du corps, de la balnéorelaxation ou encore des drainages avec des produits de leur gamme. Néanmoins, le laboratoire Biorica s'est retrouvé en liquidation judiciaire en 2009 et a dû fermer ses portes. [6] [52] [53]



Figure 31 : Gamme anti-âge Biorica [6]

3. Présence de la sangsue en médecine hospitalière

La sangsue réinvestit les services hospitaliers dans les années 80 avec le développement de la chirurgie réparatrice. Les indications reconnues scientifiquement sont la congestion veineuse en cas de chirurgie réparatrice et reconstructive, de réimplantation d'organe ou de greffe de peau et dans les situations d'évacuation d'hématomes. La sangsue est aussi présente en milieu hospitalier, sous forme synthétique, dans certains médicaments. En effet, l'hirudine, substance active majeure contenue dans la salive, a pu être synthétisée et ainsi être à l'origine de la fabrication de trois médicaments. Ces derniers sont le REFLUDAN[®], le REVASC[®] et l'ANGIOX[®].

3.1. Utilisation de la sangsue dans la revascularisation

En microchirurgie, la sangsue est utilisée dans un but bien précis : rétablir la circulation veineuse des tissus après réimplantation. Toutefois, il faut absolument que le diagnostic d'une réelle congestion veineuse soit posé avant que les sangsues soient utilisées. Si le trouble circulatoire est artériel, la sangsue ne sera d'aucune utilité. Afin de déterminer si le problème est veineux ou artériel, on se réfère à certains critères. Ainsi, si la peau est cyanosée, que le saignement est rapide et foncé après une simple piqûre et que le patient a des antécédents de pathologies veineuses connues, le problème est d'ordre veineux. Lors d'une insuffisance artérielle, le patient est pâle et en hypothermie et il y a absence de saignement lors d'une piqûre.

Le rôle de la sangsue dans la revascularisation est d'absorber le sang accumulé au niveau de la greffe suite à un mauvais retour veineux et de permettre le rétablissement de la vascularisation altérée. Pour cela, grâce au phénomène de succion, la sangsue stimule l'irrigation des cellules menacées de nécrose. De plus, la sangsue exerce le drainage du surplus de sang, ce qui permet de favoriser la néovascularisation. La sangsue permet donc de décongestionner les hématomes et ainsi de désengorger le greffon. La pression sanguine est alors diminuée, ce qui favorise l'apport en sang oxygéné. Ainsi, la cicatrisation est favorisée et le rejet de la greffe est écarté. Pour cela, il est nécessaire de poser une à deux sangsues pendant quatre à cinq jours mais cela est variable d'une procédure à l'autre. La sangsue ne se contente pas d'absorber le sang, elle rejette également un peu de sa salive riche en substances actives. [27] [29]

3.1.1. Une enquête concernant l'utilisation des sangsues en milieu hospitalier

L'enquête « *Hirudo Medicinalis and the plastic surgeon* » a été réalisée en novembre 2002 au Royaume-Uni ainsi que dans la République d'Irlande. Elle a été relatée dans la revue « The British Association of Plastic Surgeons » en 2004. Cette enquête concernait soixante-deux unités de chirurgie plastique qui ont été contactées afin de répondre aux questions ci-dessous. Cinquante unités ont accepté de répondre à ces questions, ce qui correspond à 81% des unités. [56]

1) La sangsue est-elle utilisée dans leur service en post-opératoire ?

Quarante unités de chirurgie plastique ont eu recours à l'hirudothérapie dans les cinq années précédant l'enquête. L'ensemble des réponses sera donc basé sur un total de quarante unités participantes.

2) Combien de fois par an est-elle utilisée ?

Quinze unités utilisent les sangsues une à cinq fois par an, dix unités les utilisent six à dix fois par an, douze unités les utilisent onze à quinze fois par an et trois unités plus de seize fois par an.

3) Une antibioprophylaxie est-elle prescrite ?

Trente-sept services pratiquent une antibioprophylaxie mais aucune précision n'a été apportée quant à la manière de la pratiquer.

4) Y a-t-il une désinfection du site avant la pose des sangsues ?

Treize unités utilisent de l'eau stérile pour désinfecter la peau, douze unités utilisent du sérum physiologique, trois unités utilisent de l'alcool, une unité utilise du sérum physiologique chaud et une autre utilise de l'eau chaude. Il est important de noter que les dix autres unités ne procèdent à aucune désinfection du site d'application des sangsues.

5) À quelle fréquence les sangsues sont-elles surveillées pendant le traitement ?

À propos de la question 5, onze unités prétendent qu'une infirmière de leur service reste auprès du patient durant toute la durée du traitement tandis que les vingt-neuf restantes assurent un passage infirmier toutes les cinq à dix minutes.

6) Des informations sont-elles données aux patients ?

Vingt-et-une unités affirment apporter des informations aux patients.

7) Est-ce que des patients ont refusés l'hirudothérapie ?

Quatre services ont signalé le refus de patients face à l'usage de l'hirudothérapie.

8) Des protocoles d'usage de la sangsue ont-ils été élaborés ?

Trente-cinq services ont établi des protocoles quant à la pratique de la thérapie par les sangsues.

Nous pouvons retrouver les résultats de l'enquête dans le graphique ci-dessous :

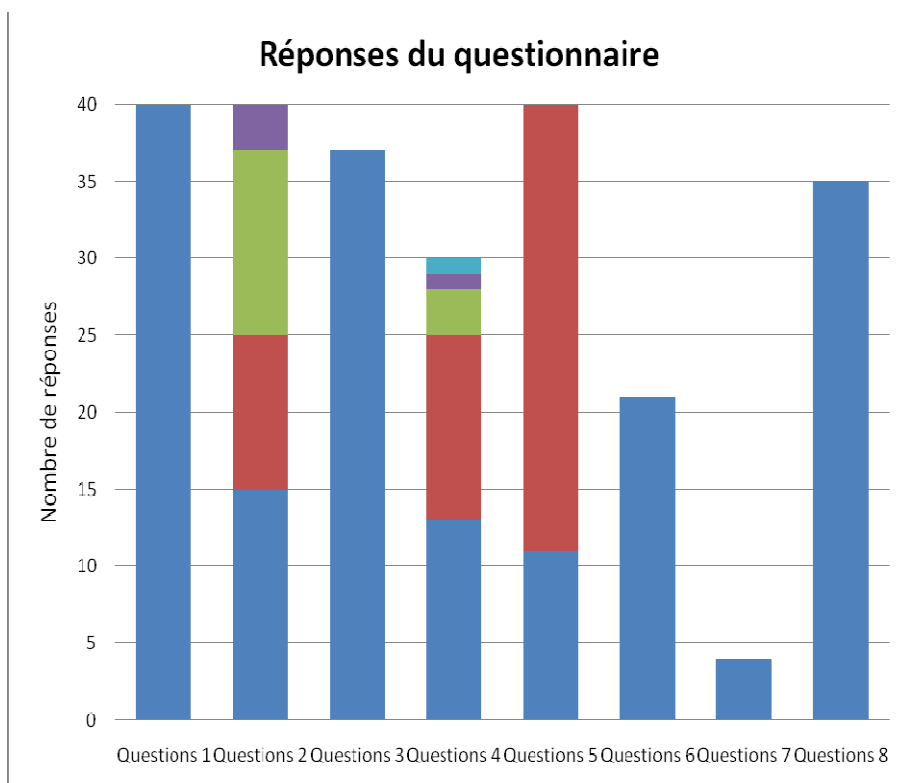


Figure 32 : Les réponses de l'enquête "Hirudo Medicinalis and the plastic surgeon"

La principale indication de l'utilisation des sangsues en milieu hospitalier est l'insuffisance veineuse lors d'une transplantation de doigt, d'oreille ou de lambeau de peau. Au C.H.U. de LIMOGES, les sangsues sont utilisées dans la réimplantation de doigts et de lambeau de peau ainsi que pour la reconstruction de langue en cas de cancer de la sphère ORL.

3.1.2. L'étude « *Use of the medicinal leech for salvage of venous congested microvascular free flaps of the head and neck* »

L'étude « *Use of the medicinal leech for salvage of venous congested microvascular free flaps of the head and neck* » parue en 2012 dans l'« American Journal of Otolaryngology » regroupe six patients dont l'histoire remonte entre janvier 2002 et décembre 2008. Ces six patients étaient représentés par deux femmes et quatre hommes dont la moyenne d'âge était de 66 ans (13-78 ans).

Le patient numéro 1 avait subi une morsure de chien au visage et plus particulièrement au niveau de la partie médiane de la joue ainsi qu'une partie de la lèvre supérieure. La peau arrachée a pu être réimplantée.

Le patient numéro 2 présentait des cellules cancéreuses au niveau de la partie droite du front accompagnée de la paupière droite. Ce patient a alors subi une excision de cet ensemble avec une partie de l'os frontal. Une reconstruction a alors été réalisée à partir d'un morceau de peau prélevé au niveau de son avant-bras.

Le patient numéro 3, quant à lui, avait des cellules cancéreuses récurrentes à la lèvre inférieure. Celle-ci a été retirée pour la remplacer, comme pour le patient numéro 2, par de la peau de son avant-bras.

Le patient numéro 4 présentait des cellules cancéreuses au niveau de la langue. Il a alors subi une glossectomie partielle dont la reconstruction s'est faite à partir d'un prélèvement de l'avant-bras.

Le patient numéro 5 avait des cellules cancéreuses récurrentes au niveau de sa lèvre inférieure droite ainsi que la partie du visage qui entoure la commissure droite des lèvres. Ce patient a alors subi

une excision de la lèvre et de la partie du visage touchée, accompagnée d'une mandilectomie partielle. La reconstruction s'est faite à l'aide d'un lambeau parascapulaire²⁹ musculocutané.

Le patient numéro 6 souffrait de cellules cancéreuses récurrentes situées au niveau de la tempe gauche. Une excision a alors été réalisée et la reconstruction s'est faite à partir de la peau de la face antérolatérale de sa cuisse.

Les sangsues ont été appliquées sur les lambeaux après reconstruction, mais uniquement lorsque ces derniers présentaient un début de congestion veineuse. Ainsi, trois patients ont commencé l'hirudothérapie à J1 après l'opération, deux patients à J2 et le dernier patient à J3. L'hirudothérapie a permis d'obtenir 100% de réussite. Aucun rejet de greffe n'a été signalé.

Le nombre de sangsues utilisées par patient, en moyenne, a été de cinquante-quatre (25-350 sangsues) et ce pendant neuf jours (4-14 jours). Le contrôle de l'hémoglobine se faisait toutes les six heures et une perfusion était débutée dès que le taux était inférieur à 10 g/dl. Malgré ces contrôles relativement fréquents, trois patients ont eu un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl, le taux le plus bas étant 5,4 g/dl. Il faut savoir que tous les patients ont subi plusieurs transfusions, la moyenne étant de 13,5 (4-29 poches de transfusions).

Parmi les autres effets néfastes, le patient numéro 6 a présenté une nécrose partielle du tiers supérieur de la cuisse, au niveau du prélèvement qui avait été fait pour sa reconstruction faciale. Le patient numéro 5, quant à lui, a fait deux épisodes syncopaux faisant suite à une chute importante de son taux d'hémoglobine. Les symptômes ont disparu avec la mise en place d'une perfusion. Aucun des six patients n'a eu d'infection par *Aeromonas hydrophila* mais tous ont eu une antibioprophylaxie pendant le traitement par les sangsues. L'étude a montré que les sangsues permettaient de traiter la congestion veineuse de 100% des greffons. Elle aura aussi permis de constater que le fait de contrôler le taux d'hémoglobine toutes les six heures n'était pas suffisant pendant la phase aiguë du traitement. En revanche, les auteurs de l'article mentionnent que cette étude possède quelques points négatifs. En effet, elle est rétrospective et ne concerne que six patients. L'étude a été résumée dans le tableau suivant : [9] [26]

²⁹ Lambeau situé au niveau de l'omoplate

N° PATIENT	AGE	SEXE	PATHOLOGIE	LOCALISATION	LAMBEAU UTILISE
1	13	F	Morsure	Lèvre sup. droite	Peau arrachée
2	64	M	Cancer	Front + paupière droite	Avant-bras
3	66	M	Cancer	Lèvre inf. droite	Avant-bras
4	66	M	Cancer	Langue	Avant-bras
5	74	F	Cancer	Lèvre + joue inf. droite	Scapula
6	78	M	Cancer	Tempe gauche	Cuisse

N° PATIENT	CONGESTION	Hb MINI	TRANSFUSION	DUREE	RESULTAT
1	J 1	5,4 g/dl	29	11 j.	OK
2	J 3	8,9 g/dl	11	14 j.	OK
3	J 2	8,6 g/dl	4	8 j.	OK
4	J 1	7,4 g/dl	16	10 j.	OK
5	J 1	7,1 g/dl	20	14 j.	OK
6	J 2	9,3 g/dl	4	7 j.	nécrose

Tableau 2a et 2b : Résumé de l'étude "Use of the medicinal leech for salvage of venous congested microvascular free flaps of the head and neck"

3.1.3. L'étude « The role of the leech in medical therapeutics »

L'étude « *The role of the leech in medical therapeutics* » a été publiée dans le « Blood Reviews » en 1996. Cela concernait cinquante patients qui venaient de subir une greffe de lambeau de peau, de doigt ou d'oreille.

Une jeune fille de 19 ans faisait partie de cette étude car elle avait subi une greffe d'une partie de son oreille droite suite à un accident de voiture. Les quarante-neuf autres patients, quant à eux,

avaient subi une greffe de peau ou de doigts. Le traitement par les sangsues consistait à en mettre une à deux par jour sur le site de la greffe et ce, pendant quatre à cinq jours ou plus selon si le réseau veineux était rétabli ou non. Les sangsues, pour la réalisation de cette étude, provenaient de la société Ricarimpex.

Les résultats furent excellents pour les patients avec la greffe de lambeau de peau ainsi que pour la patiente avec la greffe d'une partie de son oreille. En revanche, concernant les greffes digitales, les résultats sont moins probants. Néanmoins, aucun résultat chiffré n'a été publié dans cette revue. Aucun des patients n'a eu d'effet indésirable tel que de la fièvre, de l'anémie ou de l'infection. Ceci est sans nul doute dû à l'antibioprophylaxie qui a été administrée pour chaque patient au moment de l'étude. [15]

3.1.4. L'étude « Leech therapy for the salvage of revascularized free tissue transfer with surgically unsalvageable venous obstruction »

L'étude « *Leech therapy for the salvage of revascularized free tissue transfer with surgically unsalvageable venous obstruction* », publiée dans la revue « Oral Oncology Supplement », regroupe seize patients qui ont bénéficié d'un traitement par les sangsues entre janvier 1995 et mars 2004. Les critères d'inclusion étaient une obstruction veineuse suite à une greffe, un bon réseau artériel et enfin une accessibilité des sangsues au site concerné. Elles étaient posées en continu, jusqu'à réparation complète du réseau veineux. En moyenne, chaque patient reçut deux cent soixante-dix sangsues pour sept jours de traitement. Avec un tel nombre de sangsues utilisées, des transfusions furent nécessaires, une vingtaine par patient. Cette étude a montré que les seize lambeaux ont survécu pendant la phase aiguë, ce qui nous donne un résultat de 100%. En revanche, à long terme, seul 88% des greffons ont résisté. [9]

3.1.5. L'étude « Leech therapy in reconstructive maxillofacial surgery »

L'étude « *Leech therapy in reconstructive maxillofacial surgery* » est rétrospective. Elle comprend cent quarante-huit patients qui ont bénéficié de l'hirudothérapie entre les années 2005 et 2010. Tous les patients avaient subi une reconstruction maxillo-faciale et présentaient les symptômes

caractéristiques d'une congestion veineuse. Des sangsues ont donc été utilisées et ont permis d'éliminer les complications post-opératoires. [33]

Un tableau récapitulatif des études décrites précédemment se trouve en annexe 6.

3.2. Complications et contre-indications pour l'usage des sangsues

Les sangsues doivent être utilisées avec précaution car ce sont des animaux dont l'usage peut provoquer des effets néfastes. Les praticiens tout comme les patients doivent toujours s'informer avant d'utiliser les sangsues pour la première fois. Ainsi, nous allons répertorier les différentes complications qui peuvent survenir de même que les cas de contre-indications relatives et absolues.

3.2.1. Complications et surveillance

Les complications faisant suite à la pratique de l'hirudothérapie sont variées et plus ou moins graves. Les principales complications sont le malaise vagal, l'anémie, les manifestations cutanées allergiques et le risque infectieux. Afin d'éviter que ces complications n'apparaissent, une étroite surveillance doit être mise en place pendant le traitement.

3.2.1.1. Le malaise vagal

Beaucoup de patients ressentent une réelle appréhension quant à la pose des sangsues. Cela peut entraîner un malaise vagal accompagné de sueurs, de pâleur, de faiblesse et d'étourdissements. Le rythme cardiaque a alors tendance à diminuer de même que la tension artérielle.

Le Docteur Kaehler-Schweizer a publié dans son livre une recette de tisane qui permettrait de pallier cette manifestation liée à l'anxiété. Cette tisane est composée de 60 grammes de fruits d'aubépine (*Crataegus oxyacantha*), de 10 grammes de fleur de lavande (*Lavandula angustifolia*), de 10 grammes de romarin (*Rosmarinus officinalis*) et de 20 grammes de strobiles de houblon (*Humulus lupulus*). Une cuillère à soupe de ce mélange est suffisante pour une tasse d'eau bouillante. Cinq minutes d'infusion est alors nécessaire. L'aubépine a une action sédative et renforce la contraction du muscle cardiaque. La lavande agit sur l'anxiété et le romarin, quant à lui, a une action antispasmodique et stimulante du système nerveux central en cas d'asthénie. Le houblon est également une plante tonique et présente des essences sédatives. [24] [27]

3.2.1.2. L'anémie

Le risque anémique³⁰ est réel. Il apparaît surtout lorsque l'utilisation est prolongée car la quantité de sang absorbée devient importante. C'est pourquoi il est nécessaire de surveiller le taux d'hémoglobine durant toute la durée du traitement. Si ce taux chute de façon importante, des transfusions sanguines deviennent nécessaires. L'emploi des sangsues chez les personnes atteintes d'anémie sévère est alors prohibé. La sangsue est capable d'absorber dix fois son propre poids soit cinq à dix millilitres de sang. Cette quantité de sang correspond à peu près à 0,7 grammes d'hémoglobine. De ce fait, si une dizaine de sangsues sont appliquées, nous aurons alors une chute de sept grammes d'hémoglobine. Ceci rien que pour le sang absorbée mais il faut se rappeler qu'une certaine quantité de sang continue à s'échapper au niveau de la morsure après que la sangsue se soit décrochée. [24]

3.2.1.3. Les manifestations cutanées

Parmi les complications faisant suite à l'application de sangsues, il y a l'urticaire et plus rarement le choc anaphylactique. Cela ne se manifeste que chez des personnes sensibles et ayant déjà été exposées à ces annélides.

Une des manifestations de l'allergie locale c'est le prurit. Cette réaction survient chez la majorité des patients. Il faut absolument éviter de gratter les petites lésions car il est alors possible que ces dernières s'infectent. C'est l'histamine contenue dans la salive qui est à l'origine de cette réaction.

Sur le plan cutané, le patient peut également souffrir d'un retard de cicatrisation au niveau des morsures. En temps normal, la cicatrisation plutôt rapide, se passe très bien. En effet, après trois semaines, les traces de morsures sont à peine visibles. Ce sont des points légèrement plus blancs que la peau. Néanmoins, si le patient se gratte alors que les plaies ne sont pas cicatrisées, il peut y avoir une inflammation suivie d'une infection et donc d'un retard de cicatrisation. Ainsi, deux à trois mois seront nécessaires pour que la cicatrisation soit complète.

Suite aux morsures il est également possible de remarquer la présence d'hématomes autour de celles-ci. Ils ne représentent aucun signe de gravité et disparaissent rapidement. [24]

³⁰ Anémie lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 13 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme (Valeurs usuelles chez l'homme : 13-17 g/dL et chez la femme : 12-16 g/dL)

3.2.1.4. Le risque infectieux

Le risque infectieux constitue une des complications majeures. Il est provoqué par la bactérie *Aeromonas hydrophila*. La fréquence de cette infection est de 7 à 20%.

Aeromonas hydrophila est un bacille anaérobie Gram négatif. Il appartient à la famille des *Vibrionaceae*. C'est le seul micro-organisme présent dans le tube digestif de la sangsue. C'est cette bactérie qui permet la digestion des hématies comme vu précédemment. Elle n'est habituellement pas pathogène chez l'homme, excepté chez des patients immunodéprimés ou lorsque la sangsue est utilisée sur des tissus en souffrance, ce qui est le cas lorsque la sangsue est utilisée en chirurgie réparatrice.

Le problème est qu'elle peut provoquer une infection de la plaie. Cela peut malheureusement provoquer le rejet de la greffe et même conduire au décès du patient par septicémie. Si le patient est porteur de l'infection, le pourcentage de réussite de la greffe n'est que 31 % contre 83 % sans la présence de la bactérie. [37]

Lorsqu'il y a une infection par *Aeromonas* au niveau cutané, cela se caractérise par une réaction inflammatoire. Ainsi, apparaissent rougeur et œdème. Cette réaction peut se manifester après un à sept jours suivants la pose. Il existe des formes fulminantes qui ont provoqué une destruction des tissus mous avec gangrène. *Aeromonas hydrophila* est le seul germe du tube digestif de la sangsue mais à la surface de sa peau, il y a d'autres bactéries qui sont également susceptibles de déclencher une réaction inflammatoire. Ce sont principalement des bacilles Gram négatif dont le *Pseudomonas* et d'autres germes anaérobies.

Lorsqu'un lot de sangsue est reçu à la pharmacie hospitalière, le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) est contacté. Un prélèvement de l'eau dans laquelle les sangsues baignent est effectué afin de constater une éventuelle contamination bactériologique. Le tissu dans lequel les sangsues ont été transportées est également analysé. De plus, les sangsues sont aussi analysées. Ainsi, chaque sangsue est déposée sur une gélose durant quelques secondes. La gélose utilisée est une gélose Mac Conkey qui permet d'isoler les bacilles Gram négatif apparentés aux *enterobacteriaceae*. Si la sangsue possède ces germes, on note la présence de colonies circulaires translucides après 48 heures à 30°C. Ensuite est effectuée une coloration de Gram à partir d'une colonie prélevée sur la gélose. Cette coloration permet de déterminer si la bactérie est Gram positif ou négatif. Ainsi, concernant *Aeromonas hydrophila*, le résultat observé au microscope optique sera des

petits bâtonnets droits et violets caractéristiques des bacilles à Gram négatif. Ensuite, afin de donner un nom précis à la bactérie, il faut faire une identification à l'aide d'une galerie API NE. Cette dernière contient des réactifs spécifiques qui permettent d'identifier la bactérie recherchée à partir d'une suspension bactérienne réalisée préalablement. [24] [29]

3.2.1.5. Surveillance

Les deux paramètres indispensables à surveiller lors d'un traitement comprenant des sangsues sont la numération formule sanguine (NFS) et la température. En effet, la NFS permet de détecter une éventuelle anémie grâce au taux d'hémoglobine et la température constitue également un signe d'infection qui peut être dû à *Aeromonas hydrophila*. [19]

L'hirudothérapie n'est pas sans conséquence et c'est pourquoi il est possible que son usage soit contre-indiqué dans certaines situations.

3.2.2. Contre-indications relatives

Parmi les contre-indications relatives, nous pouvons relever la prise de médicament antiagrégant plaquettaire. Ces derniers sont principalement l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel. Ils appartiennent aux contre-indications relatives car les saignements engendrés sous la prise de ces médicaments sont moindres que sous anticoagulants.

Les patients présentant une anémie modérée³¹ peuvent se faire poser des sangsues. Pour cela, il faut faire la balance entre les bénéfices et les risques et ainsi diminuer le temps de pose, le nombre de sangsues et espacer les séances. Il serait même souhaitable de traiter l'anémie avant de commencer l'hirudothérapie.

Les personnes ayant déjà eu une réaction allergique locale, seulement au niveau de la morsure, peuvent réutiliser les sangsues accompagnées d'un antihistaminique.

En cas de grossesse et d'allaitement, il est préférable d'attendre la fin de ces deux périodes pour commencer un traitement. [24]

³¹ Lorsque le taux d'hémoglobine est compris entre 8 et 12 ou 13 g/dL

3.2.3. Contre-indications absolues

Des personnes hémophiles ou sous anticoagulants ne peuvent utiliser de sangsues car ces dernières provoqueraient des hémorragies graves et potentiellement létales.

L'anémie sévère³² est également une des contre-indications car les saignements faisant suite à la pose des sangsues peuvent être conséquents et aggraver l'anémie déjà présente chez le patient.

Les patients atteints d'une maladie immunosuppressive ou prenant des médicaments immunosuppresseurs se voient refuser des séances d'hirudothérapie. La raison principale est le fait que le patient, sans défense immunitaire, ne pourra faire face à une éventuelle infection par *Aeromonas hydrophila*.

Si le patient a déjà fait une réaction allergique grave à la salive de sangsue, il devra éviter tout contact ultérieur avec celle-ci. [24]

3.3. Médicaments hospitaliers à base d'hirudines recombinantes

Lorsque l'hirudine est produite par génie génétique, on obtient alors une hirudine recombinante. Il en existe deux types : le HV-1 et le HV-2. Ce qui les différencie, c'est l'enchaînement de deux acides aminés à l'extrémité N-terminale de la chaîne protéique. [19]

3.3.1. Obtention d'hirudines recombinantes

Cent ans après la découverte de l'hirudine, des chercheurs ont réussi à en produire par l'intermédiaire d'une bactérie ou d'une levure. L'hirudine obtenue par ce procédé est appelée hirudine recombinante. De ce fait, il n'est plus nécessaire d'utiliser des sangsues pour acquérir cette protéine.

Afin d'obtenir une hirudine recombinante, il faut tout d'abord isoler un plasmide provenant soit d'une bactérie, soit d'une levure. Un plasmide est une molécule d'ADN, majoritairement circulaire, dans laquelle sera inséré un fragment d'ADN appartenant à la sangsue et codant pour la production de l'hirudine. Le plasmide obtenu, à la suite de cette insertion d'un ADN étranger, est dit recombinant. Celui-ci, nouvellement formé, est alors introduit dans une cellule hôte bactérienne ou fongique selon

³² Lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dL

la nature du plasmide d'origine. Les hôtes les plus utilisés sont *Escherichia coli* pour la bactérie et *Saccharomyces cerevisiae* pour la levure. Ils vont ainsi reproduire le plasmide recombinant qu'ils contiennent et l'exprimer. C'est ainsi que de l'hirudine recombinante est produite.

Escherichia coli est davantage utilisé face à *Saccharomyces cerevisiae*. Néanmoins, le rendement est plus important et plus stable lorsque c'est la levure qui est employée. *Escherichia coli* reste l'hôte de préférence dans la pratique courante du génie génétique.

Trois hirudines recombinantes ont pu être fabriquées ces dernières années. Ainsi ont été obtenues la lépirudine, la désirudine et la bivalirudine.

3.3.2. La lépirudine (REFLUDAN®)

Depuis le 1 avril 2012, le fabricant Bayer ne produit plus le REFLUDAN®. Sa commercialisation par Celgene est donc également arrêtée. Afin d'en informer les professionnels de santé, l'AFSSAPS à cette époque, avait fait parvenir un communiqué datant du 19 janvier 2012 (Annexe 7). Celui-ci mentionnait l'arrêt définitif de commercialisation de REFLUDAN® non pour une raison de sécurité mais pour une raison économique. Ce médicament n'était pas assez fabriqué et donc pas assez rentable aux yeux du laboratoire.

La lépirudine était utilisée dans « l'inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II et de maladie thromboembolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale ». Il existait qu'un dosage de ce médicament soit 50 mg à administrer par voie intraveineuse. Il fallait procéder à un bolus lent suivi d'une perfusion en continue. La posologie habituelle était de 0,4 mg/kg pour le bolus puis de 0,15 mg/kg/h pendant deux à dix jours pour la perfusion. Une surveillance étroite était de rigueur.

Celle-ci se faisait par la mesure du Temps de Céphaline Activé (TCA) quatre heures après le début du traitement puis une fois par jour. Le TCA correspond au temps de coagulation du plasma. Cela permet de diagnostiquer une anomalie concernant les facteurs de la coagulation de la voie intrinsèque. Le résultat de cette mesure est exprimé en secondes toujours par rapport à un témoin. Les valeurs sont variables selon les techniques utilisées en laboratoire mais en règle générale, le TCA du patient doit se situer entre 1,5 et 3 fois le TCA du témoin. Ces deux limites définissent une zone thérapeutique. Si le TCA du patient est supérieur à la limite supérieure de la zone thérapeutique c'est le signe d'un risque hémorragique important. Concernant le REFLUDAN®, il fallait alors arrêter la

perfusion pendant deux heures puis reprendre à un débit diminué de moitié suivi d'une mesure du TCA quatre heures après. En revanche, si le TCA du patient était inférieur à la zone thérapeutique, une injection de bolus de 0,1 mg/kg tous les deux jours étaient nécessaires avec des contrôles répétés. Afin de prendre le relais avec les antivitamines K (AVK) par voie orale, la dose de lépirudine était diminuée de façon progressive afin d'obtenir un TCA légèrement supérieure à la borne inférieure de l'intervalle thérapeutique. Le traitement per os était alors commencé en parallèle du REFLUDAN[®] jusqu'à obtenir un TCA deux fois supérieur au TCA du témoin. La lépirudine pouvait alors être arrêtée. Ce traitement était une bonne alternative dans le cas des TIH de type II mais il n'était malheureusement pas assez utilisé. Ceci était sans doute dû à l'importante surveillance qu'il fallait réaliser, aux effets indésirables et surtout à l'absence d'antidote.

La lépirudine était responsable de nombreux cas d'hémorragies à la fois internes et externes. De ce fait, le patient pouvait également souffrir d'une anémie. Ces deux conséquences étaient les deux effets indésirables les plus fréquents. En parallèle, la lépirudine pouvait être responsable de fièvre, de réactions allergiques qui pouvait aller jusqu'à une réaction anaphylactique fatale et d'insuffisance rénale.

Il avait été observé que 40% des patients avaient développé des anticorps antihirudine mais que ces derniers n'altéraient en rien l'efficacité du médicament.

L'AFSSAPS, dans son communiqué, mentionne deux spécialités pouvant être utilisées à la place du REFLUDAN[®]. Ce sont le danaparoïde, commercialisé sous le nom d'ORGARAN[®], et l'argatroban commercialisé sous le nom d'ARGANOVA[®]. [2] [3] [55]

3.3.3. La désirudine (REVASC[®])

REVASC[®] est un médicament réservé à l'usage hospitalier et produit par génie génétique à partir de cellules de la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Contrairement au REFLUDAN[®] qui était prescrit en tant que traitement curatif, le REVASC[®] est utilisé comme traitement préventif des thromboses veineuses profondes après une chirurgie orthopédique. Cela concerne essentiellement la prothèse de hanche et la prothèse du genou, considérées comme les plus à risque emboligène. L'administration de ce médicament se fait par voie sous-cutanée pour une posologie de 15 mg deux fois par jour et ce pendant neuf à douze jours. L'administration sous-cutanée est réalisée au niveau de l'abdomen et les sites d'injection doivent varier afin d'éviter la formation de nodules sous-cutané.

Tout comme la lépirudine, en cas de surdosage, il n'y a pas d'antidote. Les effets indésirables les plus fréquents sont les hémorragies, les nausées, le retard de cicatrisation, la fièvre, l'anémie, l'hypotension, la rétention urinaire, les insomnies, les vomissements, les étourdissements et quelques réactions allergiques.

Le REVASC[®] est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux hirudines, de grossesse, d'hémorragies ou de troubles de la coagulation, d'hypertension artérielle sévère non contrôlée, d'endocardite bactérienne, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique sévère.

Il faut savoir que les patients traités au préalable par hirudines sont des personnes qui risquent de développer davantage de choc anaphylactique. Ces patients doivent donc bénéficier d'une surveillance renforcée. Si un patient présente un risque hémorragique important ou s'il a une insuffisance rénale ou hépatique, il faut surveiller le TCA. Celui-ci ne doit pas être supérieur à deux fois celui du témoin. Le relais par les AVK se fait également à l'aide de la mesure du TCA.

REVASC[®] ne peut pas être utilisé avec n'importe quel médicament. En effet, l'association avec des héparines est déconseillée. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine peuvent être associés avec la désirudine mais avec précaution. [18] [55]

3.3.4. La bivalirudine (ANGIOX[®])

ANGIOX[®] est un médicament réservé à l'usage hospitalier. Il est présenté sous la forme d'une poudre à diluer pour des perfusions ou des solutions injectables. Chaque flacon contient 250 mg de bivalirudine. Les excipients sont au nombre de deux. Ainsi, il y a du mannitol et une solution d'hydroxyde de sodium nécessaire pour ajuster le pH.

La bivalirudine est utilisée en tant qu'anticoagulant pour des interventions coronaires percutanées (ICP) chez des patients souffrants d'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST sur l'électrocardiogramme. ANGIOX[®] est également utilisé pour les personnes atteintes d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST et qui doivent subir une intervention dans l'urgence. Dans ce cas-là, la bivalirudine doit être administrée avec de l'aspirine et du clopidogrel c'est-à-dire du PLAVIX[®].

La posologie est différente entre les deux indications. Concernant les ICP, il faut faire un bolus de 0,75 mg/kg suivi d'une perfusion de 1,75 mg/kg/h au minimum pendant toute la durée de l'intervention. Elle peut se poursuivre jusqu'à quatre heures après. Dans le cas de la deuxième

indication, le schéma posologique est plus complexe. En règle générale, un bolus de 0,1 mg/kg est réalisé suivi d'une perfusion de 0,25 mg/kg/h. Afin de mesurer l'activité de l'ANGIOX[®], il est possible d'utiliser le TCA.

En cas de surdosage, il faut arrêter la perfusion et surveiller étroitement le patient car comme pour toutes les hirudines recombinantes, il n'existe pas d'antidote. Concernant la bivalirudine, la demi-vie d'élimination n'est que de 15 à 40 minutes. De ce fait, le médicament sera vite éliminé. Les effets indésirables sont moins nombreux et sont même considérés comme rares contrairement aux autres hirudines recombinantes. Ainsi, moins de 1% des patients présente des saignements, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, une dyspnée, une bradycardie ou une éruption cutanée.

La bivalirudine est contre-indiquée chez les personnes hypersensibles aux hirudines, présentant un saignement ou un risque de saignement en raison d'un trouble de l'hémostase, souffrant d'hypertension artérielle sévère non contrôlée, d'endocardite bactérienne ou d'insuffisance rénale³³ sévère³⁴. Dans le cadre de l'utilisation de ce médicament, il faut surveiller la survenue d'hémorragie car le risque est important. Les patients ayant déjà bénéficié d'un traitement par hirudine doivent faire l'objet d'une attention particulière à cause du risque de choc anaphylactique. Les insuffisants rénaux modérés³⁵ peuvent recevoir ce médicament mais avec une adaptation posologique. De ce fait, la vitesse de perfusion sera de 1,4 mg/kg/h. Concernant les insuffisants hépatiques, aucune adaptation posologique n'est nécessaire car la bivalirudine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques tels que le cytochrome P450.

Il n'existe pas de réelles interactions médicamenteuses pour l'ANGIOX[®]. Il peut très bien être utilisé avec d'autres anticoagulants mais cela nécessite une surveillance particulière des paramètres biologiques de l'hémostase.

La poudre doit être conservée à une température ne dépassant pas 25°C. En revanche, lorsque la poudre est reconstituée, la solution doit être conservée au réfrigérateur et ce, pendant 24 heures maximum. Au-delà de ce délai, la préparation perd sa stabilité et devient inutilisable. [18] [55]

³³ Insuffisance rénale lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 90 mL/min/1,73m² (Valeurs usuelles : 90-130 mL/min/1,73m²)

³⁴ Insuffisance rénale sévère lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 mL/min/1,73m²

³⁵ Insuffisance rénale modérée lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 59 mL/min/1,73m²

CONCLUSION

La sangsue et plus particulièrement sa salive, connaissent aujourd'hui un regain d'intérêt qui ne cesse d'évoluer. Ainsi, d'après la société Ricarimpex, des particuliers leur en commandent chaque jour notamment pour le traitement symptomatique de l'arthrose. Les hôpitaux sont également de plus en plus demandeurs avec le développement de la chirurgie réparatrice et reconstructrice.

De nombreuses études sont également en cours sur la composition de la salive et sur le domaine d'application de la sangsue afin d'élargir les indications dans lesquelles elle pourrait être utilisée.

Le développement des hirudines recombinantes (la lépirudine, la désirudine et la bivalirudine) a permis d'avoir les bienfaits anticoagulants de la salive sans utiliser la sangsue en elle-même et ainsi préserver l'annélide pour des indications où sa présence est indispensable. Ces hirudines recombinantes, par voie intraveineuse, vont alors avoir un effet similaire à l'usage de plusieurs sangsues mais sans les contraintes.

La sangsue mécanique fait également partie de l'avenir de l'usage de la sangsue. Cela n'en est qu'au stade de prototype mais les données recueillies sont toutefois positives. Des modifications doivent encore être apportées et des essais cliniques chez l'homme réalisés mais la sangsue mécanique pourrait permettre de préserver la sangsue médicinale. Néanmoins, l'usage de la véritable sangsue médicinale a encore de longues années devant lui, d'autant plus que la sangsue mécanique sera sans doute beaucoup plus coûteuse.

Il y a peu, une association s'est constituée à Albi, composée de passionnés d'hirudothérapie tels que des pharmaciens, des médecins, des infirmiers, des vétérinaires et des particuliers. Ceci témoigne du développement de l'hirudothérapie en France car c'est la première association dans notre pays qui d'une part forme et informe les personnes intéressées et d'autre part, prodigue des soins avec les sangsues.

Ainsi, comme nous pouvons le voir, l'hirudothérapie est en pleine expansion avec notamment de nombreuses recherches quant à son utilisation. J'espère ainsi que tout ce qui aura été abordé dans cette thèse d'exercice permettra de faire connaître les bienfaits de la sangsue et donnera, pourquoi pas, l'envie à certains de tenter l'expérience !

ANNEXES

ANNEXE 1

Annexes		
I	II	III
CLASSE INSECTA (INSECTES)		
COLEOPTERA		
Lucanidae Lucanes		
		<i>Colophon</i> spp. (Afrique du Sud)
Scarabaeidae Scarabées		
	<i>Dynastes satanas</i>	
LEPIDOPTERA		
Nymphalidae Papillons quatre pattes		
		<i>Agrias amydon boliviensis</i> (Etat plurinational de Bolivie) <i>Morpho godartii lachaumei</i> (Etat plurinational de Bolivie) <i>Prepona praeneste buckleyana</i> (Etat plurinational de Bolivie)
Papilionidae Papillons, machaons, omithoptères		
<i>Ornithoptera alexandrae</i> <i>Papilio chikae</i> <i>Papilio homerus</i> <i>Papilio hospiton</i>	<i>Atrophaneura jophon</i> <i>Atrophaneura pandiyana</i> <i>Bhutanitis</i> spp. <i>Ornithoptera</i> spp. (Sauf les espèces inscrites à l'Annexe I) <i>Parnassius apollo</i> <i>Teinopalpus</i> spp. <i>Trogonoptera</i> spp. <i>Troides</i> spp.	
PHYLUM ANNELIDA		
CLASSE HIRUDINOIDEA (SANGSUES)		
ARHYNCHOBDELLIDA		
Hirudinidae Sangsues officielles		
	<i>Hirudo medicinalis</i> <i>Hirudo verbana</i>	
PHYLUM MOLLUSCA		
CLASSE BIVALVIA (HUITRES, MOULES ET PEIGNES)		
MYTILOIDA		
Mytilidae Moules marines		
	<i>Lithophaga lithophaga</i>	
UNIONOIDA		
Unionidae Moules d'eau douce, moules perlées		
<i>Conradilla caelata</i> <i>Dromus dromas</i> <i>Epioblasma curtisi</i> <i>Epioblasma florentina</i> <i>Epioblasma sampsonii</i> <i>Epioblasma sulcata</i> <i>perobliqua</i>	<i>Cyprogenia aberti</i>	

Annexes I, II & III (27/04/2011) – p. 30

Tableau issu de l'annexe II de la Convention de Washington

ANNEXE 2

INVERTEBRATES/INVERTÉBRÉS

Arthropods/Arthropodes

INSECTA

Coleoptera

Lucanus cervus

Lepidoptera

Graellsia isabellae

CRUSTACEA

Decapoda

Astacus astacus

Austropotamobius pallipes

Austropotamobius torrentium

Homarus gammarus (Med.)

Maja squinado (Med.)

Palinurus elephas (Med.)

Scyllarides latus (Med.)

Scyllarides pigmaeus (Med.)

Scyllarides arctus (Med.)

Molluscs/Mollusques

GASTROPODA

Stylommatophora

Helix pomatia

BIVALVIA

Unionida

Margaritifera margaritifera

Microcondymaea compressa

Unio elongatulus

Annelids/Annelides

HIRUDINEA

Arhynchobdellae

Hirudo medicinalis

Echinoderms/Échinodermes

ECHINOIDEA

Paracentrotus lividus (Med.)

Cnidarians/Cnidaires

HEXACORALLIA

Antipathes sp. plur. (Med.)

ALCIONARIA

Corallium rubrum (Med.)

Sponges/Éponges

PORIFERA

Hippospongia communis (Med.)

Spongia agaricina (Med.)

Spongia officinalis (Med.)

Spongia zimocca (Med.)

Tableau issu de l'annexe III de la Convention de Berne

▼M3

ANNEXE V

ESPÈCES ANIMALES ET VÉGÉTALES D'INTÉRÊT COMMUNAUTAIRE DONT LE PRÉLÈVEMENT DANS LA NATURE ET L'EXPLOITATION SONT SUSCEPTIBLES DE FAIRE L'OBJET DE MESURES DE GESTION

Les espèces figurant à la présente annexe sont indiquées:

- par le nom de l'espèce ou de la sous-espèce, ou
- par l'ensemble des espèces appartenant à un taxon supérieur ou à une partie désignée dudit taxon.

L'abréviation «spp.» suivant le nom d'une famille ou d'un genre sert à désigner toutes les espèces appartenant à cette famille ou à ce genre.

a) **ANIMAUX**

VERTÉBRÉS

MAMMIFÈRES

RODENTIA

Castoridae

Castor fiber (excepté les populations finlandaises, suédoises, lettones, lituaniennes, estoniennes et polonaises)

Cricetidae

Cricetus cricetus (populations hongroises)

CARNIVORA

Canidae

Canis aureus

Canis lupus (les populations espagnoles au nord du Duero, les populations grecques au nord du 39° parallèle, les populations finlandaises à l'intérieur de la zone de gestion des rennes telle que définie au paragraphe 2 de la loi finlandaise n° 848/90 du 14 septembre 1990 relative à la gestion des rennes, les populations bulgares, lettones, lituaniennes, estoniennes, polonaises et slovaques)

Mustelidae

Martes martes

Mustela putorius

Felidae

Lynx lynx (populations estoniennes)

Phocidae

Toutes les espèces non mentionnées à l'annexe IV

Viverridae

Genetta genetta

Herpestes ichneumon

DUPLICIDENTATA

Leporidae

Lepus timidus

ARTIODACTYLA

Bovidae

Capra ibex

Capra pyrenaica (excepté *Capra pyrenaica pyrenaica*)

Rupicapra rupicapra (excepté *Rupicapra rupicapra balcanica*, *Rupicapra rupicapra ornata* et *Rupicapra rupicapra tatraica*)

▼ **M3****AMPHIBIENS**

ANURA

Ranidae

*Rana esculenta**Rana perezi**Rana ridibunda**Rana temporaria***POISSONS**

PETROMYZONIFORMES

Petromyzonidae

*Lampetra fluviatilis**Lethenteron zanandrai*

ACIPENSERIFORMES

Acipenseridae

Toutes les espèces non mentionnées à l'annexe IV

CLUPEIFORMES

Clupeidae

Alosa spp.

SALMONIFORMES

Salmonidae

*Thymallus thymallus**Coregonus* spp. (excepté *Coregonus oxyrhynchus* — populations anadromes dans certains secteurs de la mer du Nord)*Hucho hucho**Salmo salar* (uniquement en eau douce)

CYPRINIFORMES

Cyprinidae

*Aspius aspius**Barbus* spp.*Pelecus cultratus**Rutilus friesii meidingeri**Rutilus pigus*

SILURIFORMES

Siluridae

Silurus aristotelis

PERCIFORMES

Percidae

*Gymnocephalus schraetzer**Zingel zingel*

INVERTÉBRÉS

COELENTERATA

CNIDARIA

Corallium rubrum

▼ **M3**

MOLLUSCA

GASTROPODA — STYLOMMATOPHORA

Helix pomatia

BIVALVIA — UNIONOIDA

Margaritiferidae

Margaritifera margaritifera

Unionidae

Microcondylaea compressa

Unio elongatulus

ANNELIDA

HIRUDINOIDEA — ARHYNCHOBDELLAE

Hirudinidae

Hirudo medicinalis

ARTHROPODA

CRUSTACEA — DECAPODA

Astacidae

Astacus astacus

Austropotamobius pallipes

Austropotamobius torrentium

Scyllaridae

Scyllarides latus

INSECTA — LEPIDOPTERA

Saturniidae

Graellsia isabellae

Tableau issu de l'annexe V de la Directive 92/43/CEE

ANNEXE 4

Sensible	Inconstamment sensible	Résistant
Pipéracilline, tazocilline, mezlocilline Aztréonam, ticarcilline + ac. clavulanique Céfotaxime, céfépime, céfixime, ceftriaxone, ceftazidime (C3G)	Carbénicilline Amoxicilline + ac. clavulanique, imipénème C1G et C2G	Amoxicilline, ticarcilline
Néomycine, tobramycine, amikacine, gentamycine, streptomycine		
Doxycycline, minocycline		
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	Sulfamides	Triméthoprim
Chloramphénicol		Novobiocine
Fosfomycine		Bacitracine
Rifampicine		Pristinamycine
Ciprofloxacine		

Tableau récapitulatif des antibiotiques agissant sur la bactérie *Aeromonas hydrophila*

ANNEXE 5

Etudes cliniques	Type d'étude	Nombre de patients	Résultats
<p><i>Effect of leeches' therapy in painful osteoarthritis of the knee: a pilot study.</i></p> <p>Michalsen et Dobos, 2001</p>	Etude pilote	<p>16 patients</p> <p><u>Groupe 1</u> : 10 avec 1x4 sangsues</p> <p><u>Groupe 2</u> : 6 sans sangsue</p>	Moins de douleur après 3 jours
<p><i>Effectiveness of leech therapy in osteoarthritis of the knee.</i></p> <p>Michalsen et Dobos, 2003</p>	Randomisée	<p>51 patients</p> <p><u>Groupe 1</u> : 24 avec 1x4-6 sangsues</p> <p><u>Groupe 2</u> : 27 avec 28 j. de diclofenac</p>	<p><u>Court terme</u> : les deux sont efficaces</p> <p><u>Long terme</u> : sangsues mieux</p>
<p>Rapport.</p> <p>Michalsen et Dobos, 2008</p>	Suivi de l'équipe précédente pendant 1 an	400 patients	>80% ont douleur qui diminue et mobilité qui augmente pendant 1-9 mois
<p><i>Assessment of leech therapy for knee osteoarthritis.</i></p> <p>Andereya et Schneider, 2008</p>	Randomisée et double aveugle	<p>113 patients</p> <p><u>Groupe 1</u> : 38 avec 1 séance</p> <p><u>Groupe 2</u> : 35 avec 2 séances</p> <p><u>Groupe 3</u> : 40 avec sangsue artif</p>	<p>Groupe 2 +++</p> <p>Groupe 1 ++</p> <p>Groupe 3 +</p>

Tableau récapitulatif des études concernant l'amélioration des symptômes de la gonarthrose par l'hirudothérapie

ANNEXE 6

Etudes cliniques	Type de greffe	Nombre de patients	Résultats
<p><i>Use of the medicinal leech for salvage of venous congested microvascular free flaps of the head and neck.</i></p> <p>Koch, Olsen, Moore, 2012</p>	Greffe de peau	6 patients	100% de réussite mais nécrose du site de prélèvement pour un patient
<p><i>The role of the leech in medical therapeutics.</i></p> <p>Eldor, Orevi, Rigbi, 1996</p>	Greffe d'oreille, de peau et de doigt	50 patients	Bon résultat dans l'ensemble mais peu de précision
<p><i>Leech therapy for the salvage of revascularized free tissue transfer with surgically unsalvageable venous obstruction.</i></p> <p>Chepeha</p>	Greffe de peau	16 patients	<p><u>Court terme</u> : 100%</p> <p><u>Long terme</u> : 88%</p>
<p><i>Leech therapy in reconstructive maxillofacial surgery.</i></p> <p>Michalsen et Gröbe, 2012</p>	Chirurgie maxillo-faciale	148 patients	100 % des congestions veineuses éliminées

Tableau récapitulatif des études concernant l'efficacité de l'hirudothérapie dans les greffes

ANNEXE 7

Celgene

16-18, rue du Quatre Septembre
75002 Paris

Tel. +33 (0) 1 53 42 43 00

Fax +33 (0) 1 53 42 43 20

ARRET DEFINITIF DE COMMERCIALISATION DE REFLUDAN[®] (LEPIRUDINE)

Paris, le

Madame, Monsieur,

Celgene souhaite vous informer de l'arrêt de commercialisation prochain de Refludan[®] 50 mg, poudre pour solution injectable.

Cette décision n'est pas liée à des problèmes de sécurité.

Ce courrier est destiné à vous donner des informations sur l'arrêt de l'approvisionnement de notre médicament et sur les autres options thérapeutiques.

Celgene vous informe à l'avance afin de minimiser l'impact de cet arrêt de commercialisation sur le traitement des patients présentant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II.

Refludan[®] est indiqué pour l' : « Inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II et de maladie thrombo-embolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale »

Celgene avait conclu un accord de licence avec Bayer Schering Pharma AG pour la vente et la distribution de Refludan[®]. Cette notification de retrait du médicament résulte de la décision du seul fabricant de la substance active de Bayer d'arrêter définitivement les approvisionnements.

En raison de ces circonstances, l'approvisionnement de Refludan[®] sera arrêté dans l'Union Européenne à partir du **1^{er} avril 2012**.

Ceci signifie qu'à partir de cette date Celgene arrêtera toute distribution de Refludan[®] à tous ses clients.

Après la date d'arrêt des approvisionnements par Celgene, les médicaments détenus pourront être utilisés par les hôpitaux jusqu'à l'épuisement du stock restant de Refludan[®], sous réserve de la durée de conservation de 3 ans du médicament.

Celgene a informé la Commission Européenne, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Afssaps de l'arrêt définitif de commercialisation prochain de Refludan[®] et de l'abrogation de son autorisation de mise sur le marché.

Il est important de noter que ce retrait de Refludan[®] n'est pas lié à des problèmes de sécurité.

Refludan[®] est actuellement commercialisé dans les pays suivants de l'Union européenne : Belgique, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Irlande, Italie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Portugal, Espagne, Suède et Royaume-Uni.

Afin de minimiser les conséquences de l'arrêt de commercialisation de Refludan[®] pour les patients atteints de TIH, ce courrier comprend des informations sur d'autres traitements, ceci pour permettre un changement de leur traitement en toute sécurité et qu'un traitement par Refludan[®] ne soit pas être instauré chez de nouveaux patients sans avoir eu connaissance du prochain arrêt de commercialisation.

Autres options thérapeutiques en Europe

Selon les recommandations thérapeutiques pour la prise en charge de la TIH¹⁻³, 2 autres anticoagulants sont préconisés dans le traitement de la TIH exception faite de Refludan[®].

L'argatroban et le danaparoïde sont tous deux autorisés dans le traitement de la TIH et sont commercialisés en France.

Tableau 1 : Autres anticoagulants indiqués dans le traitement de la TIH en France et commercialisés en France

DCI	Nom(s) de la spécialité	Indication
Danaparoïde	ORGARAN 750 U.I. anti-Xa/0,6 ml, solution injectable en ampoule	<p>Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique en chirurgie oncologique et orthopédique.</p> <p>Traitement prophylactique des manifestations thrombo-emboliques chez les patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> o atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thrombo-emboliques o ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif anti-thrombotique par voie parentérale. <p>Traitement curatif des manifestations thrombo-emboliques chez les patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> o atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë o ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale.

Tableau 1 (suite): Autres anticoagulants indiqués dans le traitement de la TIH en France et commercialisés en France

DCI	Nom(s) de la spécialité	Indication
Argatroban	ARGANOVA 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	Anticoagulation chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. Le diagnostic doit être confirmé par un test d'activation plaquettaire induite par l'héparine ou un test équivalent. Cependant, cette confirmation ne doit pas retarder le début du traitement.

Celgene tenait à vous communiquer au plus tôt ces informations sur son médicament afin de vous aider dans la prise en charge de vos patients.

Nos départements d'information médicale et de réponse aux pharmaciens restent à votre disposition au 0153424300 pour toute information complémentaire.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, en l'expression de nos salutations distinguées.

Nathalie FORGET
Pharmacien Responsable

May ALAY
Directeur Médical

Références

1. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 340S-80S.
2. Gurbuz AT, Elliott WG, and Zia AA. Heparin-induced thrombocytopenia in the cardiovascular patient: diagnostic and treatment guidelines. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 Jan; 27(1): 138-49.
3. Keeling D, Davidson S, and Watson H. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006;133:159-69.

Communiqué destiné aux professionnels de santé concernant l'arrêt du REFLUDAN®

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ANDEREYA S., SCHNEIDER U. Assessment of leech therapy for knee osteoarthritis. *Acta Orthopaedica*, 2008, vol. 79, n°2, p. 235-243.
- [2] ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Refludan*. Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2012. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/search?SearchText=refludan&ok=Valider> (consulté en avril 2012)
- [3] ANSM. *Arrêt définitif de commercialisation de REFLUDAN® (lépirudine)*. Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2012. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8217c9c9f7e45cbe8764d332a0221cd7.pdf (consulté en avril 2012)
- [4] BAUMELOU A., ETIENNE L. *Le guide de l'automédication*. 3^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux : Editions Noyelle-France Loisirs, 2009. 364 p.
- [5] BIO2525. *Animaux : Structures et fonctions ; Les Annelides*. Université de biologie d'Ottawa : Antoine Morin, 2002. Disponible sur : http://simulium.bio.uottawa.ca/bio2525/Notes/Les_Annelides.htm (consulté en janvier 2012)
- [6] BRAURE A., CABANNES A. (dir.). *Hirudo medicinalis et produits dérivés proposés en pharmacie*. 84 p. Thèse de doctorat : Pharmacie. Bordeaux, 2004.
- [7] BUGNAZET L., PONS J.M., KARCHEN J. *Les sangsues en pratique hospitalière*. 6 p. Rapport : Pharmacie. Nice, 2001.
- [8] CASSIER P. *La reproduction des invertébrés : stratégies, modalités et régulation : intérêt fondamental et appliqué*. Paris ; Milan ; Barcelone : Masson, 1997. p. 354.
- [9] CHEPEHA D.B. *Leech therapy for the salvage of revascularized free tissue transfer with surgically unsalvageable venous obstruction*. [s.n.] [s.l.] [s.d.]. (consulté en août 2012)
- [10] CITES Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction. *Annexe I, II et III*. Genève : Maison internationale de l'environnement, 2011. Disponible sur : <http://www.cites.org/fra/disc/text.php> (consulté en juillet 2012)
- [11] CROQUET V. et J.-C. *Le droit de la protection de la nature en France*. 2008. Disponible sur : http://droitnature.free.fr/pdf/Conventions/1979_Annexes%20Berne_2006.pdf (consulté en juillet 2012)
- [12] CROQUET V. et J.-C. *Le droit de la protection de la nature en France*. 2008. Disponible sur : http://droitnature.free.fr/pdf/Conventions/1979_Conv_Berne_Text.pdf (consulté en juillet 2012)

- [13] Dr. EBRARD. *Nouvelle monographie des sangsues médicinales*. Paris : J.-B. Baillière, 1857. p. 483.
- [14] DURAFFOUR B., NEIDHARDT J.-P. (dir.). *Sang et saignées en France au 19ème siècle*. 106 p. Thèse de doctorat : Pharmacie. Lyon, 2010.
- [15] ELDOR A., OREVI M., RIGBI M. The role of the leech in medicinal therapeutics. *Blood Reviews*, 1996, vol 10, p. 201-209.
- [16] ERNST E. Born to suck – The return of the leech ? *Pain*, 2008, vol 137, n° 2, p. 235-236.
- [17] ESPRIT SANTE. *Hirudothérapie : l'utilisation des sangsues en médecine*. Agen : La panacée des plantes. Disponible sur : <http://espritsante.com/23-therapie-25-HIRUDOTHERAPIE+L+UTILISATION+DE+SANGSUES+EN+MEDECINE+.html> (consulté en juin 2012)
- [18] eVIDAL. *Recherche*. Disponible sur : http://use.evidal.net.ezproxy.unilim.fr/recherche/recherche_produit (consulté en août 2012)
- [19] GUINE N., ROMIEUX Y. (dir.). *La sangsue : du bocal à l'hirudine*. 135 p. Thèse de doctorat : Pharmacie. Nantes, 2000.
- [20] HENRY J., DARGIE M.D., URI ELKAYAN M.D. Résultats préliminaires du XXème Congrès de la Société européenne de cardiologie. Toronto : Saint Michael's Hospital, 1998. Disponible sur : http://www.cardiologieactualites.ca/crus/120-230F_french.pdf (consulté en août 2012)
- [21] INPN. *Inventaire National du Patrimoine Naturel*. Paris : Museum national d'histoire naturelle, 2003. Disponible sur : http://inpn.mnhn.fr/docs/natura2000/Directive_habitats_version_consolidee_2007.pdf (consulté en juillet 2012)
- [22] JOBIN F. *L'hémostase*. Presses de l'Université de Laval : Maloine, 1995. 487 p.
- [23] JOHN LIBBEY EUROTTEXT Gilles Montalescot. De GISSI-2 à ASIS-1 : la thrombine est-elle une bonne cible dans le traitement de l'infarctus du myocarde ? Montrouge : Editions John Libbey Eurotext, 1996. Disponible sur : <http://www.jle.com/edocs/00/03/D2/5F/article.phtml> (consulté en août 2012)
- [24] KAEHLER SCHWEIZER D. L'histoire de l'hirudothérapie. *Thérapie par les sangsues*. St-Julien-en-Genevois : Editions Jouvence, 2008, p. 21.
- [25] KAEHLER SCHWEIZER D. *Le retour de la sangsue médicinale : l'hirudothérapie dans le traitement de la gonarthrose*. Disponible sur : http://www.sangsue.ch/Dateien/ebiforum_franz.pdf (consulté en août 2012)

- [26] KOCH C. A., OLSEN S. M., MOORE E. J. Use of the medicinal leech for salvage of venous congested microvascular free flaps of the head and neck. *American Journal of Otolaryngology*, 2012, n°33, p. 26-30.
- [27] KREMER H., GOUDEY-PERRIERE F. (dir.). La salive de la sangsue *Hirudo medicinalis* : effets pharmacologiques et applications thérapeutiques. 79 p. Thèse de doctorat : Pharmacie. Chatenay Malabry Paris XI, 2010.
- [28] LAROUSSE. *Sangsue*. Paris : Editions Larousse, 2009. Disponible sur : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/sangsue/15974> (consulté en janvier 2012)
- [29] LE QUAN L., GASQUET M. (dir.). *Utilisation thérapeutique de la sangsue médicinale*. 120 p. Thèse de doctorat : Pharmacie. Aix-Marseille II : Marseille, 2007.
- [30] LEGIFRANCE. *Loi N°95-101 du 2 février 1995 relative au renforcement de la protection de l'environnement*. Paris : Secrétariat général du Gouvernement – Hôtel de Matignon, 1995. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000551804&fastPos=3&fastReqId=158787804&categorieLien=id&oldAction=rechexte> (consulté en juillet 2012)
- [31] MEDIEVAL ET MOYEN-AGE. *La théorie des humeurs sur Médiéval et Moyen-Age*. Toulouse : Overblog, 2005. Disponible sur : <http://www.medieval-moyen-age.net/article-la-theorie-des-humeurs-sur-mediieval-et-moyen-age-68811182.html> (consulté en décembre 2012)
- [32] MICHALSEN A., DEUSE U., ESCH T., DOBOS G., MOEBUS S. *Effect of leeches therapy (Hirudo medicinalis) in painful osteoarthritis of the knee : a pilot study*. The EULAR journal, 2001. Disponible sur : <http://ard.bmj.com/content/60/10/986.1.full> (consulté en août 2012)
- [33] MICHALSEN A., GRÖBE A. Leech therapy in reconstructive maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2012, vol 70, n°1, p. 221-227.
- [34] MONTALESCOT G., PHILIPPE F. La thrombose coronaire et ses traitements. [s.l.] : Editions John Libbey Eurotext, [s.d.]. 210 p.
- [35] MOQUIN-TANDON A. *Monographie de la famille des hirudinées*. Livre second. Paris : J.-B. Baillière, 1846. p. 35-214.
- [36] MOQUIN-TANDON A. *Monographie de la famille des hirudinées*. Livre troisième. Paris : J.-B. Baillière, 1846. p. 215-277.
- [37] MORINEAU O. *Utilisation des sangsues dans la chirurgie de la face et du cou*. 18 p. Mémoire pour l'obtention du diplôme d'études spécialisées chirurgicales de chirurgie de la face et du cou. Nantes, 2002.

- [38] MULLER M., LAUCHE R., SCHLEENBECKER H., LUDTKER R., MUSIAL F., DOBOS G., LENGSELD M. Treatment of knee osteoarthritis utilizing *Hirudo medicinalis* – Effects on clinical pain and mechanical sensory thresholds. *European Journal of Integrative Medicine*, 2010, vol 2, n° 4, p. 169-170.
- [39] NEGRET M.-E., DARSONVAL (dir.). *Utilisation des sangsues et risques infectieux*. 106 p. Thèse de doctorat : Pharmacie. Angers, 1999.
- [40] PUBMED : WILLIAM S. *Development of a mechanical device to replace medicinal leech (Hirudo medicinalis) for treatment of venous congestion*. Journal of rehabilitation research and development : Madison, 2002. Disponible sur : [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Development+of+a+mechanical+device+to+replace+medicinal+leech+\(Hirudo+Medicinalis\)+for+treatment+of+venous+congestion](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Development+of+a+mechanical+device+to+replace+medicinal+leech+(Hirudo+Medicinalis)+for+treatment+of+venous+congestion) (consulté en août 2012)
- [41] PUBMED : MICHALSEN A., KLOTZ S., LÜDTKE R., MOEBUS S., SPAHN G., DOBOS GJ. *Effectiveness of leech therapy in osteoarthritis of the knee : a randomized, controlled trial*. Annals of internal medicine : Essen, 2003. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14597456> (consulté en août 2012)
- [42] PUBMED : BAPAT RD., ACHARYA BS., JUVEKAR S., DAHANUKAR SA. *Leech therapy for complicated varicose veins*. The Indian journal of medicine research : Mumbai, 1998. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9701897> (consulté en août 2012)
- [43] PUBMED : SELEZNEV KG., SHCHETININA EA., TROPHIMENKO NP., NIKONOV GI., BASKOVA IP. *Use of the medicinal leech in the treatment of ear diseases*. ORL Journal for otho-rhino-laryngology and its related specialties : Donetsk, 1992. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Use%20of%20the%20medicinal%20leech%20in%20the%20treatment%20of%20ear%20diseases> (consulté en août 2012)
- [44] RANZONI A. Grenouilles médicaments. *Sud-Ouest*, 2011, n°31, p. 22
- [45] REPUBLIQUE FRANCAISE. *Fédération internationale pour la protection et la promotion de la sangsue médicinale*. Paris : Direction de l'information légale et administrative, 2004. Disponible sur : http://www.journal-officiel.gouv.fr/association/index.php?ctx=eJwFwUEKgCAQBdB*IGjbopqa1A7QCdoPlkaBpKl1*t6TgCNDvhu2lOggD4otjYs5xWyr72v2fm33mFqIQzcuEykm1mYeWCltyBiledXtDQHE!AEDjRdN&cref=%2B14560553073386260936&ACTION=refine&WHAT=sas (consulté en juin 2012)
- [46] RICARIMPEX SANGSUES MEDICINALES. *Biologie*. Eysines : Ricarimpex SAS, 2010. Disponible sur : <http://sangsue-medicinale.com/les-sangsues/biologie/> (consulté en mars 2012)
- [47] SAMAMA M.-M. *Hémorragies et thromboses : du diagnostic aux traitements*. 2^{ème} Edition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2008. 473 p.

- [48] SAWYER R. T. Johann Friedrich Dieffenbach : successful use of leeches in plastic surgery in the 1820s. *British journal of plastic surgery*, 2000, n°53, p. 245-247.
- [49] THIVEL A. *Hippocrate et la théorie des humeurs*. Nice : Centre de recherches d'histoire des idées CNRS, 1997. 23 p.
- [50] TONNEAU M. Ces sangsues qui soignent. *H₂O, la revue des sciences et de l'industrie en Aquitaine*, 2005, p. 58-59. Disponible sur : http://issuu.com/vincentclarenc/docs/h20_2005 (consulté en juin 2012)
- [51] UNIVERSALIS. *Annélides*. Paris : Editions Universalis, 2012. Disponible sur : <http://www.universalis-edu.com.ezproxy.unilim.fr/encyclopedie/annelides/> (consulté en janvier 2012)
- [52] VASSE Y. Attachantes sangsues. *BS*, 2000, n°23, p. 47-49.
- [53] VASSE Y. Des animaux attachants. *Vie et Santé*, 1996, p. 44-46.
- [54] VAUBOURDOLLE M. *Biochimie Hématologie*. Tome 2. 3^{ème} Edition. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer, 2007. 1116 p.
- [55] VITAL DURAND D., LE JEUNNE C. *DOROSZ Guide pratique des médicaments*. 31^{ème} Edition. Paris : Maloine, 2012. 1878 p.
- [56] WHITAKER I.S., IZADI D., OLIVER D.W., MONTEATH G., BUTLER P.E. *Hirudo medicinalis* and the plastic surgeon. *The British Association of Plastic Surgeons*, 2004, n°57, p. 348-353.
- [57] WHITAKER I.S., IZADI D., OLIVER D.W., MONTEATH G., BUTLER P.E. *Hirudo medicinalis* : ancient origins of, and trends in the use of medicinal leeches throughout history. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2004, n°42, p. 133-137.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE : la sangsue <i>Hirudo medicinalis</i>	10
1. Présentation de la sangsue médicinale	11
1.1. Etymologie.....	12
1.2. Classification.....	12
1.3. Anatomie	13
1.3.1. Appareil locomoteur	14
1.3.1.1. Les ventouses	14
1.3.1.1.1. La ventouse antérieure	14
1.3.1.1.2. La ventouse postérieure	15
1.3.1.2. Intervention de la peau dans la locomotion	16
1.3.1.2.1. La cuticule	16
1.3.1.2.2. L'épiderme	16
1.3.1.2.3. Le derme	16
1.3.1.3. Intervention des muscles et du squelette hydrostatique dans la locomotion.....	17
1.3.2. Le système nerveux.....	18
1.3.2.1. La chaîne ganglionnaire.....	18
1.3.2.2. Le collier médullaire	18
1.3.2.3. L'innervation de la sangsue	19
1.3.3. Appareil digestif	20
1.3.3.1. La bouche	20
1.3.3.2. Le pharynx	21
1.3.3.3. L'estomac.....	21
1.3.3.4. L'intestin	22
1.3.4. Appareil excréteur	23

1.3.5.	Appareil génital	23
1.3.5.1.	L'appareil génital mâle	24
1.3.5.2.	L'appareil génital femelle	24
1.3.6.	Appareil circulatoire.....	26
1.3.6.1.	Le vaisseau ventral	26
1.3.6.2.	Le vaisseau dorsal.....	26
1.3.6.3.	Les deux vaisseaux latéraux	26
1.3.6.4.	Le sang	28
1.3.7.	Organes sensitifs	29
1.3.7.1.	Le goût	29
1.3.7.2.	L'odorat	29
1.3.7.3.	La vue.....	29
1.3.7.4.	L'ouïe	30
1.3.7.5.	Le toucher.....	30
2.	La sangsue dans son milieu naturel	30
2.1.	Déplacement dans son environnement.....	30
2.1.1.	Rôle des ventouses	31
2.1.2.	Déplacement en milieu terrestre.....	31
2.1.3.	Déplacement en milieu aquatique.....	33
2.2.	Alimentation.....	34
2.2.1.	La morsure	34
2.2.2.	La digestion	35
2.3.	Reproduction.....	36
2.3.1.	L'accouplement.....	36
2.3.2.	Formation et description du cocon.....	37
2.3.2.1.	Les deux enveloppes	37
2.3.2.2.	La formation du cocon.....	38
2.3.2.3.	L'intérieur du cocon	38
2.3.3.	Développement des embryons et des jeunes sangsues.....	39
2.3.3.1.	L'évolution des embryons	39
2.3.3.2.	Les sangsues sorties de leur cocon.....	40
2.4.	Animal en voie de disparition.....	40

2.4.1.	Sensibilités de la sangsue.....	40
2.4.1.1.	Sensible aux conditions extérieures.....	41
2.4.1.2.	Sensible aux maladies.....	41
2.4.1.3.	Sensibles aux prédateurs.....	44
2.4.1.4.	Création des sites d'élevage.....	45
2.4.2.	Utilisation réglementée	47
2.4.2.1.	Au niveau international.....	47
2.4.2.2.	Au niveau européen	48
2.4.2.3.	Au niveau national.....	49
2.4.2.4.	Situation dans les autres pays.....	49
DEUXIEME PARTIE : l'usage des sangsues à travers les siècles.....		51
1.	Apparition de l'hirudothérapie dans l'Antiquité.....	52
1.1.	Les premiers usages	52
1.2.	La théorie des quatre humeurs.....	53
1.3.	La pratique de la saignée.....	54
1.3.1.	Les instruments de la saignée.....	55
1.3.2.	Les différentes techniques de saignées.....	57
1.3.3.	Les indications de la saignée.....	58
2.	Evolution de l'utilisation des sangsues au Moyen-âge	58
2.1.	Emploi confidentiel des sangsues	58
2.2.	Regain d'intérêt pendant la Révolution française	59
3.	Grandeur et décadence au cours du 19^{ème} siècle	60
3.1.	François Joseph Victor Broussais : apogée de l'hirudothérapie	60
3.1.1.	Evolution du prix et de l'importation des sangsues.....	61
3.1.2.	La vente frauduleuse des sangsues et ses limites	63
3.1.3.	La réutilisation des sangsues et les techniques de dégorge-ment	65
3.2.	Première utilisation de la sangsue en chirurgie plastique	66
4.	D'une thérapeutique oubliée à sa renaissance au cours du 20^{ème} siècle	69
4.1.	Les causes de l'abandon de l'hirudothérapie	69
4.2.	La recherche continue : découverte de l'hirudine.....	69
4.3.	Bienfait de la sangsue dans la chirurgie réparatrice	70
4.4.	Etude sur l'usage d'une sangsue mécanique	70

TROISIEME PARTIE : la sangsue dans le monde médical d'aujourd'hui	72
1. Action des substances actives présentes dans la salive	73
1.1. Rappel concernant l'hémostase.....	73
1.1.1. L'hémostase primaire	74
1.1.2. La coagulation sanguine.....	75
1.1.2.1 La voie intrinsèque	76
1.1.2.2 La voie extrinsèque.....	76
1.1.2.3 La voie finale commune	77
1.1.2.4 La voie intermédiaire.....	77
1.1.3. La fibrinolyse	78
1.2. Chronologie de l'intervention des substances actives.....	80
1.2.1. L'anesthésie locale	80
1.2.2. La vasodilatation	80
1.2.3. La diffusion des substances actives	81
1.2.4. L'effet anticoagulant	81
1.2.4.1. L'hirudine.....	81
1.2.4.1.1. <i>Les avantages de l'hirudine</i>	82
1.2.4.1.2. <i>Les inconvénients de l'hirudine</i>	83
1.2.4.1.3. <i>Etudes comparatives hirudine-héparine</i>	83
1.2.4.2. Autres substances anticoagulantes.....	85
1.2.4.2.1. <i>La caline</i>	85
1.2.4.2.2. <i>L'apyrase</i>	85
1.2.4.2.3. <i>La collagénase</i>	85
1.2.4.2.4. <i>Les bdellines</i>	85
1.2.4.2.5. <i>La saratine</i>	86
1.2.5. La fibrinolyse	86
1.2.6. L'effet antiphlogistique	86
2. Présence de la sangsue en médecine générale	87
2.1. Utilisation de la sangsue au niveau cutané.....	87
2.1.1. Modalités concernant la pose des sangsues en ambulatoire et en milieu hospitalier.....	87
2.1.1.1. Préparation de la zone d'application	87

2.1.1.2.	Préparation de la sangsue	88
2.1.1.3.	Antibioprophylaxie	89
2.1.1.4.	Pose de la sangsue.....	89
2.1.2.	Atteintes veineuses et artérielles	91
2.1.2.1.	Les varices et les phlébites	91
2.1.2.1.1.	<i>Présentation de la maladie</i>	91
2.1.2.1.2.	<i>Deux études démontrant leur efficacité</i>	92
2.1.2.1.3.	<i>Lieu de pose des sangsues</i>	93
2.1.2.2.	Les hémorroïdes	93
2.1.3.	Atteinte de l'appareil locomoteur – L'arthrose	93
2.1.3.1.	Présentation de la maladie.....	93
2.1.3.2.	L'étude pilote dans le traitement de la gonarthrose	94
2.1.3.3.	L'étude « Effectiveness of leech therapy in osteoarthritis of the knee »	96
2.1.3.4.	L'étude « Assessment of leech therapy for knee osteoarthritis »	96
2.1.3.5.	Deux rapports datant de 2008 et de 2010	97
2.1.4.	Atteintes de l'encéphale	97
2.1.5.	Autres utilisations	98
2.2.	Présence de l'extrait de sangsue à l'officine	99
2.2.1.	La spécialité HIRUCREME®	99
2.2.1.1.	Présentation	99
2.2.1.2.	Les indications	100
2.2.1.3.	Les effets indésirables	101
2.2.1.4.	Contre-indication, mise en garde et précautions d'emploi	101
2.2.1.5.	Conditions d'utilisation	102
2.2.2.	Les souches homéopathiques <i>Hirudo medicinalis</i> et <i>Sanguisuga officinalis</i>	102
2.2.3.	La gamme de cosmétologie Biorica	103
3.	Présence de la sangsue en médecine hospitalière	104
3.1.	Utilisation de la sangsue dans la revascularisation.....	104
3.1.1.	Une enquête concernant l'utilisation des sangsues en milieu hospitalier	105
3.1.2.	L'étude « Use of the medicinal leech for salvage of venous congested microvascular free flaps of the head and neck »	107
3.1.3.	L'étude « The role of the leech in medical therapeutics »	109

3.1.4.	L'étude « Leech therapy for the salvage of revascularized free tissue transfer with surgically unsalvageable venous obstruction ».....	110
3.1.5.	L'étude « Leech therapy in reconstructive maxillofacial surgery »	110
3.2.	Complications et contre-indications pour l'usage des sangsues.....	111
3.2.1.	Complications et surveillance.....	111
3.2.1.1.	Le malaise vagal.....	111
3.2.1.2.	L'anémie	112
3.2.1.3.	Les manifestations cutanées	112
3.2.1.4.	Le risque infectieux.....	113
3.2.1.5.	Surveillance.....	114
3.2.2.	Contre-indications relatives	114
3.2.3.	Contre-indications absolues	115
3.3.	Médicaments hospitaliers à base d'hirudines recombinantes	115
3.3.1.	Obtention d'hirudines recombinantes	115
3.3.2.	La lépirudine (REFLUDAN®)	116
3.3.3.	La désirudine (REVASC®).....	117
3.3.4.	La bivalirudine (ANGIOX®)	118
CONCLUSION	120
ANNEXES	121
BIBLIOGRAPHIE	133
TABLE DES MATIERES	139
TABLE DES ILLUSTRATIONS	145
TABLE DES TABLEAUX	147
SERMENT DE GALIEN	148

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Photo d'une sangsue [27].....	11
Figure 2 : Visualisation des ventouses [29].....	15
Figure 3 : Chaîne ganglionnaire [6]	18
Figure 4 : Ganglions de la partie antérieure de la sangsue [6]	19
Figure 5 : Ganglion anal de la partie postérieure de la sangsue [6]	20
Figure 6 : Appareil digestif de la sangsue [6]	22
Figure 7 : Schéma de l'appareil excréteur [6]	23
Figure 8 : Schéma des appareils génitaux mâles et femelles [19]	25
Figure 9 : Coupe longitudinale de la sangsue [24]	27
Figure 10 : Tableau récapitulatif de la répartition des organes et du nombre d'anneaux par métamère [39]	28
Figure 11 : Déplacement de la sangsue en milieu terrestre [6].....	32
Figure 12 : Une sangsue dans un bassin du centre Jean Rostand	33
Figure 13 : Photo de deux morsures de sangsues [27]	35
Figure 14 : Photo de deux cocons [24].....	37
Figure 15 : Le centre Jean Rostand	46
Figure 16 : Une sangsue dans un bassin du centre Jean Rostand	47
Figure 17 : Visualisation de la théorie des quatre humeurs [31].....	53
Figure 18 : Des lancettes et une palette à saigner [14]	56
Figure 19 : L'usage des sangsues pour pratiquer une saignée [14]	57
Figure 20 : Récipient contenant des sangsues [14]	59
Figure 21 : Portrait de François Joseph Victor Broussais [14].....	60
Figure 22 : Courbe représentant l'évolution de l'importation des sangsues en France [13]	62
Figure 23 : Caroline Rhöl avant et après la chirurgie réparatrice [48].....	68
Figure 24 : Schématisation de l'hémostase primaire et de la coagulation sanguine [29].....	75
Figure 25 : Schématisation des cascades enzymatiques au cours de l'hémostase	78
Figure 26 : Schématisation des trois phases de l'hémostase	79
Figure 27 : Molécule d'hirudine [19].....	82




Figure 28 : Visualisation de l'application des sangsues en cas de gonarthrose (ici avec 6 sangsues) [45]	95
Figure 29 : Evaluation de la douleur sur une échelle de 0 à 10 dans l'étude "Effect of leeches therapy in painful osteoarthritis of the knee : a pilot study"	95
Figure 30 : Deux tubes d'HIRUCRÈME®	99
Figure 31 : Gamme anti-âge Biorica [6]	103
Figure 32 : Les réponses de l'enquête "Hirudo Medicinalis and the plastic surgeon"	106

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de la théorie des quatre humeurs	54
Tableau 2a et 2b : Résumé de l'étude "Use of the medicinal leech for salvage of venous congested microvascular free flaps of the head and neck"	109

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

-  d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
-  d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
-  de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Nom - Prénom : PRAT Solène

Titre de la thèse : *Hirudo medicinalis* : intérêts pharmaceutiques de l'Antiquité à nos jours

RESUME DE LA THESE

La sangsue médicinale est un animal annelé, longtemps utilisé dans la pratique de la saignée. Passant d'un usage immodéré à un usage secret, la sangsue s'est faite oubliée pour revenir aujourd'hui dans le monde médical. Grâce à cet animal et notamment à l'action de sa salive, des greffons ont ainsi pu être sauvés. Les progrès dans le domaine de la génie génétique ont permis de synthétiser des hirudines recombinantes, l'hirudine étant la molécule anticoagulante de référence présente dans la salive de la sangsue médicinale. Encore peu connue du grand public, son usage se démocratise toutefois en milieu hospitalier. Néanmoins, la volonté de certains patients de vouloir se soigner par des méthodes traditionnelles témoigne d'une remise au jour de l'hirudothérapie.

MOTS-CLES

Sangsue médicinale - *Hirudo medicinalis* - Salive - Hirudine - Anticoagulation - Usage antique
- Hirudothérapie