



HAL
open science

Hirudo medicinalis : de sa physiologie à l'hirudothérapie

Clémence Duval

► **To cite this version:**

Clémence Duval. Hirudo medicinalis : de sa physiologie à l'hirudothérapie. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00831872

HAL Id: dumas-00831872

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00831872>

Submitted on 7 Jun 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE ROUEN**

Année 2012/2013

N°

**THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

DUVAL Clémence

Née le 21 septembre 1989 À SAINTE ADRESSE (76)

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 22 Mai 2013

***HIRUDO MEDICINALIS : DE SA PHYSIOLOGIE À
L'HIRUDOTHERAPIE***

Président du jury : Pr FAVENNEC Loïc

PU-PH - Parasitologie

Membres du jury : Dr GARGALA Gilles

MCU-PH - Parasitologie

Pr AUQUIT-AUCKBUR Isabelle

PU-PH – Chirurgie plastique

Dr MAUPAS Hervé

PH - Pharmacie

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -, DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - M ^{le} MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -,TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (<i>Surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale

M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Héléne ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétiq
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (Surnombre)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive

M. Bruno MIHOUT (<i>Surnombre</i>)	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUsETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépat – Gastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIE	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie

Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR-AGREGE-OU-CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie

Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
--------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim MEKAOUI	Chimie Analytique
Mlle Virginie OXARAN	Microbiologie

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine-générale
---------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINCILBER	UFR	Médecine générale
----------------------	-----	-------------------

M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
------------------	-----	-------------------

M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
--------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
---------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
--------------------------	-----	-------------------

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mlle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS**MAITRES DE CONFERENCES**

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Sergueï FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Mr Gilles GARGALA d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir soutenue dans mon projet.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Mme le Dr Isabelle AUQUIT-AUCKBUR pour sa disponibilité depuis mon stage dans son service de chirurgie plastique et chirurgie de la main. Je la remercie encore une fois de m'avoir fait bénéficier de son expérience et de son soutien.

J'exprime toute ma reconnaissance à Mr Loïc FAVENNEC qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

J'exprime aussi toute ma reconnaissance à Mr Hervé MAUPAS qui a accepté d'être membre de mon jury et de juger mon travail.

Je remercie chaleureusement mon compagnon Aurélien pour sa présence, son soutien et sa patience tout au long de ce travail.

Je remercie mes parents, ma sœur Alice, ma grand-mère ainsi que ma famille d'avoir suivi assidûment l'évolution de mon travail et d'avoir été présents pour mener à bien ce projet.

Je remercie ma belle-famille qui me fait l'honneur d'être présente aujourd'hui.

Enfin, je remercie mes amies (Angèle, Bérénice, Claire, Clotilde, Justine et Hélène) et mes amis (Benjamin, Marc-Antoine et Maxence) pour leur soutien et leur présence ce jour.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES	3
INTRODUCTION	5
PARTIE A : LA SANGSUE	6
I) HISTORIQUE	7
I-1) DE L'ANTIQUITE AU MOYEN-AGE ⁽¹⁾	7
I-2) DU MOYEN-AGE A LA RENAISSANCE ^{(1) (4)}	9
I-3) AU XIX ^{EME} SIECLE : DE LA GLOIRE A LA REGRESSION ^{(1) (3)}	9
I-3-1) <i>Broussais et sa doctrine</i>	10
I-3-2) <i>Retentissement sur la vie quotidienne</i>	11
I-3-3) <i>Conséquences économiques et écologiques de cet engouement</i>	11
I-3-4) <i>Le bdellomètre : le substitut de la sangsue</i> ⁽³⁾	13
I-3-5) <i>Les indications de l'hirudothérapie au XIX^{eme} siècle</i>	15
I-3-6) <i>Régression des sangsues</i>	15
I-4) AU XX ^{EME} SIECLE : DE L'ABNEGATION AU RENOUVEAU ⁽¹⁾	16
I-4-1) <i>Utilisation des sangsues</i>	16
I-4-2) <i>Extraits de sangsues</i>	16
I-4-3) <i>L'hirudine</i>	17
I-4-4) <i>Le renouveau de la thérapie par les sangsues</i>	18
II) PHYSIOLOGIE D'HIRUDO MEDICINALIS	19
II-1) ETYMOLOGIE ⁽¹⁾	19
II-2) CLASSIFICATION ^{(5) (6)}	20
II-3) ANATOMIE	20
II-3-1) <i>Externe</i>	20
II-3-1-1) <i>Taille</i> ^{(1) (7)}	20
II-3-1-2) <i>Couleur</i> ⁽²⁾	21
II-3-1-3) <i>Métamère</i> ^{(7) (8) (9)}	22
II-3-1-4) <i>Ventouses</i> ^{(1) (2) (7)}	23
II-3-2) <i>Interne</i>	25
II-3-2-1) <i>Téguments</i> ⁽⁷⁾	25
II-3-2-2) <i>Musculature</i> ⁽⁷⁾	25
II-3-2-3) <i>Cœlome</i> ⁽⁷⁾	26
II-3-2-4) <i>Appareil digestif</i> ⁽⁷⁾	26
II-3-2-5) <i>Appareil circulatoire</i> ⁽⁷⁾	27
II-3-2-6) <i>Appareil respiratoire</i> ⁽⁷⁾	27
II-3-2-7) <i>Appareil nerveux</i> ⁽⁷⁾	27
II-3-2-8) <i>Appareil excréteur</i> ⁽⁷⁾	28
II-3-2-9) <i>Appareil reproducteur</i> ⁽⁷⁾	28
II-3-3) <i>Organes des sens</i> ⁽⁷⁾	29
II-4) MODE DE VIE	31
II-4-1) <i>Ecologie</i> ⁽¹⁾	31
II-4-2) <i>Mode de déplacement</i>	32
II-4-3) <i>Alimentation</i> ⁽¹⁾	33
II-5) REPRODUCTION ^{(1) (2) (7)}	34
II-6) FLORE BACTERIENNE ⁽¹¹⁾	35

PARTIE B : HIRUDO MEDICINALIS, UN PRODUIT THERAPEUTIQUE VIVANT	36
I) REGLEMENTATION DU STATUT D'HIRUDO MEDICINALIS.....	37
I-1) PROTECTION STRICTE ⁽¹⁾ ⁽¹²⁾	37
I-2) STATUT D'HIRUDO MEDICINALIS DANS DIFFERENTS PAYS ⁽¹⁾	42
I-3) DISTINCTION ENTRE «DISPOSITIF MEDICAL» ET «MEDICAMENT» ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾	42
II) L'HIRUDINICULTURE	44
II-1) UN BESOIN IMPERIEUX ⁽²⁾	44
II-2) RICARIMPEX® : UNE SOCIETE D'ELEVAGE ⁽²⁾ ⁽¹⁸⁾	45
II-2-1) Elevage en milieu reconstitué	45
II-2-2) Elevage en laboratoire	48
II-3) DE LA COMMANDE A LA DESTRUCTION DES SANGSUES ⁽¹⁸⁾	51
II-3-1) Commande	51
II-3-2) Réception	53
II-3-3) Conservation	53
II-3-4) Délivrance pharmaceutique	55
II-3-5) Destruction	56
III) L'HIRUDOTHERAPIE.....	56
III-1) RAPPEL SUR L'HEMOSTASE ⁽²⁰⁾ ⁽²¹⁾	56
III-1-1) L'hémostase primaire	56
III-1-2) La coagulation plasmatique	59
III-1-3) La fibrinolyse	63
III-1-4) Evaluation de ces mécanismes	63
III-2) SUBSTANCES ACTIVES ⁽¹⁾ ⁽²⁾ ⁽²²⁾	63
III-2-1) L'anticoagulant : l'hirudine	64
III-2-2) Les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire	65
III-2-2-1) L'apyrase	65
III-2-2-2) La caline	65
III-2-2-3) La collagénase	65
III-2-3) Les inhibiteurs de la protéase	65
III-2-3-1) La bdelline	65
III-2-3-2) L'églisine	65
III-2-4) Les protéases	66
III-2-4-1) La destabilase	66
III-2-4-2) La hyaluronidase	66
III-2-4-3) La lipase et l'estérase	66
III-2-5) Autres substances	66
III-3) INDICATIONS THERAPEUTIQUES	67
III-3-1) En chirurgie	67
III-3-2) En médecine moderne ⁽¹⁾ ⁽²⁾	69
III-4) LES EFFETS INDESIRABLES	71
III-4-1) La douleur ⁽¹⁾ ⁽²⁾	71
III-4-2) L'inflammation	72
III-4-3) L'allergie	72
III-4-4) Saignement prolongé	72
III-4-5) Infections à <i>Aeromonas hydrophila</i>	74
III-5) CONTRE-INDICATIONS ⁽¹⁾	76
CONCLUSION	77
BIBLIOGRAPHIE	79
RESUME.....	81

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : <i>Les sangsues pratiquées par Boilly (1761-1845), 1827</i>	8
Figure 2 : <i>Portrait de Broussais (1772-1838)</i>	10
Figure 3 : <i>Plus de sangsues, Audin-Rivière, 1827</i>	12
Figure 4 : <i>Le bdellomètre du Docteur Sarlandière</i>	14
Figure 5 : <i>Les sangsues mécaniques de M. Alexandre</i>	14
Figure 6 : <i>Sangsues dans leur bocal</i>	19
Figure 7 : <i>Allongement d'une sangsue dans l'eau</i>	21
Figure 8 : <i>Monographie des hirudinées, A. Moquin-Tandon, 1846</i>	22
Figure 9 : <i>Aquarelle originale de J. Anglas</i>	23
Figure 10 : <i>Bouche à trois mâchoires</i>	24
Figure 11 : <i>Ventouse postérieure</i>	24
Figure 12 : <i>Coupe longitudinale d'Hirudo medicinalis</i>	29
Figure 13 : <i>Tête d'une sangsue avec ses « yeux »</i>	31
Figure 14 : <i>Mode de déplacement de la sangsue</i>	32
Figure 15 : <i>Incision trifide suite à une morsure de sangsue</i>	33
Figure 16 : <i>Schéma d'un cocon d'Hirudo medicinalis</i>	34
Figure 17 : <i>Liste rouge des animaux menacés</i>	38
Figure 18 : <i>Extrait des annexes de la convention de la CITES</i>	40
Figure 19 : <i>Elevage en milieu reconstitué</i>	46
Figure 20 : <i>Une sangsue et son cocon dans la tourbe</i>	47
Figure 21 : <i>Cocons</i>	49
Figure 22 : <i>Bocaux contenant des sangsues destinées à la vente</i>	50
Figure 23 : <i>Grille des tarifs 2012 de Ricarimpex®</i>	52
Figure 24 : <i>Notice de conservation des sangsues</i>	54

Figure 25 : <i>Lavage des sangsues, affiche réalisée pendant un stage au préparatoire du CHU de Rouen</i>	55
Figure 26 : <i>Schéma de l'hémostase</i>	59
Figure 27 : <i>Formation d'un caillot sanguin</i>	61
Figure 28 : <i>Schéma de la coagulation</i>	62
Figure 29 : <i>Fixation de l'hirudine sur la thrombine</i>	64
Figure 30 : <i>Application de sangsues après une réimplantation de doigt</i>	68
Figure 31 : <i>Application de sangsues dans le cas d'une gonarthrose</i>	71
Figure 32 : <i>Antibiogramme de Aeromonas Hydrophila</i>	75

INTRODUCTION

« Disgracieux », « sale », « parasite » ou « vampire suceur de sang » sont des termes dont pourraient être qualifiées les sangsues par les nombreuses personnes qui, chaque année, en retrouvent accrochées à leur peau après s'être baignées dans des eaux stagnantes. Néanmoins, en dépit de cette image négative, cette Hirudinée s'est faite une meilleure réputation en médecine et plus particulièrement dans le domaine de la chirurgie plastique et traumatologique puisqu'elle est, entre autres, utilisée pour permettre la revascularisation d'un doigt réimplanté.

C'est dans le cadre de mon stage hospitalier au préparatoire du CHU de Rouen que j'ai découvert les sangsues. J'étais alors en charge de leur entretien et rapidement je me suis intéressée à leur utilisation en particulier dans le service de chirurgie de la main du Professeur Auquit-Auckbur alors dirigé par le Professeur Milliez. Les questions que cet intérêt ont suscitées étaient notamment : comment un si petit animal peut-il aider à la réimplantation d'un doigt ou à la survie d'un lambeau? Pourquoi la sangsue a-t-elle sa place dans le monde chirurgical ?

Nous essayerons d'y répondre en étudiant dans un premier temps l'histoire et la physiologie de la sangsue puis dans un second temps les propriétés qui ont fait de la sangsue un outil thérapeutique en précisant son statut réglementaire, les particularités de sa culture, ses indications thérapeutiques et les modalités pratiques de son utilisation.

PARTIE A : La sangsue

I) Historique

Les premières traces de l'utilisation des sangsues remontent à environ 3 000 ans, de nombreux dessins hiéroglyphes ont été retrouvés dans des grottes et pyramides égyptiennes. A partir de cette époque, on retrouve les sangsues à travers toutes les époques, Antiquité, Moyen-Age, Renaissance puis XIX^{ème} et XX^{ème} siècle.

I-1) De l'Antiquité au Moyen-Age ⁽¹⁾

Depuis l'Antiquité, les évacuations sanguines ont été employées chez de très nombreux peuples pour guérir un ensemble considérable de maladies : en effet, il avait été observé que les saignements nasaux ou hémorroïdaux soulageaient, en grande majorité, les malades. C'est pourquoi ce phénomène a essayé d'être reproduit en provoquant une saignée c'est-à-dire une section des veines ou une scarification de la peau.

C'est en Inde, bien avant notre ère, que l'on retrouve la première illustration des sangsues : le Dieu indien de l'Ayurveda, Dhanvantari, fut représenté avec une sangsue dans l'une de ses quatre mains, la sangsue en tant que symbole des traitements naturopathiques.

En Egypte, dans un tombeau de Thèbes de la XVIII^{ème} dynastie (1 600 - 1 300 avant J.-C), une représentation murale d'un médecin posant une sangsue sur le front d'un patient a été retrouvée.

Du côté des Grecs, Hippocrate définit la Théorie des humeurs. Elle fut considérée comme la clé de la médecine antique et comme un pilier pour l'analyse de l'équilibre du corps humain. La Santé de l'esprit et du corps repose sur l'équilibre des quatre humeurs du corps que sont : le sang, la phlegme, la bile jaune et la bile noire. La prédominance ou l'influence excessive de l'une de ses humeurs est à l'origine des maladies physiques et psychologiques : la pratique de la saignée chez le patient permettait ainsi d'éliminer l'excès des sécrétions.

Néanmoins, Hippocrate qualifiait plus les sangsues de parasites que d'outil thérapeutique et faisait de son mieux pour s'en débarrasser.

Nicandre de Colophon (200 - 131 avant J.-C) est le premier à parler de sangsues dans l'un de ses poèmes médicaux *Alexipharmaque* : la sangsue utilisée contre les morsures vénéneuses.

Cependant, la véritable thérapie par les sangsues fut connue grâce à Thémison de Laodicée (123 - 43 avant J.-C) : il les appliquait sur les tempes de ses patients dans les affections aiguës du cerveau.

C'est avec Pline l'Ancien (23 – 79 avant J.-C) que nous trouvons l'utilisation des sangsues pour traiter les crises hémorroïdaires et les phlébites. Cette thérapie est nommée sous le terme *sanguisuga* (de *sanguis* je suce et de *suga* le sang). Il fut le premier à comparer les sangsues aux ventouses ⁽³⁾.

Vers 360 après J.-C, Oribase utilisait les sangsues contre les inflammations des yeux, Paul Eginète, au même siècle, les utilisait contre les fièvres inflammatoires et Aetius en l'an 445 s'en servait contre la manie.

Dans le même temps, les médecins arabes dont Ibn-Baitar confirment les bénéfices de ces traitements par les sangsues. Ils la nomment *aleca* (de *alaqah* : sangsue, chose suspendue ou encore caillot de sang). *Alaqah* est aussi le nom d'un embryon humain de deux semaines : ces médecins considèrent que l'Homme passe par le stade de sangsue lors de son évolution.

Avicenne, philosophe et médecin de Perse, utilise des sangsues pour les maladies de la peau. En Turquie, cette utilisation est toujours d'actualité, en particulier pour traiter l'eczéma.

Devant l'intérêt accordé aux sangsues, des dames romaines les ont testées pour concourir à leur beauté. En effet, elles ont trouvé en *Hirudo medicinalis* une manière de colorer leurs cheveux en brun en fabriquant un liquide à base de graines de sureau et d'une décoction de sangsues (liquide obtenu par macération pendant soixante jours dans un vase de plomb avec du vin rouge et du vinaigre) (3).



Figure 1 : Les sangsues pratiquées par Boilly (1761-1845), 1827

- Source : http://galartiss.ch/v2/en/lots?page=shop.browse&category_id=355

I-2) Du Moyen-Age à la Renaissance ^{(1) (4)}

La chute de l'empire romain entraîne la christianisation de toute l'Europe, et le retour du messie se fait attendre. La maladie est alors considérée comme une punition divine et la médecine perd son succès.

Ce n'est qu'à l'époque de Charlemagne, l'an 800, que la médecine renaît.

Jusqu'au XV^{ème} siècle, l'emploi des sangsues reste confidentiel. En Allemagne, les sangsues étaient considérées comme vénéneuses ce qui est sans doute dû aux réactions allergiques qu'elles entraînent.

A la fin du Moyen-Age, les sangsues sont utilisées pour de nombreuses maladies, le terme sangsue prend alors divers sens : un traitement, un cataplasme, une drogue et l'apothicaire qui vend l'animal.

C'est en s'ouvrant sur le monde que les Européens s'aperçoivent que l'Afrique, l'Asie et l'Océanie connaissent et utilisent les sangsues. Le médecin Strange a relaté son voyage en Australie et sa rencontre avec les indigènes : il y explique un rite de purification par les sangsues dans une fontaine d'eau naturelle visant à prévenir toute maladie, ils nomment cela le « bain rouge ».

Vers 1550, une description détaillée de la sangsue médicinale est faite par Conard Gessner de Zurich. L'utilité des sangsues dans le traitement de l'aménorrhée est signalée par Ambroise Paré, à la même époque. Une centaine d'année plus tard, Jérôme Negrisoli rédige un traité sur l'emploi des sangsues.

Jusqu'à la Révolution Française, les sangsues sont synonymes de médecine populaire car plus utilisées par les barbiers que par les médecins : ceux-ci préconisent plus la saignée par le scarificateur ou la lancette.

Mais très vite, un regain d'intérêt pour les sangsues apparaît : en effet avec la Révolution Française, il n'y a pas assez de chirurgiens pour faire face à l'accroissement du nombre de blessés, les sangsues sont alors réquisitionnées pour les phlébotomies et les scarifications.

I-3) Au XIX^{ème} siècle : de la gloire à la régression ^{(1) (3)}

Au début du XIX^{ème} siècle commence le succès des sangsues.

C'est tout d'abord avec Vitet de Lyon, dans son *Traité de la sangsue*, que les bénéfices des sangsues sont évoqués, en particulier dans les inflammations veineuses de suite de couche.

Puis François Joseph Victor Broussais (1772 - 1838) continua, directement ou indirectement, à valoriser l'emploi des sangsues en thérapeutique.

I-3-1) Broussais et sa doctrine

C'est avec sa *doctrine physiologique* ou *doctrine de l'irritation* publiée en 1816, sous le titre d'*Examen des doctrines médicales*, que les sangsues ont connu leur apogée en matière d'intérêt et d'utilisation.

Sa doctrine est fondée sur les principes suivants :

- L'irritabilité (le tonus) est la source de tous les phénomènes vitaux
- De l'état normal ou anormal de l'irritabilité dérivent la santé ou la maladie
- L'irritation est le produit des irritants sur l'irritabilité c'est la vie elle-même en action et la seule cause des maladies
- 97% des maladies sont sténiques, ce qui signifie congestives
- Toutes les maladies sténiques sont inflammatoires
- Dans la plupart des cas, le point de départ de l'inflammation se trouve dans l'appareil digestif (gastro-entérite)
- Toutes les maladies sont primitivement locales, ce sont des affections locales qui produisent les pathologies générales
- On guérit les maladies au moyen de la dilution, par l'évacuation des vaisseaux, par les sangsues et les antiphlogistiques (anti-inflammatoires).

On peut résumer sa doctrine par ce principe : « toute maladie étant une hyperstimulation (le plus souvent une inflammation de l'estomac), il faut la combattre par des mesures anti-inflammatoires (des antiphlogistiques) : l'application des sangsues de préférence sur l'abdomen et une diète stricte ».

La matière vivante n'a qu'une seule propriété : la contractibilité. Lorsque la stimulation produite chez l'homme par des agents modificateurs est renfermée dans des limites convenables, il existe un équilibre entre les organes et leurs actions réciproques : état physiologique.



Figure 2 : Portrait de Broussais (1772-1838)

– Source : <http://blog.bnf.fr/gallica/?p=2418>

L'équilibre est rompu si l'excitation est trop faible (débilité) ou trop forte (irritation). L'irritation provoque ainsi une inflammation car dans la partie irritée arrivent en trop grande abondance des liquides.

Les diverses maladies résultent donc du degré d'intensité de l'inflammation et du nombre des organes touchés. La thérapeutique doit donc être avant tout sédative ou débilitante.

Ainsi, toutes les maladies aiguës ou chroniques provenant d'une irritation locale, on essaiera de combattre cette irritation surtout par des émissions sanguines. Les sangsues et les ventouses scarifiées, moins débilitantes que les saignées générales, joueront par la suite un grand rôle.

Pour Broussais, la médecine physiologique est un véritable système, toute fièvre essentielle se rapporte à une gastro-entérite simple ou compliquée.

Dans une ordonnance de Broussais datant de 1836, il pose le diagnostic d'une gastro-entérite mal soignée, le traitement consiste en une diète stricte (légumes, poissons, eau), en lavements de mucilages (eau de guimauve), en bains à l'eau de son, en mesures anti-inflammatoires comme la saignée (1/2 L de sang) et si ce n'est pas suffisant, application d'une vingtaine de sangsues sur le foie.

Broussais reconnaît l'efficacité de sa doctrine dans de très nombreuses maladies comme le choléra, le typhus, la rage, la cachexie, etc...

I-3-2) Retentissement sur la vie quotidienne

La doctrine physiologique, dès 1815, connut son heure de gloire. L'influence s'étendit sur l'Europe entière ainsi l'engouement médical et populaire pour les sangsues fut grand.

La mode vestimentaire fut aussi touchée par cette influence : les dames portaient des robes faites de tissus représentant la sangsue médicinale, on parle alors de « robes à la Broussais ».

Dans la littérature, Balzac évoque les sangsues dans « Physiologie du mariage ».

De très nombreuses personnes célèbres ont été soignées par les sangsues : ce fut le cas pour Balzac qui, lors de son retour de Saint-Petersbourg en 1843, fut pris d'une douleur généralisée nécessitant une thérapie par les sangsues.

I-3-3) Conséquences économiques et écologiques de cet engouement

En 1820 - 1840, la demande française est telle que les réserves s'épuisent, entraînant le dépeuplement de tous les marais. La pêche est abusive et déjà des voix s'élèvent : en 1827 Audin-Rivière, médecin à Paris, écrit un petit fascicule s'intitulant « Plus de sangsues ! ». Il condamne l'abus des sangsues, il reproche aux médecins d'utiliser des quantités astronomiques de sangsues pour tout et n'importe quoi.

PLUS
DE SANGSUES!

PAR AUDIN-ROUVIÈRE,

Médecin-Consultant, ancien professeur d'Hygiène au Lycée de Paris,
Membre du Bureau des Consultations médicales.

La sangsue un jour passera.

SCRIBE.

Une erreur reconnue est souvent une
vérité acquise.

RENAULDIN.



CHEZ PONTHEU ET C^{ie}, PALAIS-ROYAL;

ET CHEZ LES PRINCIPAUX LIBRAIRES.

1827.

Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France

Figure 3 : Plus de sangsues, Audin-Rivière, 1827

– Source : <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5687501z>

L'Allemagne, l'Angleterre et l'Amérique suivent la France dans ces débordements et très vite, ces pays épuisent leurs réserves. L'importation se fait alors plus loin : en Bohême, Hongrie, Grèce, Turquie. Les sangsues proviennent à la fois de l'eau douce et de l'eau de mer. Certaines sont plus convoitées, ce sont celles de Terre-neuve, du Golfe de Guinée et des eaux chiliennes.

Afin d'augmenter leur profit, certaines entreprises se lancent dans l'exportation tant de sangsues importées que de sangsues provenant de l'hirudiniculture. Cette exportation (qui reste néanmoins moins importante que l'importation) se réalise vers l'Espagne, la Belgique, les DOM-TOM, l'Angleterre, la Suisse, le Brésil, la Confédération Germanique et les Etats-Unis. Ces derniers représentent un gros client pour l'Europe du fait de leur échec à élever la

sangsue médicinale. Ils proposent même une prime de 500 dollars à quiconque réussira à élever la sangsue médicinale.

En 1829, 45 millions de sangsues sont importées en France. Mais lors de ces transports, les sangsues souffrent de la chaleur, la mortalité est élevée.

Une véritable activité commerciale s'organise autour de ce ver. Des services de chariots en poste furent organisés pour approvisionner Paris et la France.

En 1833, près de 100 millions de sangsues par an sont utilisées soit 3 sangsues par habitant.

En 1846, le ministre de l'Agriculture et du Commerce (L. Cunin-Gridaine) adresse une circulaire aux préfets pour attirer leur attention sur la pénurie des sangsues : « L'école de Pharmacie de Paris... est d'avis que, cette disette n'existerait pas si l'on avait adopté, pour régler la pêche des sangsues, des dispositions semblables à celles qui ont été prises pour la chasse et pour la vente des gibiers, ainsi que pour la pêche des poissons. Il est à remarquer, en effet, que la pêche de ces annélides a été poussée à l'extrême et que l'on a épuisé les marais non seulement des sangsues propres à l'usage médical, mais encore de celles qui, ne rendant par leur petitesse, que des services insignifiants, auraient dû être conservées pour la propagation de l'espèce. L'Ecole de Pharmacie... demande que la pêche des sangsues soit interdite dans la saison où elles se reproduisent ... il faudrait rejeter les trop petites comme les trop grosses... »⁽²⁾.

Malgré cela, les activités issues du commerce des sangsues continuent. Une nouvelle profession semble apparaître : en effet, les femmes des gardes-malades prennent en main la pose des sangsues sous l'ordre des médecins qui sont les seuls à garder le privilège de l'indication thérapeutique. De plus, une nouvelle activité commerciale apparaît : l'hirudiniculture (ou culture contrôlée des sangsues) dans de grandes étendues d'eaux artificielles ou remodelées.

Conséquence directe de toutes ces nouveautés : le prix du coût de transport et des intermédiaires explosent. En 1806, une sangsue s'achète de 12 à 15 francs et en 1836 elle se vend 200 francs. Parallèlement à cela, des contrefaçons et tromperies se développent.

I-3-4) Le bdellomètre : le substitut de la sangsue⁽³⁾

Devant l'émergence de la thérapie par les sangsues, de nombreux problèmes sont apparus :

- Des inconvénients liés à son utilisation et aux scarifications : la population trouve cela répugnant, la reproductibilité de l'efficacité de la pose de la sangsue est mauvaise, d'une sangsue à l'autre on ne peut pas évaluer la quantité que la sangsue va ingérer puisque certaines sont voraces, d'autres moins et que les unes se remplissent et les autres se détachent de suite.
- Des inconvénients liés à la dépense pharaonique qu'entraîne l'achat des sangsues (1,5 millions de francs par an)

En 1819, le docteur Sarlandière, disciple du médecin de Val-de-Grâce imagina un appareil qui puisse accélérer ou ralentir l'abord de sang, qui serve à mesurer la quantité de fluide qu'on voudra soustraire ; il l'appela le bdellomètre. Il était portable et d'une belle exécution.



Figure 4 : Le bdellomètre du Docteur Sarlandière

- Source : http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=2668889_medhis5302-04-253-01&req=4

En 1847, devant la répugnance que l'application des sangsues faisait éprouver à certaines personnes, l'irrégularité de leur fonction et l'élévation du prix due à leur utilisation en chirurgie, un certain Monsieur Alexandre imagina lui aussi des « sangsues mécaniques ». Il combina divers instruments pour remplir le même but qu'une saignée réalisée par une sangsue mais sans les inconvénients. Ces « sangsues mécaniques » fonctionnent par « un vide progressif continu pouvant être comparé à une succion exercée par les lèvres », ce qui les différencie du mécanisme des ventouses.



Figure 5: Les sangsues mécaniques de M. Alexandre

- Source : <http://cnum.cnam.fr/ILL/BSPI.48.html>

I-3-5) Les indications de l'hirudothérapie au XIX^{ème} siècle

A cette époque, les bienfaits de la salive de la sangsue médicinale ne sont pas connus mais une distinction entre les pathologies nécessitant une saignée générale et celles nécessitant une saignée locale par sangsues ou ventouses est établie.

Les sangsues étaient utilisées dans les inflammations locales, les crises hémorroïdaires, les phlébites, les pleurésies... autant chez les adultes que chez les enfants.

Dans *le dictionnaire de médecine pratique* de M. Ferd. Hoefler en 1859, une des règles de la conduite du traitement à cette époque est qu'un petit nombre de sangsues excite l'inflammation, alors qu'un grand nombre la calme. En effet, dans les traitements avec peu de sangsues, les réactions allergiques des trois premiers jours prédominent et peu de réactions anti-allergiques sont constatées puisque la quantité de salive injectée est faible. Alors qu'avec les traitements avec un nombre plus important de sangsues, la réaction primaire allergique n'est pas plus forte, mais la réaction secondaire anti-inflammatoire prend toute son ampleur.

A partir de 1850, les critiques sont de plus en plus nombreuses, les patients perdent trop de sang et le nombre de décès augmente. On qualifie la méthode de Broussais de « vampirisme ».

I-3-6) Régression des sangsues

La naissance de la médecine moderne, avec Virchow et sa découverte de la cellule en 1858, la réduction des fonctions vitales à une pure mécanique, ainsi que la découverte des microbes et de la stérilisation par Koch et Pasteur, reclassèrent les sangsues à la médecine populaire.

L'épidémie de choléra en 1832 et l'avènement de l'asepsie par Pasteur poussent les médecins à considérer la sangsue comme un vecteur de germes.

Ces annélides n'étant pas stériles, elles ne sont plus acceptées par la médecine académique.

A partir de 1860, il s'ensuit donc une chute vertigineuse de la consommation des hirudinées. Les prix s'effondrent, la production dépasse la demande et l'élevage de sangsues est abandonné par de nombreuses personnes. La pénurie de bétail et de main d'œuvre au cours de la première Guerre mondiale renforce la chute de la production française et l'abandon de l'hirudiniculture.

La pénurie, l'échec de la méthode et l'avènement de l'asepsie sont à l'origine du déclin de l'utilisation des sangsues vivantes.

Depuis la fin du XIX^{ème} siècle, aucune publication sur l'utilisation des sangsues en Europe occidentale n'est relevée, sauf en Allemagne en 1930.

Malgré le désintérêt pour les traitements des sangsues, les recherches continuent fin XIX^{ème} et courant XX^{ème} siècle: en 1884, Haycroft découvre une substance contenue dans la salive de la sangsue qui inhibe la coagulation sanguine mais les médecins recommandent toujours l'utilisation des extraits de sangsues.

I-4) Au XX^{ème} siècle : de l'abnégation au renouveau ⁽¹⁾

Au début du XX^{ème} siècle, les sangsues voient leur intérêt chuter, cependant les recherches continuent.

I-4-1) Utilisation des sangsues

En France, à la suite des réactions à l'emploi immodéré de ces annélides puis la pénurie de sangsues en Europe, leur prix devenu exorbitant, l'impossibilité d'utilisation dans des conditions stériles, les nouveaux concepts thérapeutiques ne laissant plus de place aux techniques de la saignée et ensuite au mauvais remboursement des caisses maladie (1972), les sangsues disparaissent de la Pharmacopée Française en 1937 puis du Codex français et donc des officines en 1938.

Néanmoins, elles font encore partie de la pratique ; un article de 1949 les recommande même dans les congestions viscérales, les péricardites, les myélites, l'œdème laryngé, l'angine de poitrine, l'hémiplégie, les autres états inflammatoires et congestifs (céphalées, vertiges, otites, entorses et luxations), les contusions...

En Suisse, les caisses maladies remboursent les traitements, mais seulement dans le cadre des assurances complémentaires.

En Russie, Turquie et Bulgarie, la thérapie par les sangsues continue. Ce sont même les Russes qui ont développé la technologie moderne de production de sangsues en laboratoire, à grande échelle. La médecine moderne étant un produit de luxe, le peuple russe se soignait lui-même avec des sangsues et il en a gardé la tradition.

Après 1920, un regain d'intérêt (grâce à Bernahard Aschner) pour la thérapie selon les constitutions renaît dans les pays de langue allemande, et la dépuration revient à la mode.

En 1935, les sangsues y retrouvent leur place à côté des saignées, grâce à l'ouvrage de Heinz Bottenberg.

I-4-2) Extraits de sangsues

Dès 1891, Schulte remarque que les extraits se conservent mal, ils doivent donc être rapidement utilisés. Il les fait fondre avec du thymol. La conservation s'étend alors d'un jour à une année, mais avec une perte d'efficacité d'environ 40%.

Un extrait plus pur et se conservant mieux fut obtenu en le portant à 60°C pendant deux heures et en faisant précipiter certaines substances avec du chloroforme avant de pratiquer une dialyse. En concentrant la solution, on obtient un résidu brun laqueux, sans perte d'efficacité, de 8 mg par tête de sangsue. Franz, en 1903, appela cette préparation « herudin », puis Jacobi lui donna le nom de « Hirudin ». Néanmoins, l'intérêt de ces extraits diminua avec la découverte de l'héparine par Mc Lean en 1916.

I-4-3) L'hirudine

Dès 1884, Haycraft découvre l'hirudine et son pouvoir anticoagulant. Il démontre qu'un extrait obtenu à partir de la tête de la sangsue peut empêcher la coagulation du sang in vitro (à l'époque, on ne connaissait aucun inhibiteur de coagulation, si ce n'est quelques sels toxiques). Il injecte à des chiens et des lapins la substance aqueuse obtenue par filtration d'un mélange constitué à partir de têtes de sangsues durcies par macération dans l'alcool absolu puis séchées et broyées dans une solution de chlorure de sodium.

Haycraft observe que :

- l'action anticoagulante dure quelques heures
- la substance responsable de cet effet est éliminée dans l'urine
- l'extrait de sangsue est très bien supporté.

En 1891, Heidenhain découvre l'action lymphagogue des extraits de sangsues. En 1895, Ledoux confirme leur action anti-infectieuse en constatant l'imputrescibilité du sang d'hirudinée.

Sahli, le premier, montre que l'injection intraveineuse d'hirudine s'oppose à la formation d'un caillot au cours de la pénétration d'un corps étranger intravasculaire. Il est, dès cette époque, amplement démontré que ce n'est pas à la petite saignée locale, provoquée par la succion de la sangsue, qu'il faut attribuer les heureux effets de cette thérapeutique, mais bien à la pénétration dans l'organisme de la protéine qu'elle sécrète : l'hirudine.

Ceci a été confirmé par la suite, lorsqu'on tenta de substituer à l'hirudinisation l'administration d'extraits hirudiniques.

En 1909, P.E. Weil et Boye, font la preuve de l'hémophilie locale et générale provoquée par l'hirudine sécrétée par la sangsue et voient leurs recherches confirmées par Weil, Mouriquand et Challier.

En 1922 et 1924, Termier, au XXXI^{ème} et XXXIV^{ème} Congrès de Chirurgie, attire l'attention sur l'heureuse influence du traitement par les sangsues sur l'évolution des phlébites.

La molécule hirudine, inhibiteur spécifique de la thrombine, anticoagulant le plus puissant connu dans la nature, n'a été isolée qu'en 1955. Son utilisation à grande échelle n'est arrivée qu'avec l'apport du génie génétique ; la purification étant trop complexe et trop coûteuse pour une utilisation à grande échelle.

P.E. Morhardt, à propos du « renouveau des sangsues », conclut en 1949 : « les indications de la sangsue concernent d'abord les maladies du système veineux, notamment des thromboses et embolies, les phlébites, les crises hémorroïdaires, les inflammations phlegmoneuses, les abcès amygdaliens, certaines affections oculaires. Certains troubles nerveux et mentaux en bénéficieraient également, de même la ménopause surtout compliquée de troubles circulatoires... »

I-4-4) Le renouveau de la thérapie par les sangsues

En 1939, Lindemann découvre que la salive de la sangsue contient de l'histamine, expliquant les réactions allergiques fréquentes survenant après un traitement et disparaissant dans les trois jours.

Fin XX^{ème} siècle, début XXI^{ème} siècle, environ 200 ans après l'époque de Broussais, la thérapie par les sangsues connaît un nouvel engouement, notamment en chirurgie réparatrice.

Au début du XIX^{ème} siècle, John Friedrich Dieffenbach, père de la chirurgie plastique, avait déjà utilisé des sangsues pour une reconstruction du nez.

En France, c'est grâce au professeur Baudet, de Bordeaux, que les sangsues sont de nouveau utilisées dans le cadre d'une réimplantation de doigt.

Dès les années 1980, les sangsues envahissent les hôpitaux américains, où l'utilisation est maintenant très courante en chirurgie réparatrice (les Américains produisent un grand nombre d'articles sur ce sujet). Depuis cette époque, les sangsues sont d'usage courant aux USA, en Allemagne, en Suisse et en France.

Ainsi, en 2004, la FDA - *Food and Drug Administration* – agence du médicament américain, autorise l'usage des sangsues à des fins médicales.

II) Physiologie d'*Hirudo medicinalis*

II-1) Etymologie⁽¹⁾

Hirudo medicinalis est l'espèce la plus connue de sa famille, les Hirudinées. C'est l'espèce la plus utilisée.

Le terme sangsue vient du nom latin *sanguisuga* signifiant je suce le sang, terme utilisé par Pline l'Ancien. En Italie, la sangsue est nommée *sanguisuga*.

Galien nomme la sangsue *hirudo*, issu de *hoero* signifiant j'adhère. C'est Linné qui fut le premier à qualifier la sangsue médicinale en employant le terme *medicinalis*.

Lamarck (1744 - 1829) regroupa toutes les sangsues dans la famille des *Hirudinées*.

Les Grecs, quant à eux, dénomment la sangsue sous le terme de *bdella* venant de *bdello* signifiant je trais.

En Angleterre, on appelle la sangsue *leech*, dérivant de *leace* physicien/médecin, preuve de l'utilisation thérapeutique des sangsues.



Figure 6 : Sangsues dans leur bocal

- Source : Collection personnelle

II-2) Classification ^{(5) (6)}

Règne : **Animalia** (Animal)

Sous-règne : **Métazoaires** → Animaux multicellulaires, hétérotrophes

Embranchement : **Annelida** (Annelides) → Triphoblastiques (les sangsues possèdent 3 feuilletts embryonnaires, l'ectoblaste, le mésoblaste et l'endoblaste) et coelomates (elles présentent une cavité creusée dans le mésoblaste, le coelome).

Classe : **Clitellata** (Clitellates) → Possèdent un clitellum, renflement de certains métamères.

Sous-classe : **Hirudinea** (Achètes) → Absence de parapodes et de soies.

Ordre : **Arhynchobdellida** (Gnathobdellida) → Présence de 3 mâchoires dentées au niveau du pharynx.

Famille : **Hirudinidae**

Genre : **Hirudo**

Espèce : ***Hirudo medicinalis***.

II-3) Anatomie

II-3-1) Externe

Hirudo medicinalis est un annélide possédant un corps tantôt aplati tantôt en forme d'olive. La taille diffère en fonction des différentes espèces mais c'est principalement grâce à la coloration du corps que l'on différencie ces espèces.

II-3-1-1) Taille ^{(1) (7)}

Hirudo medicinalis présente une taille variable d'à peu près 10 centimètres de long sur 1,5 centimètres de large. Cependant, la sangsue a une très grande capacité à se rétracter sous une forme en olive mesurant alors environ 5 centimètres et à s'étendre jusqu'à 15 à 20 centimètres de long.



Figure 7 : Allongement d'une sangsue dans l'eau
- Source : Baranger Bernard Photographe

II-3-1-2) Couleur ⁽²⁾

C'est en partie grâce à la pigmentation du corps de la sangsue, variable du fait de leur situation géographique, que l'on différencie les espèces. En effet, on peut distinguer 3 sangsues : française landaise - française camarguaise - hongroise.

La sangsue française landaise, dite sangsue grise, possède sur sa robe dorsale, de façon médiane, une bande vert émeraude avec de part et d'autre une ligne noire, mince et rectiligne. Sa face ventrale est vert clair, lisse au toucher et possède deux bandes noires sur les côtés. Elle est en voie de disparition.

La sangsue française camarguaise a, quant à elle, une bande médiane vert jaunâtre sur sa face dorsale avec des deux côtés une ligne noire. Sa face ventrale est aussi vert jaunâtre, lisse au toucher et avec une bande noire.

La sangsue hongroise dite sangsue verte se pêche en Turquie, Croatie et Grèce. C'est cette sangsue que l'on élève. Elle a des couleurs vives et variées : du vert foncé, du rouge brique, du jaune et du noir honorent sa robe.

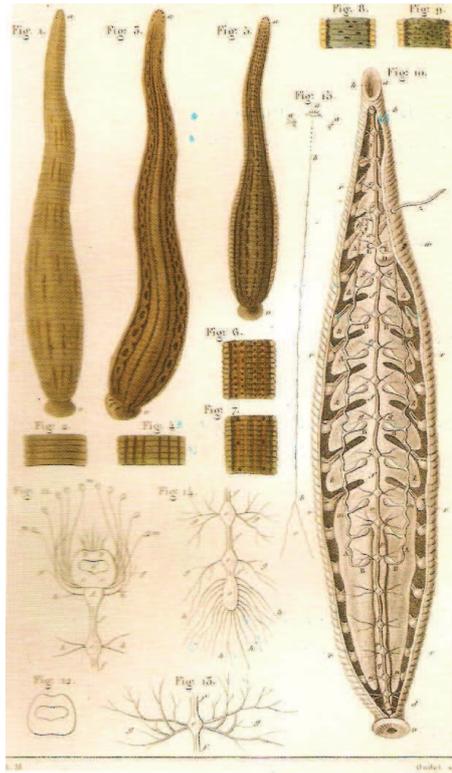


Figure 8: *Monographie des hirudinées*, A. Moquin-Tandon, 1846

– Source : *Thérapie par les sangsues*, Livre, Dr D. Kaehler Schweizer

II-3-1-3) Métamère ^{(7) (8) (9)}

Un métamère est issu d'une division primitive du mésoderme de part et d'autre de la corde dorsale. C'est un élément semblable relié avec d'autres par des membranes souples, ils se succèdent tous les uns après les autres permettant une organisation originale du corps de l'annélide.

Cette métamérie est caractéristique des annélides dont le corps est donc partagé en métamères dits aussi anneaux.

Néanmoins, cette division externe ne correspond pas à une division interne : l'intérieur de la sangsue ressemble à une grande cavité.

La sangsue a dès sa naissance son nombre définitif d'anneaux. Par conséquent, elle grandit par l'agrandissement de ses anneaux et non par la synthèse d'autres anneaux : une jeune sangsue est de taille inférieure à une sangsue adulte, mais elle possède déjà la même anatomie interne et externe. Au stade adulte, caractérisé par la prise d'un repas sanguin, elle devient apte à procréer.

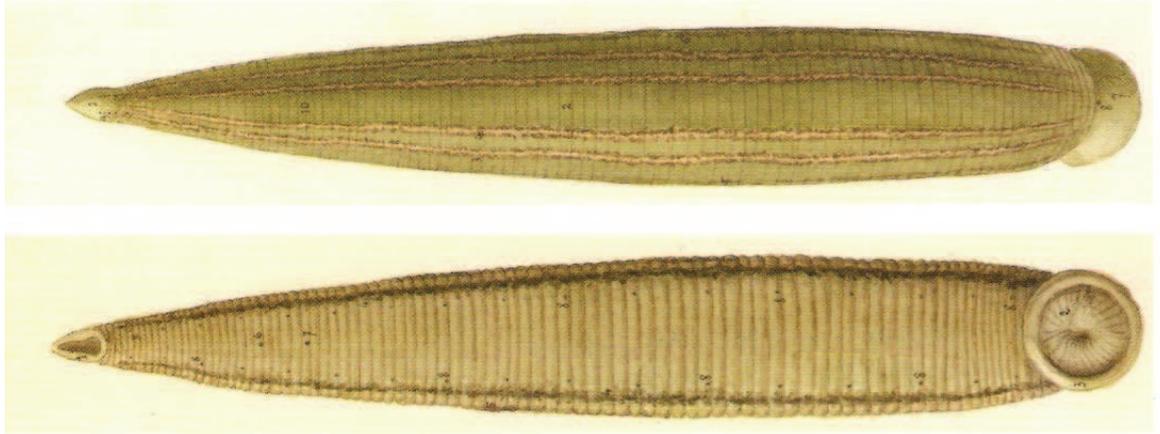


Figure 9: Aquarelle originale de J. Anglas
 – Source : *Thérapie par les sangsues*, Livre, Dr D. Kaehler Schweizer

II-3-1-4) Ventouses^{(1) (2) (7)}

Hirudo medicinalis possède une ventouse à chaque extrémité de son corps : une antérieure qualifiée de buccale et une autre postéro terminale.

Ces deux ventouses, en plus d'être situées à deux endroits différents, ont des fonctions différentes :

- La ventouse buccale a la forme d'un triangle lui permettant d'exercer une succion sur le support auquel elle se fixe. On y trouve quelques muscles longitudinaux et une seule fibre circulaire. Elle est perforée par l'orifice buccal.
- La ventouse postérieure est plus grande et a une forme discoïde, contrairement à la ventouse buccale elle n'est pas perforée. C'est grâce à cette ventouse que la sangsue se déplace ; sa face ventrale est tournée vers la face ventrale du corps. On note également la présence de papilles sensorielles sur la face dorsale.

Mécanisme d'adhérence des ventouses : L'adhérence sur un support lisse s'explique par l'intervention, premièrement, d'un mucus collant sécrété par la ventouse postérieure. Cette sécrétion se fait grâce à des nombreuses glandes unicellulaires débouchant sur la face ventrale de la ventouse, on parle de « glandes » de la ventouse.

Deuxièmement, la musculature intrinsèque du corps permet l'adhérence de la sangsue sur un support.

La ventouse buccale, en effectuant sa succion, crée une dépression via la contraction des muscles buccaux.



Figure 10 : *Bouche à trois mâchoires*
- Source : Baranger Bernard Photographe



Figure 11 : *Ventouse postérieure*
- Source : Baranger Bernard Photographe

II-3-2) Interne

II-3-2-1) Téguments⁽⁷⁾

Les téguments sont l'ensemble des tissus de recouvrement des animaux. Ils comportent l'épiderme et le derme, deux couches cellulaires.

L'épiderme comporte une seule couche cellulaire recouverte à l'extérieur d'une cuticule d'épaisseur variable. A sa surface, on trouve de nombreuses glandes cutanées. Il semblerait, d'après les recherches de Freytag en 1953, qu'*Hirudo medicinalis* contienne une protéine soufrée (scléroprotéine) et une chitine polysaccharide dans la cuticule : la protéine entoure ou traverse les couches de chitine sans affecter ses propriétés optiques.

On distingue deux types de glandes tégumentaires :

- Des glandes cutanées réparties sur l'ensemble du corps recouvertes par un mucus abondant.
- Des glandes clitelliennes responsables de la sécrétion du cocon (voir partie A, II-5) Reproduction)

Le derme, quant à lui, est constitué de plusieurs couches de cellules et ne présente aucune particularité.

II-3-2-2) Musculature⁽⁷⁾

Les Hirudinées ont la particularité d'avoir une musculature très développée et par conséquent très puissante : c'est grâce à cette musculature que la sangsue est capable de s'étendre jusqu'à 20 centimètres et au contraire de se rétracter en forme d'olive.

On peut décrire la musculature en 4 parties :

- Les muscles longitudinaux allant d'une extrémité du corps à l'autre et se « terminant » dans les ventouses
- Les muscles circulaires
- Les muscles obliques entre les muscles longitudinaux et circulaires
- Les muscles dorso-ventraux traversant ces 3 premières couches.

De plus, il existe des fibres musculaires de longueur variable s'insérant par simple soudure de leurs extrémités :

- Les fibres dorso-ventrales courtes
- Les fibres longitudinales longues.

II-3-2-3) Cœlome⁽⁷⁾

Le cœlome est la cavité entre le tube digestif et la paroi du corps. Il est recouvert par un tissu de remplissage parenchymateux (le collenchyme) et il possède des parois contractiles. De plus, on retrouve 2 sinus longitudinaux, un dorsal et un ventral, réunis par des sinus transversaux. Enfin, un liquide rouge, dû à la présence de l'hémoglobine dissoute, circule dans ces vaisseaux.

II-3-2-4) Appareil digestif⁽⁷⁾

L'appareil digestif d'*Hirudo medicinalis* peut être divisé en 3 parties :

- une partie antérieure comportant la bouche, 3 mâchoires et le pharynx
- une partie moyenne avec l'estomac et des caecums en grand nombre
- une partie terminale avec l'intestin se finissant par l'anus

*La partie antérieure est recouverte de la cuticule dont nous avons préalablement parlé. La bouche a une forme d'étoile triangulaire munie de trois mâchoires, une antérieure médiane, une latérale et une postérieure. Un pli appelé velum sépare la ventouse antérieure de la bouche. C'est l'invagination des téguments de la partie antérieure du corps qui donne naissance à cette cavité buccale.

Le bord libre comporte de très nombreuses dents de calcite assurant l'incision. Entre ces dents, des pores s'ouvrent lors de la morsure et libèrent la salive.

Le pharynx est muni de très nombreux muscles longitudinaux, annulaires et radiaires permettant à la fois la succion et la déglutition du sang. Il contient des glandes salivaires dont les canaux débouchent entre les dents au niveau de la bouche. Ce sont ces glandes qui sécrètent la fameuse molécule anticoagulante spécifique à *Hirudo medicinalis*, l'hirudine.

*La partie moyenne se caractérise par la présence d'un œsophage de petite taille débouchant dans un estomac de grande taille. L'estomac est extensible, il a la forme d'un tube muni de 11 caecums qui s'allongent en allant vers la région postérieure du corps. Ces caecums sont les lieux de stockage du sang ingéré ce qui explique que la sangsue soit capable de jeûner pendant plusieurs mois.

*La partie postérieure renferme l'intestin; un sphincter cylindrique et étroit sépare l'intestin de l'estomac. La partie postérieure se termine par l'anus précédé de l'ampoule rectale.

Physiologie de la digestion: Lors de l'application d'une sangsue sur une plaie, la sangsue absorbe de 3 à 10 fois son poids et cela en un seul et même repas. Ceci est rendu possible grâce à l'extensibilité de sa peau et à sa musculature très développée. C'est un processus très lent.

Il a été observé que le sang au début ne subit aucune modification, il est stocké dans les 11 caecums de la partie moyenne de l'appareil digestif. Ensuite, une lyse progressive des érythrocytes (via une hémolyse et une protéolyse) se met en place permettant la formation de

cristaux d'hémoglobine. Cette hémoglobine est détruite en globine et hème. Seule la globine est utilisée par la sangsue, l'hème est scindé en fer excrété et en substances colorantes.

II-3-2-5) Appareil circulatoire ⁽⁷⁾

L'appareil circulatoire provient de modifications des espaces cœlomiques. Il est formé de plusieurs entités:

- un vaisseau ventral avec la chaîne nerveuse,
- un vaisseau dorsal,
- deux vaisseaux latéraux s'étendant sur tout le long du corps,
- deux réseaux de fins capillaires,
- de gros vaisseaux à paroi épaisse.

Des vaisseaux transversaux permettent la communication du vaisseau ventral et des vaisseaux latéraux.

Il n'y a pas de cœur à proprement parler.

II-3-2-6) Appareil respiratoire ⁽⁷⁾

L'appareil respiratoire peut se résumer à l'épiderme car c'est à travers l'épiderme que la sangsue respire et que les échanges gazeux sont effectués.

II-3-2-7) Appareil nerveux ⁽⁷⁾

Le système nerveux d'*Hirudo medicinalis*, bâti sur le schéma général de celui des Annélides, est plus développé que celui des Oligochètes¹. Les ganglions ont une structure plus perfectionnée sûrement en raison de la complication de la musculature.

On trouve la présence de 2 ganglions cérébroïdes reliés par un collier péri-oesophagien à une masse nerveuse sous-oesophagienne innervant la ventouse antérieure.

La chaîne nerveuse ventrale logée au niveau du sinus ventral possède 19 paires de ganglions, un par métamère.

La ventouse postérieure est formée par une masse ganglionnaire contenant les 5 derniers métamères.

¹ Les Oligochètes possèdent : un clitellum, des soies, une segmentation externe et une cavité cœlomique unique. Leur métamérisation est dite hétérome c'est-à-dire que les métamères n'ont pas toujours la même structure de base. Ils sont hermaphrodites et possèdent des gonades permanentes.

II-3-2-8) Appareil excréteur⁽⁷⁾

L'appareil excréteur est segmentaire avec un certain nombre de néphridies. Une néphridie est un tube excréteur, sa terminaison interne est ouverte dans le coelome. Il est très allongé revenant plusieurs fois sur lui-même.

Chaque néphridie constitue une unité autonome. Elle comprend :

- Une glande en fer à cheval constituée par un tissu excréteur
- Un canal court excréteur prolongeant la glande
- Et une vessie en position ventrale.

On compte 17 néphridies au niveau des segments VI à XXII.

II-3-2-9) Appareil reproducteur⁽⁷⁾

Les sangsues sont hermaphrodites : elles possèdent ainsi un appareil génital femelle et un appareil génital mâle. Il n'y a qu'une seule paire d'ovaires en avant des paires de testicules, avec un seul orifice pour chaque sexe : l'orifice mâle est toujours au dessus de l'orifice femelle. Ces orifices se trouvent au niveau des segments X et XI dans la région clitellienne. Les gonades sont individualisées et enveloppées dans une portion de coelome.

*L'appareil génital mâle : formé de 9 paires de testicules sphériques au niveau du XII^{ème} métamère.

A partir de chaque testicule, un petit canal efférent part et va jusqu'au canal déférent. Ces canaux efférents s'élargissent en une région pelotonnée, dite vésicule séminale, puis se rétrécissent en une région renflée appelée canal éjaculateur.

Les canaux éjaculateurs s'unissent en avant dans une chambre commune, l'atrium, sécrétant l'enveloppe des spermatophores. L'atrium se continue par un long pénis pouvant faire saillie hors du corps.

*L'appareil génital femelle : se constitue de 2 sacs allongés, appelés ovisacs, situés au niveau des canaux éjaculateurs au dessous du tube digestif.

Leur taille varie en fonction de la période d'activité sexuelle : en effet, lors du repos sexuel, ces sacs sont de petite taille et arrondis alors que lors de l'activité sexuelle, ils s'agrandissent considérablement.

Les sacs ovariens se réunissent en un oviducte commun par un petit canal passant au-dessus du système nerveux. Chaque ovisac contient un ovaire. Les organes femelles sont dans l'espace compris entre l'orifice mâle et la première paire de testicules, au niveau du XI^{ème} métamère. Il est composé de 2 ovaires globuleux, 2 oviductes, un utérus (dont les glandes sécrètent la coque des œufs) et un vagin (grand sac ovoïde avec une puissante musculature).

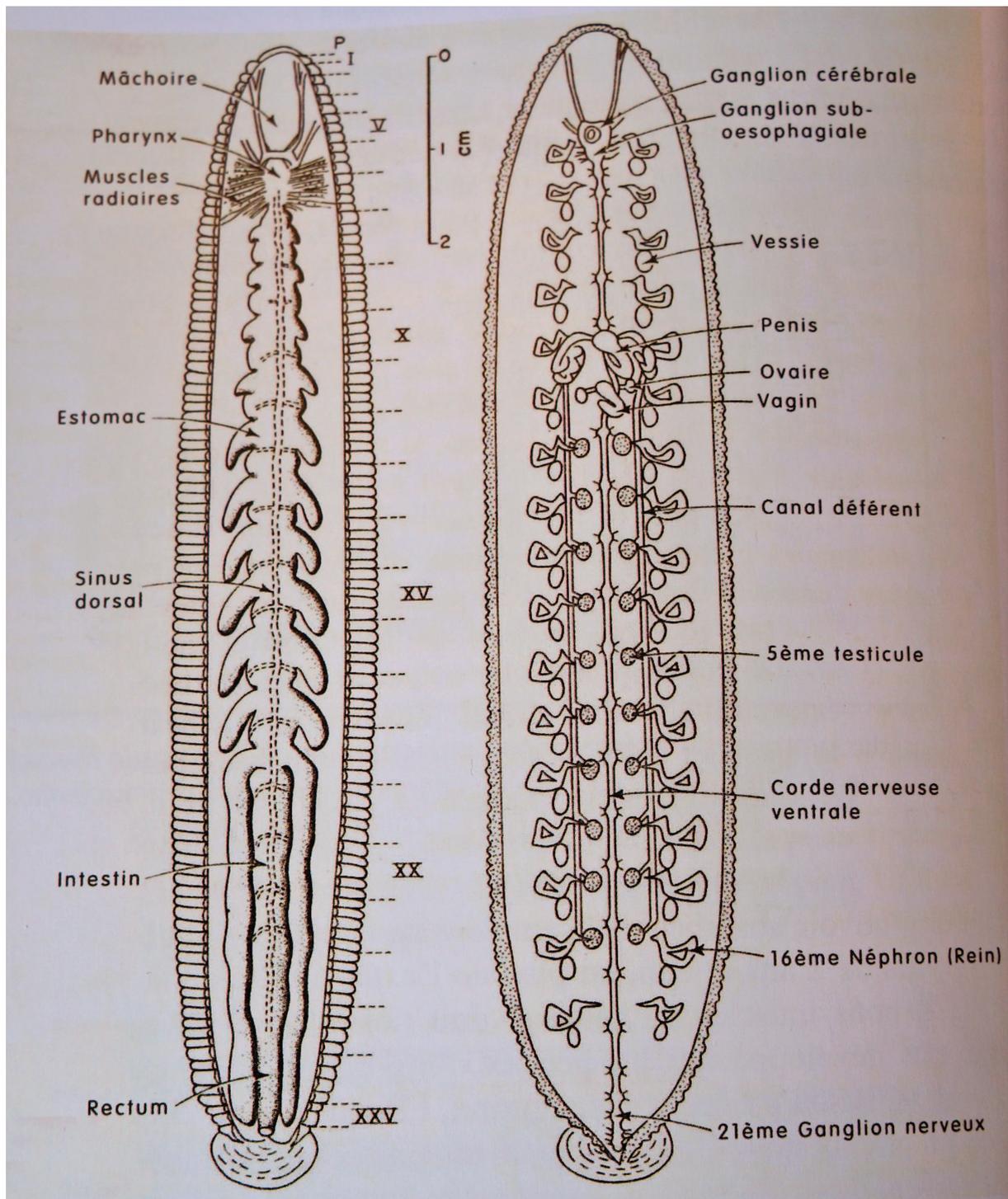


Figure 12: Coupe longitudinale d'*Hirudo medicinalis*

- Source : *Thérapie par les sangsues*, Livre, Dr D. Kaehler Schweizer

II-3-3) Organes des sens⁽⁷⁾

Contrairement à d'autres animaux, les Hirudinées n'ont pas de véritables organes sensoriels. Ils possèdent de très nombreux récepteurs qui captent les stimuli extérieurs : en effet, chaque premier anneau de chaque segment est marqué par des papilles sensorielles.

*Sens tactile : très développé grâce à des bourgeons sensoriels (au niveau des téguments) qui regroupent des cellules sensorielles bipolaires et des cellules sensorielles à cils. Un cil sensoriel traverse la cuticule de la couche externe du corps de la sangsue et permet ainsi un contact avec l'eau ambiante.

*Sens chimique : c'est ce sens qui paraît commander en grande partie le comportement des Hirudinées. La ventouse buccale sur le bord antérieur semble comporter de nombreux chimiorécepteurs : aux abords de cette région, si des excitations chimiques sont produites, la sangsue réagit vivement.

*Les yeux : les sangsues possèdent 5 paires d'yeux sur la face dorsale (entre le 1^{er} et le 10^{ème} anneau en partant de la tête). Cependant, les sangsues ont aussi un important système de photorécepteurs sensoriels : 14 unités sensorielles sur chacun des 21 segments médians du corps, ainsi que d'autres sur les 4 segments de la tête et sur 7 segments de la queue, soit environ 300 «pseudo yeux».

Chacun de ces 10 yeux céphaliques dorsaux contient une cinquantaine de photorécepteurs (qui déterminent un champ visuel distinct) : on parle plus d'œillets car ils représentent la fonction «directionnelle» et fournissent une pseudo-image de l'environnement extérieur.

La présence de cils permet de percevoir les vibrations extérieures ⁽¹⁰⁾.

* Goût – odorat : la sangsue réagit aux sels de quinine, à la saccharine, à l'hydrate de chloral mais pas aux sucres. *Hirudo medicinalis* n'aime pas les solutions salines et s'en éloigne nettement. C'est pourquoi il est possible d'utiliser de l'eau salée ou du sel pour faire décoller une sangsue de sa proie. Il semblerait que le siège du goût soit, comme on pourrait s'y attendre, au niveau buccal.

Moquin-Tandon fit remarquer, il y a déjà bien longtemps, que la peau avant l'application d'une sangsue devait être soigneusement lavée à l'eau pour éliminer toute sécrétion et toute odeur. Il proposa même d'humecter la peau avec du sang, du jaune d'œuf ou même du lait pour que la morsure se déclenche plus vite.

Les sangsues sont sensibles aux odeurs de parfum, de savon, de sécrétions... Il est donc nécessaire de nettoyer la peau à l'eau et éventuellement d'humecter la peau avec un peu de sang en réalisant une petite incision.

*Ouïe : la sangsue est sensible aux bruits.



Figure 13 : Tête d'une sangsue avec ses « yeux »
- Source : Baranger Bernard Photographe

II-4) Mode de vie

II-4-1) Ecologie⁽¹⁾

Les sangsues vivent dans les eaux douces généralement stagnantes (marais, étang), elles sont aquatiques hémato-phages. Elles n'aiment ni l'eau acide, ni le froid : c'est pourquoi en hiver, elles ont tendance à s'enfoncer dans la boue et à jeûner jusqu'au printemps.

La recherche du sang (chaud ou froid) se fait du printemps jusqu'à l'automne. Les sangsues sont alertées de la présence d'une proie potentielle grâce aux vibrations de l'eau qui

sont perçues à l'aide des cils au niveau de leurs « pseudo-yeux ». A partir de ce moment, la sangsue se déplace vers cette proie.

II-4-2) Mode de déplacement

Deux modes de déplacement :

- Soit par la nage à l'aide de mouvements ondulatoires (comme un ruban),
- Soit par déplacement en prenant appui sur un support à l'aide de ses ventouses ; on parle d'arpenrage c'est-à-dire que la ventouse postérieure se fixe sur un support, le corps de la sangsue s'étend jusqu'à se fixer avec sa ventouse antérieure sur le support. La ventouse postérieure peut alors se détacher et être ramenée au niveau de la ventouse antérieure.

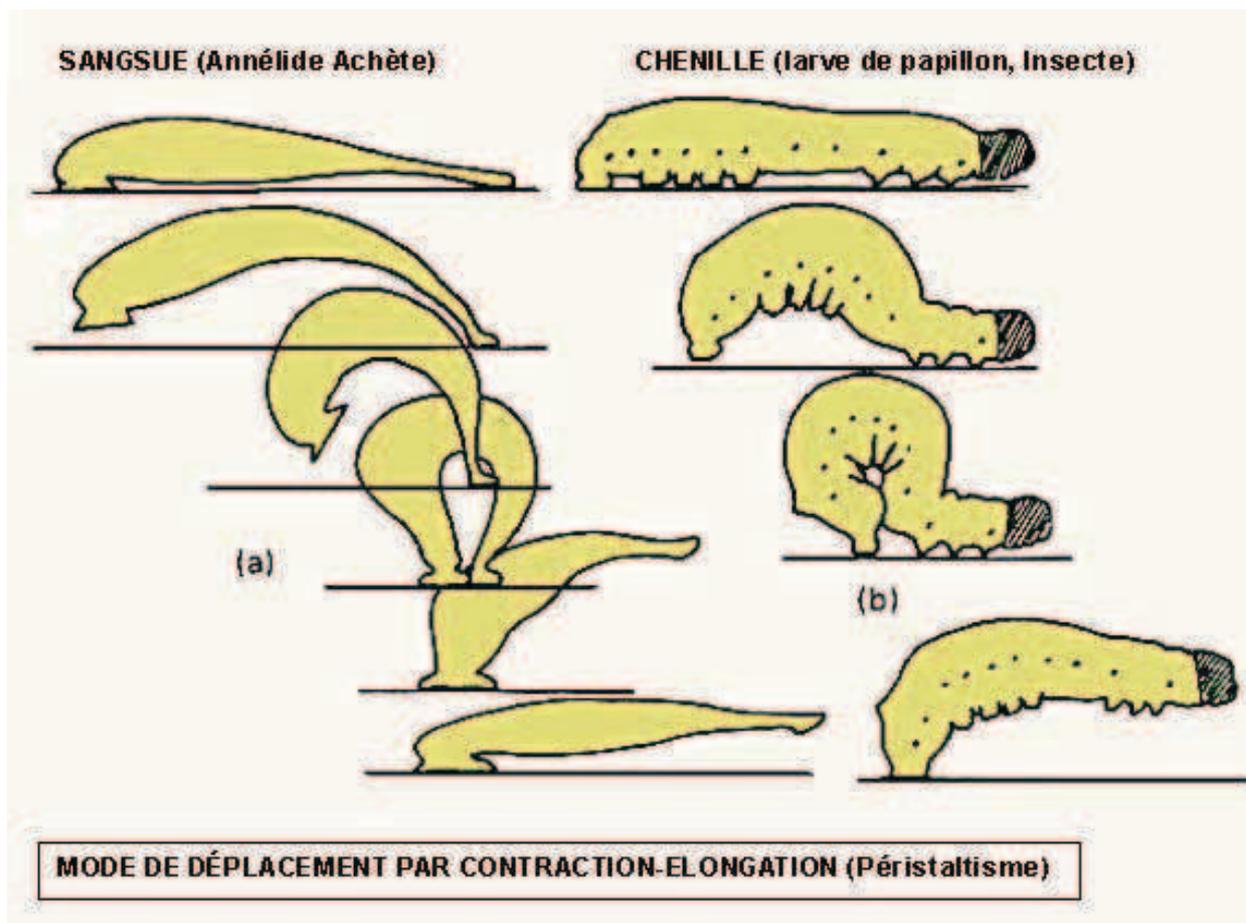


Figure 14 : Mode de déplacement de la sangsue

– Source : http://www.unice.fr/cours_biology/LSVI_Cours_Zoologie/Cours_ST_1/Annelides/Planche_Annelides.htm

II-4-3) Alimentation⁽¹⁾

Les jeunes sangsues se nourrissent de larves d'insectes. Ce n'est qu'à partir d'un certain stade de maturité qu'*Hirudo medicinalis* devient hématoophage. Lorsque la sangsue a repéré sa proie, elle fixe ses 2 ventouses dessus et enfonce ses 3 mâchoires en une incision trifide. C'est seulement à ce moment là que le contenu des glandes salivaires se déverse dans la proie.

La succion du sang peut alors commencer : elle se réalise par des contractions rythmiques de la région postérieure du pharynx. Les mouvements des mâchoires favorisent l'épanchement du sang devenu incoagulable grâce à l'hirudine contenue dans sa salive.

A partir de 20 à 40 minutes de succion, la sangsue est rassasiée et tombe d'elle-même. Son poids peut alors être de 3 à 10 fois son poids normal.

Le sang va alors être digéré pendant plusieurs mois selon la physiologie de la digestion décrite dans la partie A, II-3-b) Appareil digestif.



Figure 15 : Incision trifide suite à une morsure de sangsue
- Source : Baranger Bernard Photographie

II-5) Reproduction ^{(1) (2) (7)}

Hirudo medicinalis est un animal hermaphrodite qui possède donc à la fois un appareil génital femelle et un appareil génital mâle. Cependant, l'autofécondation est impossible, l'accouplement de 2 individus est indispensable. L'accouplement se fait au printemps et en été. La copulation se fait tête-bêche par introduction du pénis d'un des partenaires dans le vagin de l'autre : elle n'est pas réciproque c'est-à-dire qu'un seul des partenaires introduit son pénis dans le vagin de l'autre partenaire.

Le sperme est déposé dans le vagin et les spermatozoïdes se déplacent jusqu'aux ovaires de l'autre partenaire, l'accouplement des sangsues est proche de la physiologie sexuelle humaine. Lorsque la sangsue est fécondée, elle est dite gravide ; la partie antérieure de son corps se gonfle et sa couleur passe du vert au jaune orangé, ce qui nous donne l'impression qu'elle porte une «ceinture».

Après une gestation d'environ 4 semaines, *Hirudo medicinalis* pond entre 1 à 3 cocon(s) à l'extérieur de l'eau (sur de la tourbe légèrement humidifiée). Chaque cocon renferme de 5 à 15 petites sangsues.

Mécanisme de formation d'un cocon : au moment de la ponte, le clitellum sécrète un anneau muqueux autour de la sangsue et c'est grâce aux contractions répétées de tout son corps que cet anneau muqueux est libéré. Initialement d'aspect mousseux (« blanc en neige »), ce cocon se ferme aux 2 extrémités, se durcit rapidement à l'intérieur mais reste entouré d'une enveloppe spongieuse. L'intérieur du cocon est rempli d'un liquide riche en protéines servant d'alimentation aux jeunes sangsues avant leur sortie vers le milieu extérieur.

Les cocons mesure environ 2 à 3 centimètres de long sur 1 centimètre de large. Ils sont déposés à même la tourbe.

Au bout de 3 à 6 semaines naissent les jeunes sangsues : le cocon est percé et les jeunes sangsues regagnent le plus rapidement possible l'eau.

Elles sont laissées par leurs parents, elles jeûnent pendant quelques semaines puis mangent des larves d'insectes, têtards... Un repas sanguin est nécessaire et indispensable pour rendre les jeunes sangsues adultes et « reproductibles ».

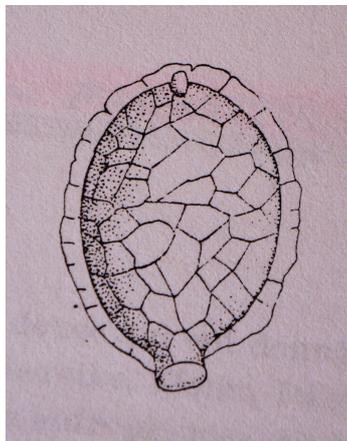


Figure 16: Schéma d'un cocon d'*Hirudo medicinalis*

– Source : Classe des annélides achètes ou hirudinées ou sangsues, livre, H Harant et P Grassé

II-6) Flore Bactérienne⁽¹¹⁾

Dans le système digestif, on trouve une bactérie symbionte : bactérie vivant dans les organes d'un animal et étant nourrie par l'organisme de cet animal. Cette bactérie, *Aeromonas Hydrophila* ou *Aeromonas Aerophila*, est indispensable à la physiologie digestive de la sangsue. En effet, cette bactérie est une aide à la digestion du sang, elle produit vraisemblablement des substances vitales pour la sangsue et elle empêcherait la croissance d'autres bactéries.

**PARTIE B : *Hirudo medicinalis*, un produit
thérapeutique vivant**

I) Réglementation du statut d'*Hirudo medicinalis*

I-1) Protection stricte ^{(1) (12)}

A la fin du XIX^{ème} siècle, nous l'avons déjà vu, les sangsues disparaissent de leur habitat naturel du fait de l'important engouement pour ces annélides.

Naît alors une nouvelle culture : l'hirudiniculture. Les sangsues sont élevées dans des marais avec moins d'un mètre de profondeur. Mais très vite, ces habitats s'assèchent et se polluent aboutissant à une diminution importante des sangsues en France et en Europe.

Au XIX^{ème} siècle, les sangsues florissaient en Vendée, en Gironde, dans les Landes et en Camargue.

Au XX^{ème} siècle, il ne subsiste que certains centres agréés : la société Ricarimpex® en France (à Bordeaux), la société Biopharm® au Royaume-Uni, le Centre International De La Sangsue Médicinale® en Russie et l'établissement Zaug® en Allemagne.

Pour encadrer ce commerce, des mesures réglementaires ont été mises en place au niveau national, européen et international. Elles visent à réglementer le commerce, l'exportation, l'importation, l'habitat et l'élevage des sangsues.

L'une des premières mesures a été d'inscrire la sangsue *Hirudo medicinalis* sur la liste rouge des animaux menacés (1981) : elle se trouve en «faible risque : quasi menacée». Cela interdit le ramassage des sangsues sauvages dans toute l'Europe.

MOLLUSQUES

HIRUDINÉS (sangues)

ARHYNCHOBDELLÉS

HIRUDINIDÉS

Sanguis medicinalis (*Hirudo medicinalis*) / Medicinal Leech

Faible risque: quasi menacée

BIVALVES (moule, huître)

UNIONOIDES

MARGARITIFÉRIDÉS

Margaritifera auricularia

GRAVEMENT MENACÉE d'EXTINCTION

Margaritifera margaritifera

MENACÉE d'EXTINCTION

UNIONIDÉ

Unio crassus

Faible risque: quasi menacée

GASTÉROPODES (escargot, limace)

MÉSOGASTROPODES (muricidés, conidés)

ACICULIDÉS

Platyla foliniana

Vulnérable

Renea bourguignatiana

Vulnérable

Renea gormonti

Figure 17 : Liste rouge des animaux menacés

– Source : www.lagis.univ-lille1.fr/vieren/ecologie/by-thema/biodiversite/fr/96.htm

*Au niveau international : ⁽¹³⁾

La CITES (ou Convention de Washington portant sur le commerce international des espèces de faune et flore sauvages menacées d'extinction) constitue un accord international entre plusieurs états.

Elle a pour objectif de veiller à ce que le commerce de certains animaux menacés d'extinction n'entrave pas leur survie. 128 pays sont membres signataires de cette convention, c'est jusqu'à présent l'accord international le plus important dans ce domaine.

Cette convention contrôle et réglemente le commerce international des spécimens inscrits à ses annexes.

Quelle que soit la provenance des espèces (l'importation, l'exportation via la terre ou la mer), le trajet nécessite une autorisation de permis.

Cette convention contient 3 annexes :

- Annexe I : espèces menacées d'extinction, le commerce est autorisé dans certaines conditions bien spécifiques.
- Annexe II : espèces qui actuellement ne sont pas en voie d'extinction mais qui sont susceptibles de l'être si leur commerce grandit.
- Annexe III : espèces protégées dans un pays qui a fait appel aux pays membres de la CITES pour les assister dans le contrôle de leur commerce.

Hirudo medicinalis se trouve sur l'annexe II de la convention de la CITES.

Lorsqu'une espèce est inscrite sur l'une de ces annexes, tous les produits et toutes les parties de l'espèce sont concernés par cette protection. Cependant, l'espèce peut être annotée pour indiquer que seules certaines parties ou seuls certains produits spécifiques sont concernés par cette protection.

Annexes		
I	II	III
Scarabaeidae Scarabées	<i>Dynastes satanas</i>	
LEPIDOPTERA		
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> Bhuraniis spp. Ornithoptera spp. (Sauf les espèces inscrites à l'Annexe I) <i>Parnassius apollo</i> Teinopalpus spp. Trogonoptera spp. Troides spp.	
PHYLUM ANNELIDA		
CLASSE HIRUDINOIDEA (SANGSUES)		
ARHYNCHOBOELLIDA		
Hirudinidae Sangsues officinales		
	<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 perliées		
<i>Conradilla caelata</i>	<i>Cyprogenia aberti</i>	
<i>Dromus dromas</i> <i>Epioblasma curtisi</i> <i>Epioblasma florentina</i> <i>Epioblasma sampsonii</i> <i>Epioblasma sulcata perobliqua</i> <i>Epioblasma torulosa gubernaculum</i>	<i>Epioblasma torulosa rangiana</i>	
<i>Epioblasma torulosa torulosa</i> <i>Epioblasma turgidula</i> <i>Epioblasma walkeri</i> <i>Fusconata cuneolus</i> <i>Fusconata edgariana</i> <i>Lampsilis higginsii</i> <i>Lampsilis orbiculata orbiculata</i> <i>Lampsilis satur</i> <i>Lampsilis virescens</i>		

Annexes I, II & III (24/06/2010) – p. 30

Figure 18 : Extrait des annexes de la convention de la CITES

– Source : <http://www.cites.org/fr>

*Au niveau européen ⁽¹⁴⁾

Au niveau européen, c'est la convention de Berne en 1982 qui inscrit la sangsue dans l'annexe III. La convention de Berne concerne la conservation de la vie sauvage et du milieu naturel en Europe. Elle accorde une grande importance à la protection des habitats naturels menacés de disparition de la faune et de la flore sauvages.

Cette convention comporte aussi trois annexes :

- annexe I : les espèces de flore sauvage
- annexe II : les espèces de faune nécessitant une protection particulière
- annexe III : les espèces de faune sauvage protégées tout en laissant la possibilité de réglementer leur exploitation conformément à la convention.

Plus récemment, la directive de Mai 1992 classe *Hirudo medicinalis* sur son 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 » ⁽¹⁵⁾.

Ainsi, on conserve l'habitat de la faune et de la flore sauvages et on garantit le maintien de la diversité biologique.

*Au niveau national : ⁽²⁾

En 1995, une loi relative à la protection de la nature a été intégrée au code rural (code juridique appartenant à l'ensemble des codes spécialisés français).

Elle expose les lignes de protection de la nature en précisant les différentes directives pour protéger les espèces et les animaux. Ainsi aucune espèce non indigène ne peut être introduite dans un milieu naturel.

La production, détention, cession, utilisation, transport, importation et exportation sont soumis à autorisation que ce soit pour une espèce ou toute partie ou produit de cette espèce menacée d'extinction.

*En conclusion : la dégradation permanente des habitats naturels et les menaces pesant sur cette espèce constituent une préoccupation tant au plan international qu'au plan européen. Ces conventions visent à maintenir la biodiversité de l'environnement.

Néanmoins, en plus de ces conventions réglementaires, la société Ricarimpex® (le seul centre français agréé pour élever, cultiver et vendre des sangsues) a créé la «Fédération internationale pour la protection et la promotion de la sangsue médicinale : *Hirudo medicinalis*». Elle a pour but de participer à la protection d'*Hirudo medicinalis* en réunissant de nombreux spécialistes (éleveurs, producteurs, pharmaciens, chirurgiens) pour permettre l'information, la communication et la formation sur l'utilisation d'*Hirudo medicinalis*.

I-2) Statut d'*Hirudo medicinalis* dans différents pays⁽¹⁾

Hirudo medicinalis est, de nos jours, utilisée dans de très nombreux pays. L'utilisation thérapeutique de cet annélide dans le monde se limite à la microchirurgie. Cependant, le statut thérapeutique diffère d'un pays à un autre.

*Aux Etats-Unis, *Hirudo medicinalis* a un statut de «medical device» que nous pouvons traduire par «dispositif médical». Ce statut a été autorisé par la FDA américaine (Food and Drug Administration) en 2004. Une autorisation de mise sur le marché est indispensable pour l'utilisation et la vente de la sangsue médicinale. La société Ricarimpex® a reçu l'agrément de la FDA américaine et peut ainsi vendre des sangsues aux Etats-Unis.

*En France, ainsi qu'en Belgique, Autriche et Suisse, on les considère comme des aides thérapeutiques tolérées. Seules des conditions d'import-export sont imposées.

*En Allemagne, le gouvernement a classé *Hirudo medicinalis* comme médicament vivant et un contrôle de qualité des exploitations a été instauré.

I-3) Distinction entre «dispositif médical» et «médicament»^{(15) (16)}

En fonction du pays, *Hirudo medicinalis* a un statut thérapeutique différent. Il est donc difficile de s'y retrouver.

Cependant, les définitions de «dispositif médical» et de «médicament» définies par les directives européennes peuvent nous aider à fixer un même statut à l'ensemble de l'Union Européenne.

La directive de 93/42/CEE décrit un «dispositif médical» comme :
«Tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :

- de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie
- de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compression d'une blessure ou d'un handicap,
- d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
- de maîtrise de la conception,

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.»

La directive 2011/62/UE et la directive 2001/83/CE définissent le «médicament» comme :

«Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action physiologique, immunologique ou métabolique.»

Une substance est définie comme :

«Toute substance ou mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'il est utilisé pour sa production, devient un composant actif dudit médicament exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical.»

En ce qui concerne les dispositifs médicaux, l'usage peut être réalisé à des fins de traitement (...) d'une blessure (...) mais dont l'action principale de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement (...) ne peut être obtenue que par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques.

Hors, la sangsue s'accroche à la peau via un moyen physiologique –ses trois mâchoires– et injecte ensuite sa salive contenant des substances pharmacologiques permettant ainsi d'exercer ses principales fonctions pharmacologiques : anticoagulante, vasodilatatrice, anesthésique et autres.

Par conséquent, il semblerait qu'*Hirudo medicinalis* ne réponde pas à la définition d'un dispositif médical ce qui peut être confirmé par l'Art R.5211-3 du Code de la Santé publique qui exclut du champ d'application de la réglementation des dispositifs médicaux «les organes, tissus ou cellules d'origine animale sauf si on utilise un tissu d'origine animale rendu non viable...»

En ce qui concerne la définition du médicament, celui-ci doit posséder des propriétés curatives (...), il doit contenir des substances utilisées (...) pour restaurer, corriger (...) des fonctions physiologiques en exerçant une action physiologique : la sangsue possède des substances pharmacologiques permettant de restaurer la circulation sanguine et de corriger une congestion veineuse d'un greffon par exemple.

Ainsi, la sangsue se rapproche plus de la définition d'un médicament que de celle d'un dispositif médical.

La difficulté d'application de la réglementation existante, notamment vis-à-vis des processus d'évaluation pharmaco-toxico-clinique de tels produits, ne permet pas, de nos jours, de rendre explicite ce statut de «médicament».

Néanmoins, on retrouve des traces de l'inscription de la sangsue à la fois dans la Pharmacopée Française en 1884 (cette inscription a été abrogée du fait des impuretés potentiellement transmissibles et dangereuses pour l'Homme) et dans le Dorvault 23^{ème} édition et ce jusqu'en 1995. En Chine, la sangsue est, de nos jours, inscrite dans la Pharmacopée chinoise.

Hirudo medicinalis fait partie des OVUT, des Organismes Vivants à Usage Thérapeutique. On y retrouve aussi les larves : en France, elles ont un statut explicite de médicaments d'après la directive 2004/27/CE et la larvothérapie² nécessite une ATU nominative (Autorisation Temporaire d'Utilisation). Dans les autres pays européens, les larves sont des dispositifs médicaux⁽¹⁷⁾.

II) L'hirudiniculture

L'hirudiniculture est définie, d'après le dictionnaire Larousse®, comme «l'élevage des sangsues à des fins médicales». C'est en France près de Bordeaux que la société Ricarimpex® élève des sangsues de calibres différents afin de les vendre aux services hospitaliers comme aux thérapeutes.

II-1) Un besoin impérieux⁽²⁾

Hirudo medicinalis fait partie de la grande famille des Hirudinae qui comptent 600 espèces différentes : à ce jour, seule *Hirudo medicinalis* est connue pour ses vertus thérapeutiques grâce à de nombreuses substances actives contenues dans sa salive.

Très vite, *Hirudo medicinalis* a été utilisée dans le milieu hospitalier en microchirurgie soit telle quelle soit à l'état d'extrait salivaire. Cet usage hospitalier a ainsi soulevé le problème du risque infectieux des sangsues. Les sangsues étaient récoltées dans les marais mais on n'avait aucune connaissance des différents contacts et repas qu'elles avaient pu avoir. De plus, les récoltes clandestines étaient possibles. C'est pourquoi, *Hirudo medicinalis* a été inscrite sur le registre des « espèces menacées ».

C'est en Audenge, près de Bordeaux, que l'on trouve le seul site français d'élevage en milieu naturel. Le sol y est riche et la minéralisation de l'eau est idéale pour l'hirudiniculture. Cette société se distingue par son élevage à grande échelle à la fois en milieu naturel et en laboratoire.

² La larvothérapie est l'usage thérapeutique des larves pour traiter des plaies chroniques fibrineuses. Elles lysent la fibrine entraînant la disparition des tissus morts. Des agents bactéricides sont libérés permettant une action sur les *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants SAMR (c'est-à-dire résistant à un antibiotique, la méticilline) et sur les streptocoques. Elles permettent une stimulation de la cicatrisation via une augmentation du pH local (sécrétion d'ammonium).

II-2) Ricarimpex® : une société d'élevage ^{(2) (18)}

La société Ricarimpex® doit son nom à son ancien propriétaire qui utilisait ce terme comme « code télex ». A l'origine, la société s'appelait Ricard-Debest-Bbéchade, noms des premiers propriétaires en 1845. En plus d'un élevage en milieu reconstitué, la société élève, à ce jour, 20 000 individus en laboratoire : en effet, face aux conditions météorologiques de moins en moins prévisibles, l'élevage en laboratoire a été développé en complément de l'élevage naturel.

II-2-1) Elevage en milieu reconstitué

***Les Bassins :**

L'élevage en milieu naturel est un élevage dans des bassins naturellement existants mais améliorés pour reproduire au mieux les conditions optimales de vie des sangsues. Les bassins font un mètre de profondeur, 10 mètres de long sur 5 mètres de large. Le fond des bassins est tourbeux, des joncs sont présents tout autour. La déperdition naturelle en eau est régulièrement compensée pour permettre de maintenir un niveau constant et de renouveler l'eau. Cette eau vient d'un forage car depuis quelques années, la société ne peut plus utiliser l'eau de rivière (un lotissement a été construit à proximité ce qui a altéré la propreté et la qualité de l'eau devenant ainsi potentiellement nuisible à la croissance et à la bonne santé des sangsues).

Des nénuphars, des plantes aquatiques et d'autres plantes au toucher doux et cotonneux peuplent les bassins. Au centre, des îlots de tourbe ont été reconstitués pour que les sangsues y déposent leurs cocons : en effet, les sangsues ne pondent pas dans l'eau mais au ras de l'eau sur de la terre légèrement humidifiée.

La sangsue est un témoin du bon équilibre du milieu où elle vit. L'eau doit être pure et donc elle est analysée régulièrement. La qualité de l'eau et la structure des bassins sont des facteurs importants de la réussite de l'élevage. Certaines conditions sont indispensables à la vie des annélides : un pH neutre, une bonne qualité bactériologique, une eau dépourvue d'engrais chimiques, un renouvellement régulier et un niveau constant de l'eau. Le niveau constant de l'eau est un élément indispensable : en effet, les sangsues déposant leur cocon au ras de l'eau, si le niveau de l'eau augmente, les cocons seront noyés.

Les bassins sont soumis aux variations climatiques, les sangsues étant très vulnérables à la pollution, l'élevage en laboratoire a du être développé.



Figure 19: Elevage en milieu reconstitué

– Source : <http://sangsue-medicinale.com/ricarimpex/>

*Reproduction :

L'accouplement de 2 sangsues se fait pendant la période chaude c'est-à-dire de juin à septembre. Les sangsues sont hermaphrodites mais elles ne peuvent pas s'autoféconder. La gestation dure un mois environ. Une sangsue gravide va alors pondre 1 à 3 cocons sur les îlots. Au bout de 3 à 6 semaines, 5 à 15 petites sangsues sortent du cocon. Elles rejoignent très vite l'eau. Il faut 9 mois pour qu'elles atteignent une taille adaptée à l'usage médical. Une sangsue sur 10 atteint la taille adulte. Le milieu naturel est un milieu d'élevage difficile où le cannibalisme des jeunes sangsues règne : leur système nerveux est frustré, si un stress apparaît, leur comportement devient anormal et elles se sucent mutuellement.

Les conditions climatiques influent sur le comportement des sangsues : en cas de vent, elles s'agitent, en cas de froid, elles s'enfoncent dans la terre, en cas de tempête ou d'orage, elles se mettent à la surface de l'eau. Aucune logique n'a été retrouvée pour expliquer ces différents comportements.

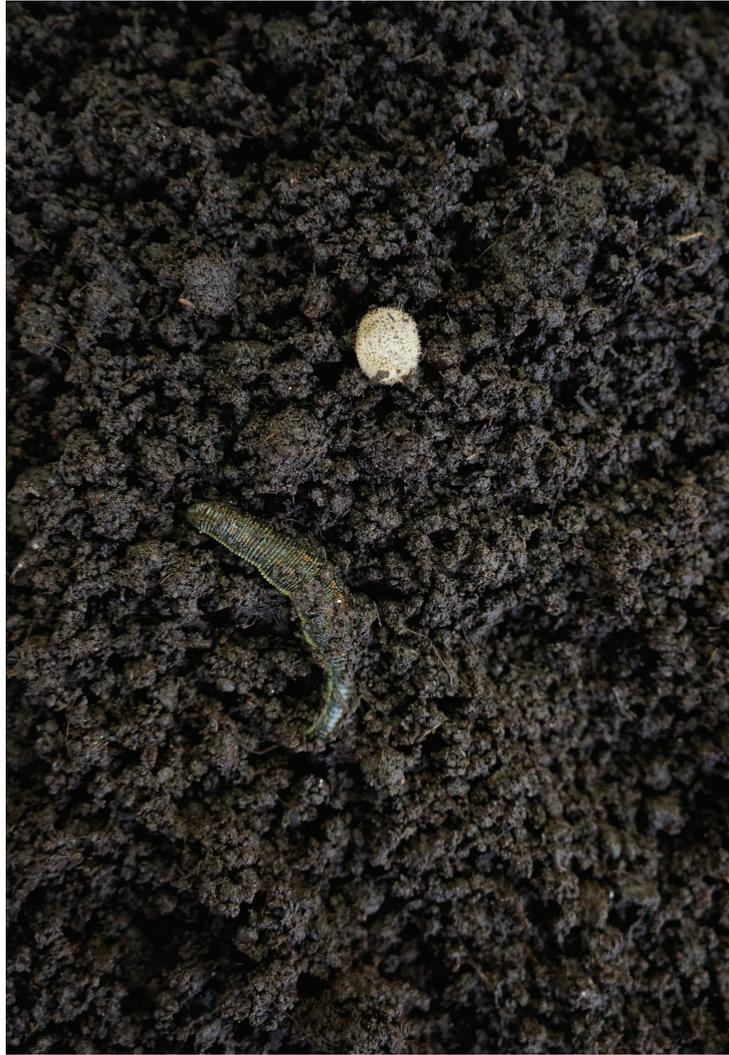


Figure 20: Une sangsue et son cocon dans la tourbe

– Source : collection personnelle

***Nourriture :**

L'alimentation est constituée principalement par la faune naturellement présente dans les bassins. Les jeunes sangsues se nourrissent de larves, de têtards, de grenouilles, de plancton... Quant aux adultes, ils préfèrent les poissons à chair fine sans trop d'écaillés pour mieux si fixer et piquer. Des réapprovisionnement sont effectués fréquemment, les aliments sont certifiés.

***Récolte :**

Autrefois, la pêche pouvait se pratiquer en rentrant dans les bassins à sangsues avec les jambes découvertes ce qui constituait un appât. Les pêcheurs faisaient lâcher prise grâce au sel.

Maintenant, c'est grâce à une époussette que la récolte est faite. Les sangsues sont ensuite mises dans des grands bidons remplis d'eau. A l'arrivée au laboratoire, elles sont triées en

fonction de leur taille : les sangsues de petite taille sont mises dans des cuves spécifiques pour subir un cycle de nourriture, les sangsues de grande taille appelées «grosse moyenne» sont destinées à la fécondation en laboratoire et enfin les sangsues de taille idéale dites «belle moyenne» sont stockées dans des bidons avec de l'eau de forage pour la vente.

II-2-2) Elevage en laboratoire

L'élevage en laboratoire constitue une alternative à l'élevage en milieu naturel. Vingt mille individus de tout âge y sont élevés, chaque âge demande une manipulation stricte et une attention particulière.

***Nurserie :**

Les sangsues sont conservées dans des bocaux étiquetés contenant de l'eau de forage déferrisée (18 mètres de profondeur). Les conditions de vie de la sangsue sont respectées au maximum. Pour ce qui est de la reproduction, 2 sangsues sont mises dans un bocal et dans une pièce chauffée ce qui reproduit la température idéale pour la reproduction. Lorsqu'une sangsue est gravide, un renflement au niveau antérieur accompagné d'un changement de coloration est retrouvé. La ceinture de coloration allant du vert au jaune voire orange est la preuve de la «gravidité». Cette coloration s'accroît à l'approche de la ponte. Les sangsues gravides sont mises dans un bocal rempli d'une tourbe (terre pure humidifiée) à l'abri de la lumière et au calme. Une sangsue peut pondre plusieurs cocons contenant chacun 5 à 15 petites sangsues. Lorsque la ceinture jaunâtre disparaît, la sangsue est retirée du bocal : on recherche à la main, dans la tourbe, les cocons.

Un cocon a une forme ovoïde et une taille de 2 à 3 centimètres de long sur 1 à 1,5 centimètres de large. Sa consistance initiale est celle du blanc d'œuf, puis l'enveloppe se raffermie avec le temps jusqu'à devenir spongieuse et imperméable à l'eau. Les cocons retrouvés sont mis dans un récipient en polystyrène flottant sur l'eau : le cocon est ainsi au sec mais les sangsues qui vont sortir du cocon pourront atteindre l'eau dès l'éclosion.

Trois à 6 semaines environ après la ponte, une sangsue va perforer le cocon et sortir, les autres suivent. Dès leur naissance, les petites sangsues sont mises dans des bocaux avec leur date de naissance et leur origine. Ces mesures permettent d'avoir une traçabilité irréprochable du cocon jusqu'à la vente.



Figure 21: Cocons
 – Source : collection personnelle

***Traçabilité :**

La société est soumise aux mesures de traçabilité : tous les ans, l'AFNOR (Agence Française de Normalisation : un organisme français chargé du développement de la normalisation notamment fixation de normes, informations) visite la société pour vérifier la gestion des documents et l'application des procédures de traçabilité. Elle évalue aussi la démarche d'Assurance Qualité. Depuis 2000, la société est certifiée ISO 9001: cela concerne l'ensemble des activités « d'élevage et négoce des sangsues vivantes ». Dans ce sens, la société évalue l'ensemble des fournisseurs dont elle a besoin et qui ont un impact sur le produit vendu. Ainsi, seuls les fournisseurs répondant aux critères stricts de l'entreprise seront conservés. Par exemple, le sang (dont l'utilisation est décrite à la page suivante) vient d'une entreprise d'abattage de volailles possédant une certification ISO d'un organisme agréé et subit des contrôles vétérinaires et sanitaires fréquents.

Pour réaliser la traçabilité ISO, on utilise des feuilles de suivi de différentes couleurs, chaque couleur correspondant à une taille de sangsue :

- feuilles jaunes pour les petites sangsues issues des cocons.
- feuilles bleues pour les sangsues issues de la pêche en milieux extérieurs.
- feuilles blanches pour les spécimens pouvant être vendus de suite.
- feuilles vertes pour les sangsues gravides (en attente de collecte de cocon).
- feuilles de couleur vert pâle pour les sangsues en reproduction.

Une à deux fois par semaine, on mentionne le changement d'eau, le nombre de morts, le nombre de sangsues prises pour la vente. Ce support papier est ensuite retranscrit dans un tableau Excel.

Depuis peu, un document type CERFA ⁽¹⁹⁾ (Centre d'Enregistrement et de Révision des Formulaires Administratifs : un organisme public français ayant pour vocation la mise en place de documents officiels permettant la communication entre les administratifs et les pouvoirs publics) représentant les entrées et sorties des «espèces non domestiques détenues en captivité» s'est ajouté à la traçabilité ISO. La date, le nombre de sangsues, la nature de la sortie (vente ou don), l'identité du client, le numéro de facture et le numéro de vente sont mentionnés. Cette traçabilité est difficile car elle n'est pas adaptée à la vente des sangsues : en effet les sangsues ne sont pas des animaux individualisés, il est donc impossible d'identifier formellement quelle sangsue entre et quelle sangsue sort.



Figure 22: Bocaux contenant des sangsues destinées à la vente
– Source : collection personnelle

*Nourriture :

Une fois par mois voire tous les mois et demi, les sangsues sont nourries de sang de volaille issu d'un abattoir certifié. On utilise du sang de volaille car il représente moins de risque de transmission de virus et de bactéries pathogènes pour l'Homme.

A la livraison du sang, le lundi matin en général, des échantillons sont envoyés dans un laboratoire pour des analyses microbiologiques. Le sang est chaud (25 à 37°C) car il provient immédiatement des abattoirs et on le fouette pour le décoaguler. Il reste néanmoins quelques caillots de sang : les sangsues, baignées dans un seau de sang, vont se fixer sur ces petits caillots et pomper le sang. A la fin du repas, on récupère les sangsues, elles sont rincées puis remises dans les bocaux. Les sangsues issues des cocons mangent un mois après leur naissance. Les sangsues qui ne mangent pas sont écartées. La date du repas est inscrite. Le nombre de repas qui est nécessaire à l'obtention d'une taille commercialisable est très variable en fonction des individus. A partir du moment où la taille est atteinte, elles sont mises en période de jeûne et ce pendant 3 mois minimum (ces 3 mois correspondent au temps nécessaire à la digestion totale du repas sanguin) : ainsi leur morsure sera plus rapide et plus efficace quand on les déposera sur une plaie.

Le repas est une étape qui entraîne beaucoup de pertes. En effet, après leur repas, les sangsues relarguent des toxines issues de la digestion. Comme elles mangent toutes le même jour, une forte concentration de toxines est présente dans l'eau du bocal d'où de nombreux décès.

II-3) De la commande à la destruction des sangsues ⁽¹⁸⁾

II-3-1) Commande

La société reçoit des commandes des centres hospitaliers ou des thérapeutes par fax, de 1 à 10 commandes par jour. La société inscrit sur son registre le nom du demandeur, le nombre souhaité de sangsues, le numéro de facture, le nom du transporteur et le numéro de lot. Les commandes émanent de la France mais aussi des Etats Unis, de la Corée, de l'Espagne, de l'Italie et de la Grande Bretagne. Une commande passée avant 14 heures est livrée le lendemain matin et ce dans toute la France.

Dès réception de la commande, la société contacte le transporteur. Ensuite, la commande est préparée. En fonction du destinataire, on sélectionne soit des sangsues issues de l'élevage en milieu naturel soit des sangsues issues de l'élevage en laboratoire. Les 2 types de sangsues se différencient par leur taille et par leur vivacité :

- Les sangsues du milieu naturel sont de grande taille, très vivaces et très voraces. On les destine à un usage par les thérapeutes : les sangsues vont être posées sur une peau saine pour une action locale par exemple pour le traitement d'une arthrose du genou. La sangsue va sentir la chaleur du sang à travers la peau et va mordre car elle a très faim. De plus, ayant une taille plus importante, elles sont plus facilement manipulables par les thérapeutes.

- Les sangsues issues de l'élevage en laboratoire, quant à elles, sont de plus petite taille et plus passives, plus calmes. On les destine aux hôpitaux car elles seront placées sur une plaie où du sang est déjà externalisé. Elles n'auront plus qu'à sucer le sang.

Les sangsues sélectionnées sont mises dans un petit sac en coton humidifié et fermé à l'aide d'une ficelle. On ajoute du coton cardé autour du sac en coton pour conserver l'humidité. L'ensemble est positionné dans une boîte en polystyrène qui est ensuite fermée et étiquetée avec l'adresse de l'expéditeur. Une facture est éditée.

Le prix d'une sangsue varie en fonction de sa taille : une sangsue de petit modèle coûte 6,80€ hors taxes alors qu'une sangsue de grand modèle coûte 7,65€ hors taxes.

Les conditions optimales de fraîcheur du produit sont respectées au maximum et la livraison est effectuée dans les meilleurs délais.

Pour une expédition hors d'Europe, un certificat vétérinaire et un certificat d'exportation sont à fournir car la sangsue est un animal protégé.

Lors de la première commande, une « notice de conservation des sangsues » est fournie : elle indique les modalités de conservation, d'entretien et de destruction des sangsues.



RICARIMPEX SAS

TARIFS SANGSUES MEDICINALES 2012

	PU. HT €	TVA	TTC
SANGSUE BM	6.80 €	7 %	7.28 €
SANGSUE GM	7.65 €	7 %	8.19 €

Prix fermes pour 2012

TARIFS TRANSPORT 2012

	PU. HT €	TVA	TTC
TRANSPORT FRANCE	30.00 €	19.6 %	35.88 €
Supplément SAMEDI	9.00 €	19.6 %	10.76 €

Proposition complémentaire

HIRUDOSEL	PU. HT €	TVA	TTC
Sachet de 10 g	5.00 €	19.6 %	5.98 €

A utiliser dans de l'eau distillée (à raison de 2g/l) pour une meilleure conservation des sangsues.



RICARIMPEX SAS
Tél. 33 (0)5 56 57 84 12 Fax. 33 (0)5 56 57 84 14
E-mail ricarimpex@sangsue-medicinale.com
www.sangsue-medicinale.com
245, avenue de Saint Médard 33320 EYSINES – France
TVA : FR68 440 242 311 – APE 012 J



Figure 23 : Grille des tarifs 2012 de Ricarimpex®

– Source : Société Ricarimpex®

II-3-2) Réception

A l'hôpital, c'est la pharmacie à usage intérieur (PUI) qui réceptionne les sangsues pour une commande émanant généralement des services de chirurgie orthopédique.

Au CHU de Rouen, les sangsues sont mises dans un bocal en verre stérile rempli aux deux tiers d'eau et fermé par deux gazes maintenues par un élastique car les sangsues s'échappent facilement. Une étiquette est alors éditée. Elle comporte le numéro interne de lot, le nombre de sangsues, la date de réception et la date de péremption. Les sangsues reçues ont au minimum 3 mois de jeûne et on peut les conserver dans cet état pendant presque 9 mois. Au-delà, elles ne mordent plus (car la période de jeûne est trop longue) donc elles sont détruites. Un nouveau lot de sangsues justifie un nouveau bocal.

II-3-3) Conservation

Les bocaux contenant les sangsues sont mis au réfrigérateur, à l'abri de la lumière et au calme. L'eau est changée toutes les semaines par un étudiant en pharmacie. La date et l'identité du manipulateur, ainsi que le nombre de sangsues retrouvées mortes, sont inscrits lors du changement d'eau sur une feuille permettant une traçabilité.

L'eau utilisée est de l'eau Cristalline® car elle est de pH neutre et de titre hydrométrique bas. On ne peut pas utiliser de l'eau du robinet car elle contient du chlore engendrant stress et mort des sangsues.



RICARIMPEX SAS

NOTICE DE CONSERVATION DES SANGSUES (*Hirudo medicinalis*)

UN BOCAL STERILE ET HERMETIQUE

Utiliser un bocal stérile ou à défaut propre, bien rincé pour s'assurer qu'il soit indemne de résidus de produits de lavage. Il est nécessaire de le fermer avec un couvercle ou de le couvrir à l'aide d'un tissu de coton, fermement maintenu par des élastiques.

Ne jamais faire de trous dans le couvercle, les sangsues pourraient s'échapper.

Le bocal peut être agrémenté de cailloux ou de sable pour aider les sangsues à éliminer leur mucus mais ceci n'est pas obligatoire.

DE L'EAU MINERALE

Utiliser de l'eau minérale type VOLVIC : eau minérale de pH7 et de titre hydrotimétrique bas (5°2 français pour VOLVIC).

Il est également possible d'utiliser de l'eau distillée additionnée d'Hirudoseal, (vendu par nos services) à une concentration de 2g/l.

UN ENTRETIEN REGULIER

Changer l'eau au moins 1 fois par semaine, en évitant les chocs thermiques.

Renouveler l'eau plus souvent si l'eau est trouble.

En cas de mortalité, retirer aussitôt les cadavres et intensifier les changements d'eau plusieurs jours de suite.

Dans ces conditions, les sangsues peuvent être conservées pendant plusieurs mois.

PAS TROP DE CHALEUR ET DE LUMIERE

Conserver à température ambiante (pas plus de 25°C) ou au réfrigérateur.

Placer les sangsues à température ambiante avant utilisation pour une efficacité optimale.

Éviter la lumière intense (l'obscurité n'est cependant pas nécessaire) et l'exposition au soleil.

NE PAS MELANGER LES LOTS

A chaque réception de sangsues, préparer un nouveau bocal. Il est important de ne jamais mélanger les lots de sangsues.

DESTRUCTION APRES USAGE UNIQUE

Détruire en plongeant les sangsues dans un bain d'eau de javel concentrée et/ou les incinérer (DASRI) selon les procédures hospitalières.

Mise à jour septembre 2012



RICARIMPEX SAS
Tél. 33 (0)5 56 57 84 12 Fax. 33 (0)5 56 57 84 14
E-mail: ricarimpex@sangsue-medicinale.com
www.sangsue-medicinale.com
245, avenue de Saint Médard 33320 EYSINES – France
TVA : FR68 440 242 311 – APE 012 J



Figure 24: Notice de conservation des sangsues

– Source : Société Ricarimpex®

II-3-5) Destruction

Les sangsues sont à usage unique, on pourrait les comparer à des produits dérivés du sang puisqu'elles sont potentiellement vectrices de pathogènes sanguins.

Les sangsues usagées sont donc détruites dans des boîtes type boîtes de DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux) où l'on verse un berlingot d'eau de javel. La boîte est ensuite fermée de façon définitive et mise dans un carton destiné à l'incinération.

III) L'hirudothérapie

L'hirudothérapie est par définition «la thérapie par les sangsues». Nous l'avons vu précédemment, cette thérapie est actuellement en plein essor.

Elle utilise les sangsues et leur capacité à sucer le sang humain tout en injectant des substances bénéfiques pour l'Homme.

Les nombreuses substances injectées permettent de rendre le sang incoagulable. Ces substances agissent sur un processus hématologique, l'hémostase, qui se met en place lors d'une brèche vasculaire. Cette hémostase est constituée de 3 parties : l'hémostase primaire – la coagulation plasmatique ou hémostase secondaire – la fibrinolyse.

III-1) Rappel sur l'hémostase ^{(20) (21)}

L'hémostase représente l'ensemble des mécanismes qui va permettre l'arrêt du saignement après une lésion vasculaire. Elle est constituée de trois étapes clés : l'hémostase et la coagulation plasmatique se déroulent en quelques minutes alors que la fibrinolyse est un processus retardé apparaissant dans les 48 à 72 heures suivant la lésion.

III-1-1) L'hémostase primaire.

Elle se déroule en quelques minutes voire quelques secondes après la brèche vasculaire. Elle met en jeu l'interaction des plaquettes sanguines avec la paroi des vaisseaux lésés. Lors de la lésion, la couche interne tapissant la paroi des vaisseaux (c'est-à-dire les cellules endothéliales) est arrachée. Le sous-endothélium n'est donc plus protégé et est mis à nu.

Les plaquettes vont ainsi se fixer les unes avec les autres au niveau de cette brèche.

Une plaquette sanguine est constituée d'un glycocalix (une zone membranaire plaquettaire riche en glycoprotéines) contenant les facteurs d'hémostase circulants associés aux plaquettes (le fibrinogène, le facteur V et le facteur VIII).

La membrane plaquettaire est constituée d'une double couche phospholipidique avec une répartition asymétrique des phospholipides. En effet sur le feuillet interne, on trouve de la phosphatidylcholine et de la sphingomyéline. Sur le feuillet externe, de la phosphatidylinositol et de la phosphatidylsérine. Ces phospholipides ont la capacité de changer de position ce qui joue un rôle dans le passage vers la coagulation plasmatique : ainsi la phosphatidylsérine peut passer du feuillet interne au feuillet externe constituant le facteur III plaquettaire.

Cette membrane est traversée par des récepteurs protéiques :

- La glycoprotéine Ib s'associant à la glycoprotéine IX : cette association sert de récepteur au facteur von Willebrand (une protéine plasmatique),
- La glycoprotéine IIb et la glycoprotéine IIIa récepteurs du fibrinogène,
- Le récepteur de la thrombine,
- Le récepteur à l'ADP (Adénosine Tri-Phosphate).

Le cytosquelette est principalement constitué de tubuline.

La zone cytoplasmique se caractérise par la présence de granules classées en différents groupes :

- Granules denses : ADP – ATP – calcium – sérotonine – phosphate inorganique
- Granules α : facteur V – protéines avec capacité d'adhésion (fibrinogène et le facteur von Willebrand) – facteurs de coagulation (facteur V VIII XI et protéine S) – facteur de croissance PDGF – inhibiteurs de la fibrinolyse.
- Lysosomes et nombreuses protéases acides (collagénase et élastase) impliqués dans la dégradation de la paroi des vaisseaux.

A partir du moment où une brèche s'est constituée, une étape dite étape d'adhésion se met en place : le facteur von Willebrand se fixe sur le sous endothélium mis à nu et sur la glycoprotéine GPIb d'une première plaquette.

Cette plaquette émet des pseudopodes dans toutes les directions grâce à la très grande quantité de calcium stockée dans le système tubulaire dense du cytosquelette de la plaquette. En effet, lorsqu'une plaquette est stimulée, elle libère le calcium dans son cytosol qui va alors se fixer sur la tubuline dissociant la tubuline en dimères de tubuline : c'est à ce moment là que la plaquette émet des pseudopodes.

Ensuite, c'est une étape de sécrétion qui intervient : les granules plaquettaires sont relarguées à l'extérieur de la plaquette. L'ADP va se fixer sur d'autres plaquettes permettant ainsi leur recrutement. Le calcium joue aussi un rôle très important dans ce recrutement. En effet, il active la phospholipase A2 entraînant une cascade de réactions à partir de l'acide arachidonique : à partir des phospholipides membranaires, une phospholipidase A2 détache de l'acide arachidonique. Une COX1 permet la production de prostaglandines II. La formation de thromboxane A2 se fait grâce à la thromboxane synthétase.

Le thromboxane A₂ diffuse à travers la membrane et se fixe sur les récepteurs plaquettaires, les plaquettes s'activent et sont recrutées pour combler la brèche vasculaire. Le thromboxane est donc un agent pro-agrégant très puissant.

Les plaquettes vont donc s'enchevêtrer les unes avec les autres, le tout est stabilisé par le fibrinogène qui se fixe sur le récepteur formé par les glycoprotéines IIb et IIIa.

Une libération de sérotonine permet un effet vasoconstricteur diminuant le diamètre du vaisseau et aboutissant à une diminution du saignement.

Le calcium active des translocases, enzymes transmembranaires, facilitant l'échange des phospholipides : la phosphatidylsérine passe sur le feuillet externe modifiant la charge électrique de surface, la charge devient très électronégative favorisant la coagulation plasmatique.

Cette hémostase primaire permet la formation du clou plaquettaire. Ce clou est suffisant pour les vaisseaux de petits calibres cependant, pour les vaisseaux de plus gros calibres, la coagulation plasmatique est alors nécessaire pour fermer la brèche vasculaire.

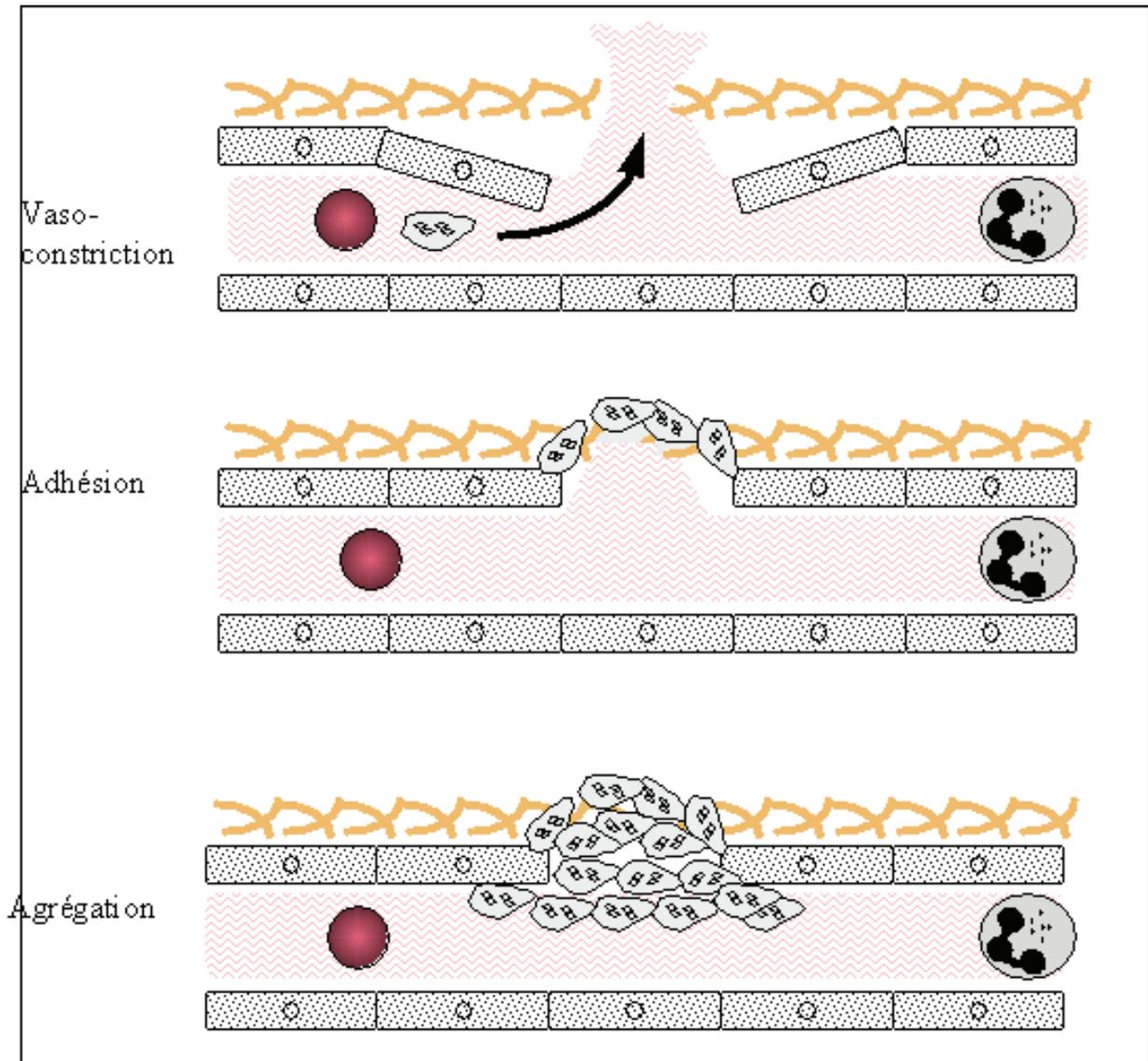


Figure 26 : Schéma de l'hémostase
 – Source : http://promo2004.2007.free.fr/APP/7_HEMOSTASE.htm

III-1-2) La coagulation plasmatique

Cette deuxième étape intervient lors des brèches vasculaires dans les gros vaisseaux. Elle se caractérise par une cascade protéolytique de différents facteurs protéiques aboutissant à la formation de fibrine. C'est grâce à la thrombine (facteur II activé) que le fibrinogène est transformé en fibrine.

Les différents facteurs de la coagulation sont :

Facteur I	Fibrinogène
Facteur Ia	Fibrine
Facteur II	Prothrombine
Facteur IIa	Thrombine
Facteur III	Thromboplastine
Facteur V	Proaccélélerine
Facteur VII	Proconvertine
Facteur VIII	Anti-hémophilique A
Facteur IX	Anti-hémophilique B
Facteur X	Stuart
Facteur XI	Rosenthal
Facteur XII	Hageman
Facteur XIII	Laki-loran

Les facteurs en rouge sont les facteurs vitamine K dépendant, c'est-à-dire qu'ils ont besoin de la vitamine K pour être régénérés.

La coagulation plasmatique se fait via deux voies :

- une voie endogène
- une voie exogène

***La voie endogène** est la voie la plus longue. Lors de la brèche, le sous-endothélium est mis à nu exposant donc des charges électro-négatives portées par le collagène.

On distingue plusieurs étapes :

- **Surface « contact »** : exposition des charges électro-négatives. Le facteur XII (facteur Hageman) est le premier facteur à se fixer car il comporte une forte charge positive. Cette fixation modifie la structure tertiaire du facteur XII dévoilant le site actif du facteur XII permettant son activation partielle en facteur β XIIa. Ce facteur va alors cliver une grosse molécule, la prékallikréine, en kallikréine qui va se fixer sur une protéine, le kininogène de haut poids moléculaire.

Cet ensemble de protéines va cliver définitivement le facteur β XIIa pour le rendre totalement actif : le facteur XIIa. Ce XIIa va alors cliver le facteur XI en XIa.

- **Phase des facteurs anti-hémophiliques** : le facteur XIa coupe le facteur IX en IXa qui est un facteur vitamine K dépendant. Il se fixe sur les phospholipides en présence d'ions calcium. La présence du facteur VIIIa multiplie l'activité protéolytique du facteur IXa par 1000. Cet ensemble clive le facteur X en Xa.

- **Génération de la thrombine** : cette étape est l'étape clé de la coagulation : clivage du facteur II en IIa via le facteur Xa générant ainsi la thrombine. La thrombine va alors agir sur son substrat naturel, le fibrinogène. Le fibrinogène est découpé en monomères de fibrine ayant des charges complémentaires. En effet, le fibrinogène comporte un domaine central E

avec deux antennes de fibrinopeptides (A et B) à sa surface. Sur ce domaine E, 2 chaînes surenroulées β et γ forment 2 grands bras qui se terminent chacun par un domaine globulaire D.

La thrombine coupe les deux antennes A et B (ainsi le fibrinogène devient un monomère de fibrine) ce qui modifie la charge électrique du domaine E : la charge du domaine E devient donc complémentaire de celle du domaine D. Ainsi l'ensemble des monomères de fibrine forme un maillage qui est stabilisé par les liaisons de covalence entre les domaines D. Ces liaisons de covalence sont réalisées par le facteur XIII. On obtient ainsi un caillot stable et structuré.

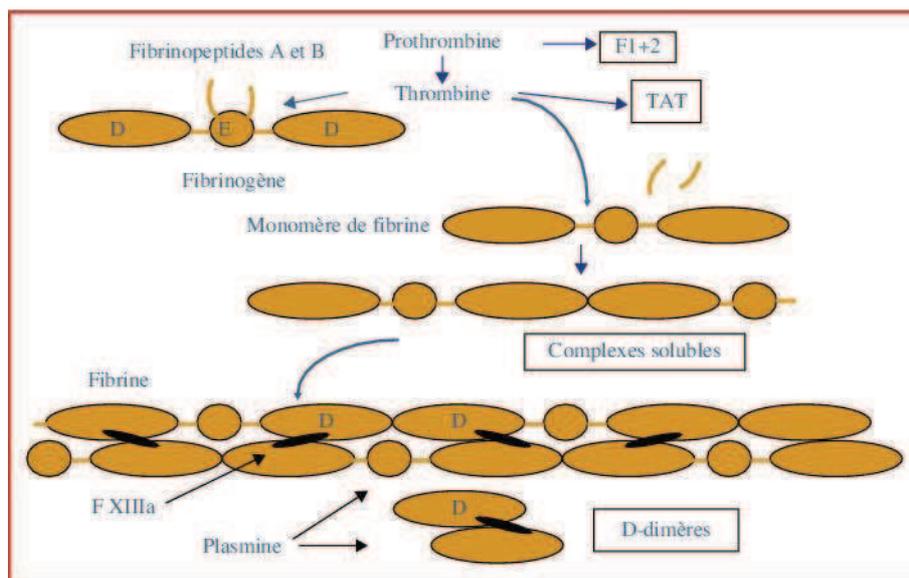


Figure 27: Formation d'un caillot sanguin

- Source : <http://www.jle.com/e-docs/00/04/56/32/resume.phtml>

***La voie exogène** est initiée par la mise à nu du facteur tissulaire thromboplastine (une glycoprotéine présente de façon constitutive dans le sous endothélium vasculaire) à l'occasion de la brèche vasculaire. C'est le facteur VII qui vient s'accoler sur le facteur tissulaire entraînant un changement de forme révélant son site actif. Ceci permet son activation en facteur VIIa. C'est un facteur vitamine K dépendant. Il permet le clivage du facteur X en Xa. Ensuite, on rejoint la voie endogène à partir du facteur Xa.

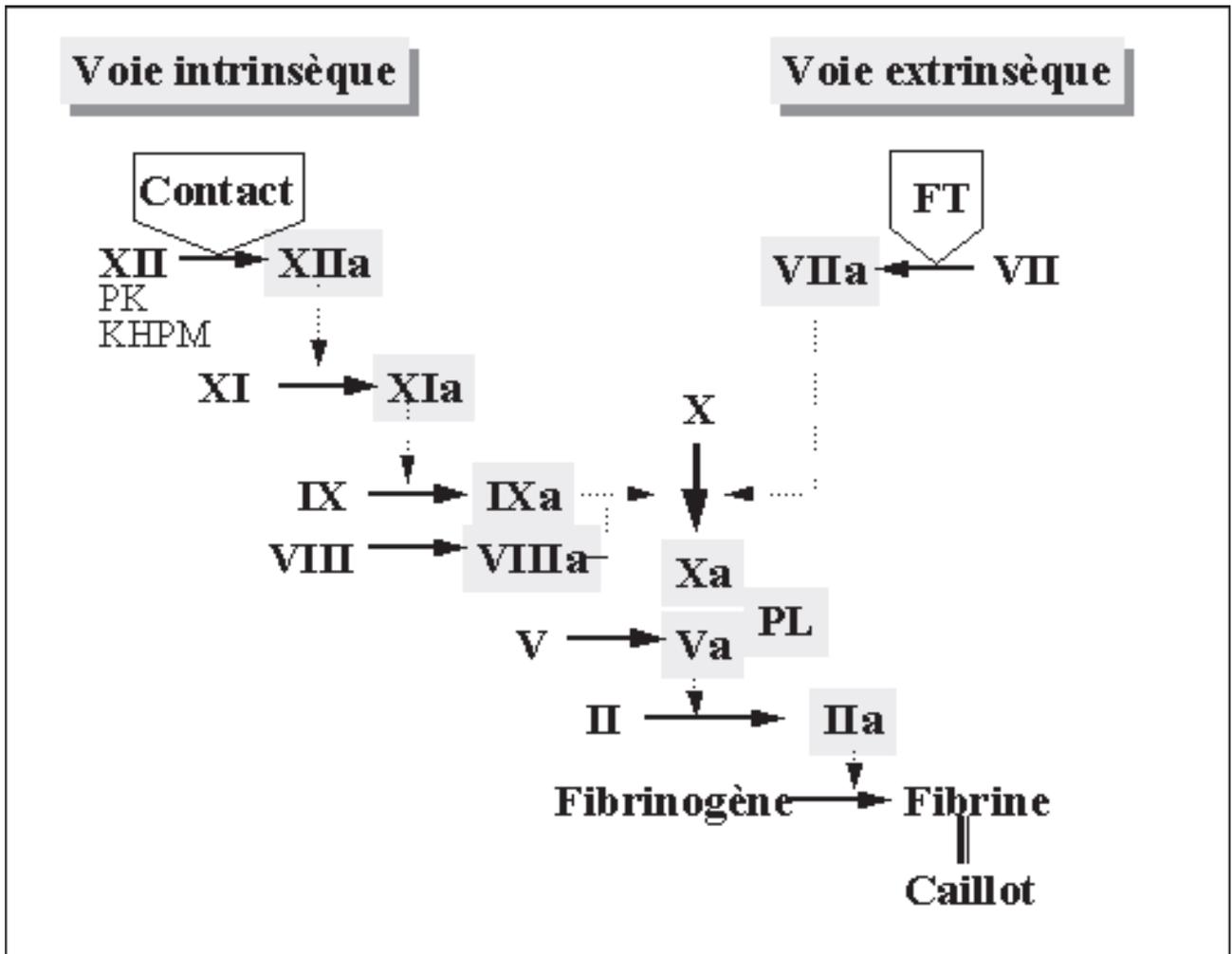


Figure 28 : Schéma de la coagulation
 - Source : <http://www.adhet.org/pages/enseignements/hemostase.html>

III-1-3) La fibrinolyse

Elle représente un mécanisme retardé qui se produit 2 à 3 jours après la formation du caillot. La fibrinolyse reconstitue la paroi des vaisseaux. C'est grâce à la plasmine que le caillot formé lors de la coagulation plasmatique est dégradé.

III-1-4) Evaluation de ces mécanismes

Ces différentes étapes de l'hémostase sont indispensables à la fermeture d'un vaisseau. Un déséquilibre entraîne des thromboses ou des hémorragies.

Pour évaluer la qualité de l'hémostase, différents tests sont effectués :

- Pour mesurer la voie exogène, on utilise le temps de Quick (TQ), c'est le temps de coagulation d'un plasma recalcifié en présence d'un excès de facteur tissulaire (la thromboplastine). Il explore les facteurs II, V, VII, X qui sont, pour les $\frac{3}{4}$, des facteurs vitamines K dépendants. Par conséquent, le TQ est utilisé pour la surveillance des patients sous AVK. Ce TQ peut être converti en pourcentage d'activité : on parle alors de temps de prothrombine (TP).

- Pour mesurer la voie endogène, on utilise le temps de céphaline activé (TCA). C'est le temps de coagulation d'un plasma recalcifié en présence des phospholipides après activation des facteurs de la phase contact.

- Pour le dosage du fibrinogène, on mesure le temps de coagulation d'un plasma en présence d'un excès de thrombine.

III-2) Substances actives^{(1) (2) (22)}

L'intérêt pour les sangsues se porte, en plus du fait de la capacité à décongestionner un lambeau, sur la composition de la salive d'*Hirudo medicinalis*. En effet, cette salive contient un très grand nombre de substances actives très variées produisant plusieurs effets physiologiques.

Cette salive est injectée au moment et pendant tout le temps de la morsure. Lors de cette morsure, il est absolument nécessaire de maintenir le sang de l'hôte à l'état liquide, c'est-à-dire incoagulable : en effet, si le sang coagule au niveau de la morsure, la prise de sang va être difficile.

Ainsi, la sangsue sécrète une salive avec de nombreux principes actifs : anticoagulant (hirudine) - inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (apyrase – caline – collagénase) – inhibiteurs de la protéase (bdelline – égline) – protéases (destabilase – hyaluronidase).

On peut différencier 2 sortes de sécrétions synthétisées par les glandes salivaires :

- Une sécrétion muqueuse ayant principalement un rôle mécanique de lubrifiant des mâchoires et d'hydratant du sang stocké.
- Une sécrétion protéique qui assure la diffusion, la vasodilatation, l'anti-coagulation et la digestion du sang grâce aux différents principes actifs.

III-2-1) L'anticoagulant : l'hirudine

Substance découverte en 1884 par Haycraft. En 1950, Fritz Marquardt d'Allemagne isole une protéine d'*Hirudo medicinalis* qu'il nomme «Hirudine». Il prouve que cette protéine inhibe la thrombine.

Cette protéine est sécrétée par les glandes salivaires et est injectée pendant la succion.

Elle est constituée d'une chaîne avec 65 acides aminés différents dont des asparagines et des acides glutamiques. C'est une protéine très acide, de structure polypeptidique et de faible poids moléculaire.

Son extrémité N-terminale est hydrophobe du fait de la présence d'une cystéine. Un encombrement stérique existe au niveau de cette extrémité et est stabilisé par un pont disulfure. Son extrémité C-terminale est constituée de diacides aminés jouant un rôle fondamental dans la liaison à la thrombine et il n'existe pas d'encombrement stérique à ce niveau.

Elle a la capacité d'inhiber la thrombine de façon spécifique. C'est un inhibiteur puissant et sélectif du facteur IIa et forme alors un complexe équimolaire avec la thrombine. C'est le plus efficace des anticoagulants. Elle n'a cependant aucun effet sur les plaquettes.

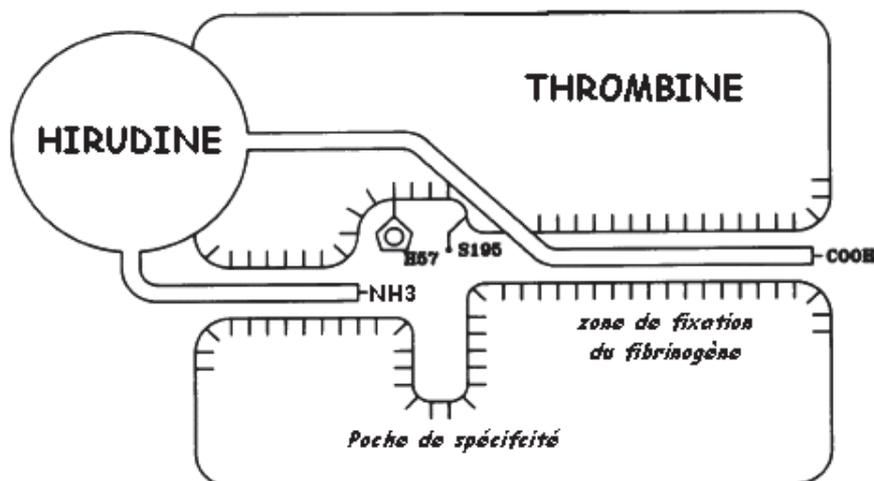


Figure 29 : Fixation de l'hirudine sur la thrombine

– Source : <http://ead.univ-angers.fr/~jaspard/Page2/TexteTD/7ModuleS6BG3/6HIRUDINE/2InterHirudThromb/1InterHirThromb.htm>

III-2-2) Les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire

III-2-2-1) L'apyrase

L'apyrase ou l'adénosine 5'-diphosphate diphosphohydrolase exerce son action sur les plaquettes : c'est un puissant inhibiteur non spécifique de l'agrégation plaquettaire. Elle réalise l'hydrolyse de l'ADP et de l'ATP.

III-2-2-2) La caline

La caline est une protéine anticoagulante. Elle a un effet rapide sur le collagène (1 à 10 minutes). Son action est ciblée sur l'interaction plaquette/collagène mais aussi au niveau du facteur von Willebrand.

Il semblerait que ce soit à cause de cette protéine que le saignement perdure après une morsure de sangsue pendant plusieurs heures.

III-2-2-3) La collagénase

C'est une enzyme clivant le collagène, le collagène ayant une action dans l'activation de l'agrégation plaquettaire.

III-2-3) Les inhibiteurs de la protéase

III-2-3-1) La bdelline

Découverte en 1969, la bdelline est un inhibiteur de la trypsine, de la plasmine et de l'acrosine et a une action anti-inflammatoire.

Elle existe sous deux formes : la bdelline A et la bdelline B.

Cette substance est un facteur clé dans la dissolution de la fibrine des caillots sanguins.

Spécifiquement, la bdelline A peut être injectée pour contrôler le saignement - en tant qu'inhibiteur de la plasmine.

III-2-3-2) L'églina

C'est une petite protéine présente chez *Hirudo medicinalis*, constituée d'une seule chaîne polypeptidique de 70 acides aminés.

C'est un inhibiteur de l'élastase, une protéase contenue dans les leucocytes polynucléaires. Il semblerait que cette enzyme soit impliquée dans l'emphysème pulmonaire. Par conséquent, en inhibant l'élastase, on fait diminuer le processus inflammatoire.

Ainsi l'anesthésie locale voit son efficacité augmentée et toutes les sécrétions salivaires voient leur propagation améliorée.

III-2-4) Les protéases

III-2-4-1) La destabilase

Cette enzyme a un rôle capital dans la physiologie de la succion du sang par la sangsue : la destabilase a une action glucosidase, elle a la capacité de rendre la fibrine soluble liquide en lysant les liaisons ϵ -(γ glutamyl)-lysine de la fibrine stabilisée. Par conséquent, elle dégrade les caillots sanguins ce qui est indispensable pour la sangsue. Elle possède donc des propriétés thrombolytiques.

Ainsi, la sangsue peut à la fois empêcher la formation d'une thrombose et dissoudre un caillot déjà formé, ce qu'aucune molécule ne peut faire d'elle-même.

III-2-4-2) La hyaluronidase

La hyaluronidase est une endo- β -glucuronidase stricte ayant pour cible l'acide hyaluronique (qui fait partie intégrante du tissu conjonctif intracellulaire).

C'est une «substance de diffusion» : elle crée une modification de la perméabilité du tissu conjonctif via l'hydrolyse de l'acide hyaluronique.

En diminuant la viscosité des tissus, cela permet aux autres substances de mieux diffuser en plus du fait que la hyaluronidase augmente la vitesse d'absorption.

III-2-4-3) La lipase et l'estérase

La digestion du sang ingéré se fait grâce à l'action d'une lipase et d'une cholestérol-estérase ayant un pouvoir lipolytique.

III-2-5) Autres substances

Dans la salive d'*Hirudo medicinalis*, on trouve une substance vasodilatatrice similaire à l'histamine. Par conséquent, elle joue un rôle de vasodilatateur lors de la succion et ainsi le sang est vite mobilisé au niveau local.

Néanmoins, étant similaire à l'histamine, des réactions allergiques peuvent se produire sous la forme d'œdème inflammatoire.

On trouve aussi une substance anesthésiante locale : la morsure de la sangsue est, au début, douloureuse puis au bout de quelques minutes, un effet anesthésiant se produit faisant suggérer la présence d'une ou plusieurs substance(s) anesthésiante(s). Mais pour l'instant aucune étude ne l'a prouvée.

III-3) Indications thérapeutiques

Hirudo medicinalis est très utilisée en médecine chirurgicale et moderne compte tenu de ses nombreuses vertus. En France, c'est en 1972 qu'un certain Baudet décrit pour la première fois une utilisation de sangsues dans le monde de la chirurgie : elles étaient utilisées en cas d'insuffisance veineuse à la suite d'une transplantation de doigt ou d'un lambeau de peau⁽²⁾.

III-3-1) En chirurgie

***En chirurgie réparatrice et plastique :**

Dans les services de chirurgie, il n'est pas rare de recourir aux sangsues. En effet, ces annélides sont très utilisés en cas d'engorgement veineux après des réimplantations d'organes à la suite d'accidents (doigt, orteil, oreille) ou lors de la réalisation de lambeaux cutanés.

Dans ce type de chirurgie, il est parfois plus facile de suturer une artère qu'une veine. A l'issue de l'intervention, quand une stase veineuse apparaît, elle met en péril le pronostic vital de la réimplantation. Or la survie du greffon est corrélée à l'efficacité du retour veineux associé à un bon flux artériel. Les sangsues pallient les inconvénients du mauvais retour veineux éventuel en désengorgeant le tissu revascularisé.

Néanmoins, les sangsues ne peuvent pas être utilisées dans tous les cas de stase sanguine. Elles ne se nourrissent que de sang désaturé en oxygène donc uniquement de sang veineux. Il convient de réaliser un bon diagnostic de la stase sanguine.

La différence entre un déficit d'apport de sang artériel ou de sang veineux se base sur 3 critères qui sont :

- La peau
- L'aspect du sang
- La circulation sanguine.

Le déficit d'apport de sang artériel donne une peau froide et pâle avec une absence de sang rouge vif à la piqûre.

La stase veineuse va donner une peau violacée et tiède. Le sang veineux est, quant à lui, rouge foncé à noir à la piqûre.

L'utilisation des annélides dépendra de l'état sanguin du tissu ou organe réimplanté. La circulation artérielle doit être irréprochable alors que le retour veineux peut être dans un état médiocre : les veines ont la capacité de repousser d'elles-mêmes en un certain temps pendant lequel le retour veineux ne se fait pas. Les sangsues absorbent alors ce sang accumulé à cause du mauvais retour veineux.

Cela diminue le risque de rejet de greffe en stimulant l'irrigation des cellules menacées de nécrose via le système de succion des sangsues. Les composants contenus dans la salive de la sangsue sont injectés ce qui évite la formation d'un thrombus et favorise l'élimination de la stase veineuse.

Les sangsues sont aussi des «indicateurs de viabilité du greffon» : en effet, elles ne se fixent qu'à des tissus vivants. Si une sangsue refuse de s'accrocher au tissu souhaité, cela indique que le tissu n'est pas vivant et qu'une seconde chirurgie sera sûrement nécessaire pour retirer ce tissu mort qui nécrosera tôt ou tard.



Figure 30 : Application de sangsues après une réimplantation de doigt

– Source : collection du Dr I. Auquit-Auckbur

*En chirurgie orthopédique et en traumatologie :

En orthopédie, les sangsues sont peu utilisées mais leur utilisation dans le traitement des hématomes postopératoires est en cours d'évaluation.

Il y a très longtemps, la seule réponse chirurgicale aux lésions graves des membres était l'amputation. De nos jours, de nombreuses interventions sur l'appareil ostéoarticulaire plus sophistiquées permettent d'éviter cette mutilation.

Lors d'une opération d'une articulation, il se forme de petits amas de sang au niveau des muscles et des tendons. Ces amas sont indurés, souvent douloureux et se résorbent lentement (suffusion hémorragique). Pour évacuer les saignements postopératoires, un redon est mis en place, de façon à empêcher à un hématome de se former et d'être très douloureux. Même si la résorption d'un hématome par les sangsues reste en marge de ce traitement, la suffusion hémorragique peut être améliorée grâce à la pose de 3 à 10 sangsues (une amélioration rapide de la douleur et de la mobilité est ainsi observée).

En traumatologie, ce sont les cicatrices douloureuses qui peuvent requérir l'usage de sangsues. Il semblerait que les cicatrices deviennent plus souples, plus planes et moins douloureuses.

III-3-2) En médecine moderne⁽¹⁾⁽²⁾

***Les maladies veineuses :**

L'utilisation des sangsues se fait dans des cas de varices ou de thrombophlébites superficielles. Grâce à leur salive, elles diminuent l'œdème péri vasculaire et améliorent la circulation veineuse. Cependant, elles ne sont pas capables de guérir définitivement une insuffisance veineuse ni même de rétablir le diamètre normal d'une veine dilatée.

***Les ulcères de jambe :**

Pour traiter un ulcère de jambe, il est important de désengorger préalablement le bassin avant de descendre au niveau de la jambe. On applique les sangsues non pas sur la peau mal irriguée mais à 3 ou 4 centimètres au dessus de la zone ulcérée.

***Les crises hémorroïdaires :**

Les crises hémorroïdaires peuvent constituer une urgence médicale quand les veines hémorroïdaires sont thrombosées. Il faut alors médicalement pratiquer au bistouri une évacuation du thrombus. L'application de 1 à 3 sangsues permet d'obtenir les mêmes résultats qu'une intervention chirurgicale mais avec l'obtention d'une cicatrice plus petite et guérissant plus vite. La salive de la sangsue dissout la thrombose, le saignement est long et abondant ce qui décongestionne le petit bassin.

*Les maladies de l'appareil locomoteur :

Ce sont les douleurs ostéoarticulaires et essentiellement celles dues à la pathologie arthrosique qui constituent l'usage principal des sangsues.

Les mécanismes d'action des propriétés de la sangsue ne sont pas totalement élucidés mais il semblerait que la saignée locale ait une action décongestionnante et que l'histamine (par son action vasodilatatrice) facilite la diffusion des autres constituants de la salive. La hyaluronidase accélérerait la circulation lymphatique et renforcerait localement l'action anti-inflammatoire de l'égline.

Une étude pilote a été menée afin d'évaluer la rapidité d'action et l'impact du traitement par des sangsues comme traitement d'appoint dans la gonarthrose. Seize patients atteints de gonarthrose primaire ont été recrutés. Ils présentaient des gonalgies persistantes depuis plus de 6 mois ainsi que des signes radiologiques d'arthrose. Pendant 14 jours, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été arrêtés. Des exercices ainsi que de la physiothérapie et des mesures nutritionnelles ont été instaurés. Un traitement à base de sangsues a été mis en place. L'étude se basait sur l'évaluation de la douleur grâce à l'échelle analogique visuelle, l'EVA : le patient évaluait sa douleur sur une échelle allant de 1 à 10, 1 représentant une douleur légère et 10 une douleur difficilement supportable. L'évaluation débutait 3 jours avant le début du traitement et jusqu'au 28^{ème} jour après. En comparaison avec des patients ayant été traités par le traitement de référence de la gonarthrose, l'application des sangsues soulageait rapidement la gonalgie et ce jusqu'à 4 semaines après le traitement ⁽²³⁾.



Figure 31 : Application de sangsues dans le cas d'une gonarthrose
– Source : *Thérapie par les sangsues, Livre, Dr D. Kaehler Schweizer*

III-4) Les effets indésirables

Hirudo medicinalis est un animal hématoophage. Par conséquent, elle est susceptible d'entraîner des infections, des allergies ainsi que d'autres effets indésirables comme une inflammation ou une rougeur locale.

III-4-1) La douleur ⁽¹⁾⁽²⁾

Lors de la morsure, la sangsue fait pénétrer ses 3 mâchoires dans la peau du patient, créant une effraction ce qui permet à la sangsue d'aspirer le sang. Cette morsure est douloureuse, beaucoup de patients la comparent à une piqûre d'ortie ou à une petite décharge électrique. Cette douleur n'est que temporaire et il semblerait que 5 minutes après la morsure,

la douleur s'amenuise suggérant la présence d'une substance anesthésiante contenue dans la salive de la sangsue.

III-4-2) L'inflammation

L'insertion des 3 mâchoires dans la peau du patient et l'injection de la salive sont généralement responsables d'une réaction inflammatoire, cette réaction étant d'autant moins importante que le patient est immunodéprimé. Après l'application de sangsue, la peau peut être rouge, chaude, douloureuse et œdématisée. Ceci est dû au fait que la sangsue étant un corps étranger au corps humain, c'est un mécanisme de protection et de défense de l'organisme humain vis à vis de la sangsue.

III-4-3) L'allergie

Comme vis à vis de toute substance étrangère au corps humain ou alloantigène (que ce soit un aliment, un médicament, une crème...), des réactions allergiques peuvent apparaître. En 2010, dans un service de dermatologie en Allemagne, un cas d'allergie, secondaire à un traitement par des sangsues, a été rapporté. Des sangsues ont été appliquées chez une femme de 56 ans pour traiter une infection accompagnée de fièvre et de céphalées. Quelques heures après l'application, elle a présenté un prurit, un érythème, un important œdème au niveau de la face et une congestion nasale. Tous ces symptômes ont régressé grâce à l'administration d'anti-histaminiques et à l'application d'une crème à base de cortisone.

Face à cette réaction allergique, des tests allergiques ont été pratiqués pour identifier la substance en cause. Une hirudine recombinante a été administrée via une piqûre sous cutanée : aucun résultat positif n'a été observé. Par conséquent, l'allergie ne serait pas due dans ce cas à l'hirudine. La salive de la sangsue contenant de très nombreuses substances, il fut très difficile d'identifier la substance mise en cause ⁽²⁴⁾.

III-4-4) Saignement prolongé

Les différents principes actifs contenus dans la salive d'*Hirudo medicinalis* sont libérés tout au long de la durée de la morsure. Ils exercent alors leurs différents effets physiologiques. Le repas sanguin dure entre 20 à 40 minutes puis la sangsue tombe d'elle-même à partir du moment où elle est rassasiée.

Les sangsues sont utilisées pour les bienfaits qu'elles exercent grâce à leur salive mais aussi pour leur «effet de saignée» : en effet, le saignement persiste encore quelques heures (environ 2 à 12 heures) après que la sangsue a été enlevée. Cependant, plusieurs cas cliniques relatifs à des saignements d'une durée supérieure ont été rapportés :

*En Turquie, une jeune femme de 25 ans s'est présentée aux urgences pour un saignement au niveau de sa jambe gauche depuis 24 heures. Des sangsues avaient été placées sur sa jambe 24 heures plus tôt. Son état général était bon, elle ne prenait aucun médicament. Le saignement a été contrôlé aux urgences par une compression avec une gaze stérile.

Néanmoins, 4 heures plus tard, le saignement a repris. A l'examen, les veines étaient dilatées et percées. La jeune femme a subi une opération de suture au bloc. Sept jours plus tard, tout est revenu à la normale.

Ce saignement prolongé semble être dû à l'hirudine et aux enzymes, telles que les inhibiteurs de la protéase ou antiagrégants plaquettaires ⁽²⁵⁾.

*Un autre cas de saignement prolongé a été rapporté : un jeune homme de 19 ans a été traité par application de sangsues pour une douleur chronique au niveau de ses jambes. Trois heures après son traitement et après être rentré chez lui, un saignement est apparu. Il s'est alors présenté aux urgences où le saignement n'a été maîtrisé qu'au bout de 18 heures par la compression de la plaie. La difficulté de l'obtention de l'arrêt du saignement a pu être expliquée par la présence de 2 lacérations latérales (sans ecchymose ni érythème) sur sa jambe gauche ⁽²⁶⁾.

Un traitement par des sangsues ne doit pas être considéré comme un traitement banal : il peut en effet entraîner une anémie d'autant plus importante que le saignement est prolongé. C'est ainsi qu'un enfant de 7 ans, au Mexique, après un bain dans une mare a eu le nez colonisé par une sangsue pendant près de 7 jours. Pendant tout ce temps, il a présenté une épistaxis. Aucun signe d'hémorragie n'était présent mais une prise de sang a révélé une anémie normochrome normocytaire avec un taux d'hémoglobine à 10,5 g/dL, un VGM à 80 fL et une ferritine à 50 mg/mL. La sangsue a été retirée et l'anémie a été corrigée ⁽²⁷⁾.

Cet effet indésirable peut même devenir une contre-indication absolue : chez tous les patients sous anticoagulants ou présentant une pathologie hématologique, un traitement par des sangsues pourrait entraîner la mort du patient si le saignement n'est pas pris en charge.

Face à ces cas de saignements répertoriés, une interrogation quant à la façon de contrôler ce saignement s'est posée :

*La compression de la zone traitée avec une gaze stérile est la première solution à envisager.

*Si le saignement persiste, une compresse de gaze imbibée d'une solution de thrombine peut être appliquée ⁽²⁵⁾. Par ailleurs, une alternative est en cours d'étude : des chercheurs ont administré de l'hirudine par voie IV à des lapins, cette hirudine était en quantité suffisante pour provoquer un saignement significatif lors de micro lacérations au niveau des oreilles des lapins. Puis pendant 15 minutes, ils leur ont administré de la desmopressine par voie IV. Le temps de saignement était suivi par monitoring : la desmopressine a réduit le temps du saignement de moitié mais n'a eu aucune incidence sur la récurrence spontanée hémorragique au niveau de ces sites - la récurrence hémorragique chez les lapins ayant reçu de la desmopressine n'a pas été plus longue par rapport aux lapins témoins.

La desmopressine semblerait atténuer l'hémorragie causée par une administration d'hirudine et pourrait donc être envisagée comme une solution pour diminuer ou arrêter un saignement causé par l'application de sangsues. Il reste encore à déterminer la posologie adéquate pour chaque patient ⁽²⁸⁾.

*Si la compression ne fonctionne pas, une ligature chirurgicale doit être envisagée.

III-4-5) Infections à *Aeromonas hydrophila*

Cette infection est l'une des complications les plus fréquentes. La sangsue héberge dans son système digestif une bactérie symbiote, *Aeromonas hydrophila* (cf partie A, II-6) Flore bactérienne). C'est une bactérie Gram négatif qui lui est indispensable quant à la digestion du sang humain. Elle vit dans les eaux douces, dans les eaux de faible salinité ou dans la vase. Elle peut donc contaminer les eaux potables et les abreuvements des animaux. Chez un sujet immunocompétent, cette bactérie est faiblement pathogène : elle peut être responsable de diarrhées, de fièvre, de vomissements et/ou de douleurs abdominales ⁽²⁹⁾. Cependant, chez un sujet immunodéprimé, la symptomatologie et les conséquences peuvent être plus importantes.

En France, un cas de complication infectieuse a été rapporté dans le contexte d'une reconstruction mammaire. Au deuxième jour postopératoire, une femme de 56 ans s'est vue appliquer des sangsues pendant 5 jours face à une souffrance veineuse sur la partie externe du lambeau. Au onzième jour, une reprise chirurgicale a été effectuée car l'évolution locale n'était pas satisfaisante et des signes infectieux apparaissaient. Des prélèvements et un nettoyage de la zone nécrotique ont été réalisés. Un syndrome septique avec hyperthermie à 39,4° est ensuite apparu. Une prise de sang a révélé une hyperleucocytose à 30,8 Giga/L, une CRP augmentée à 217 mg/L et une thrombocytose à 940 Giga/L. Les prélèvements bactériologiques réalisés quelques jours plus tôt, sont revenus positifs à *Aeromonas hydrophila*. Face à la présence de cette bactérie, une antibiothérapie, par voie intraveineuse et adaptée à l'antibiogramme, a été instaurée associant la ciprofloxacine (à la posologie de 200 milligrammes 3 fois par jour), à la gentamycine (150 milligrammes 1 fois par jour) et au métronidazole (500 milligrammes 3 fois par jour). L'évolution clinique ne s'améliorant pas, une nouvelle reprise chirurgicale a été effectuée au seizième jour : l'ablation de tout le lambeau préalablement posé a dû être réalisée. Une amélioration a été constatée, l'antibiothérapie par voie intraveineuse a été poursuivie pendant 5 jours puis relayée par une antibiothérapie à base de ciprofloxacine seule et par voie orale à la posologie de 500 milligrammes 2 fois par jour pendant 2 semaines ⁽³⁰⁾.

Ce type de complications prend des formes variables (du simple érythème reflétant une infection cutanée et/ou sous cutanée jusqu'à la septicémie) et peut apparaître dans des délais variables (dans les premiers jours de l'application des sangsues ou plusieurs jours voire plusieurs semaines après le traitement). Il est primordial d'instaurer une antibioprofylaxie chez toute personne bénéficiant d'une hirudothérapie. L'antibiogramme d'*Aeromonas hydrophila* (voir ci-après) incite à recommander l'utilisation des céphalosporines de troisième génération comme la céfotaxime ou des fluoroquinolones comme la ciprofloxacine. La présence d'une β -lactamase chez *Aeromonas hydrophila* contre indique l'utilisation des pénicillines. Un seul cas de résistance à la ciprofloxacine a été publié ⁽³¹⁾. Il semblerait que l'utilisation d'une antibioprofylaxie ferait disparaître dans 88% des cas *Aeromonas hydrophila* du système digestif de la sangsue ⁽³²⁾.

<u>Antibiotique</u>	Amoxicilline	Amoxicilline + Ac Clav*	Ticarcilline	Ticarcilline + Ac Clav*	Imipénème
<u>Sensibilité</u>	Résistant	Intermédiaire	Résistant	Sensible	Résistant

<u>Antibiotique</u>	Céfalotine	Céfotaxime	Gentamycine	Ciprofloxacine	Cotrimoxazole
<u>Sensibilité</u>	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible

Figure 32: Antibiogramme de *Aeromonas Hydrophila*

- Source : Complication infectieuse d'un lambeau de TRAM liée aux sangsues : à propos d'un cas, Article, Bourdais L, Heusse JL, Aillet S, Schoentgen C, Watier E.

*Ac Clav : Acide clavulanique

Recommandations : antibioprophylaxie par ciprofloxacine par voie orale à la posologie de 500 milligrammes 2 fois par jour, débutée avant la première application et poursuivie au moins 24 heures après le retrait des sangsues. En cas de plaie nécrotique résiduelle, il est important de maintenir cette prophylaxie jusqu'à cicatrisation complète ⁽³⁰⁾.

A la suite de nombreux cas de complications infectieuses dues à *Aeromonas hydrophila*, des recommandations ont été faites quant à la désinfection externe des sangsues. Un article portant sur la désinfection externe des sangsues par de l'acide chlorhydrique a été publié, élargissant ainsi la possibilité de réduire les infections à *Aeromonas hydrophila*. Différentes concentrations d'acide chlorhydrique ont été testées, 100 – 50 – 25 – 12,5 – 6,25 ppm (partie par million). Le but était à la fois d'éliminer le maximum de bactéries présentes chez la sangsue tout en n'affectant pas ni l'organisme ni le mécanisme de succion de la sangsue. Il s'est avéré que la concentration à 12,5 ppm d'acide chlorhydrique était la meilleure concentration alliant à la fois destruction des bactéries et conservation de l'intégralité de la sangsue. C'est l'acide chlorhydrique qui a été utilisé pour cette expérience car il a une activité microbicide, un effet bactéricide et il est miscible dans l'eau. Le trempage dans la solution d'acide chlorhydrique doit être pratiqué pendant 10 minutes. L'acide chlorhydrique peut entraîner une irritation de la peau et des interactions avec des produits chimiques ou des métaux ⁽³³⁾.

Cette désinfection externe pourrait être un complément ou une alternative à l'antibioprophylaxie en cas d'allergie aux antibiotiques ou face à des cas de résistance aux antibiotiques.

III-5) Contre-indications⁽¹⁾

*Du fait des nombreux effets indésirables et en particulier du saignement prolongé, l'utilisation des sangsues est contre-indiquée chez les patients présentant :

- Une hémophilie
- Un traitement anticoagulant (AVK et héparines)
- Une immunosuppression profonde congénitale ou acquise d'origine infectieuse (SIDA) ou médicamenteuse (dans ces deux cas, le risque de développer une infection à *Aeromonas hydrophila* est très important)
- Une anémie sévère
- Une altération de l'état général.

*La prise d'un traitement diminuant l'agrégation plaquettaire de type acide acétyl salicylique (Aspégic®, Kardégic®) ou clopidogrel (Plavix®), ne contre indique pas totalement une hirudothérapie : en effet, il est possible de suspendre le traitement 48 heures avant le début de l'hirudothérapie et de le reprendre 24 heures après l'arrêt complet des saignements.

*En cas de grossesse ou d'allaitement, une hirudothérapie ne sera instaurée qu'en cas d'indication majeure et sans alternative. D'une façon générale, il sera préférable d'attendre la fin de la grossesse ou la fin de l'allaitement pour commencer un traitement par des sangsues.

CONCLUSION

L'histoire d'*Hirudo medicinalis* est millénaire : elle fut émaillée par des périodes d'oubli mais également de regain d'intérêt la rendant finalement charismatique dans le monde médical. La sangsue médicinale a su résister au cours de ces années à de nombreuses critiques et aujourd'hui, ses vertus anticoagulantes sont connues et sa salive est reconnue comme un outil thérapeutique irremplaçable.

Son avenir en chirurgie plastique est déjà tout tracé : l'usage de la sangsue en microchirurgie pour permettre la survie d'un greffon (et donc d'éviter son rejet) est de plus en plus répandu.

La sangsue a sa place à côté des médicaments dans bien d'autres domaines : en rhumatologie pour soulager les gonarthroses, en gynécologie pour les douleurs prémenstruelles, en médecine générale pour les pathologies veineuses comme les varices ou les crises hémorroïdaires. L'image de la sangsue a non seulement été préservée mais l'élargissement de ses domaines d'utilisation ouvre la voie à d'autres travaux de recherches.

Depuis le XX^{ème} siècle, des projets de recherches ayant pour thème principal la salive de la sangsue se développent. Des tentatives d'extraction de salive ont été réalisées, le but étant de récupérer l'ensemble de la salive puis de l'appliquer sur les zones à décongestionner. Il a été constaté qu'isolément, la salive était moins efficace que lorsqu'elle agissait en association avec le mécanisme de succion de la sangsue qui apparaissait donc essentiel à l'activité décongestionnante.

Néanmoins, les recherches sur les propriétés intrinsèques des composants de la salive ont continué et on retrouve par exemple le composé principal de la salive d'*Hirudo medicinalis*, l'hirudine, dans l'Hirucrème®, une crème proposée dans le traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, œdèmes ou crises hémorroïdaires).

De plus, devant l'énorme intérêt suscité par ce composé, et grâce aux techniques de génie génétique, des hirudines recombinantes ont été synthétisées ces quinze dernières années : la désirudine (présente dans le Revasc®) et la lépirudine (présente dans le Refludan®). La désirudine est indiquée dans la prévention des thromboses veineuses profondes après une chirurgie orthopédique. La lépirudine est, quant à elle, utilisée dans le traitement des thromboses induites par l'héparine (ces deux molécules sont à usage hospitalier).

Ces exemples laissent présager des futurs développements concernant l'utilisation médicale de la sangsue médicinale. Il semblerait même que des chercheurs s'intéressent à un usage cosmétologique de la salive d'*Hirudo medicinalis*.

Toutefois, il ne faut pas oublier qu'*Hirudo medicinalis* est une espèce protégée. Il faut continuer à la préserver et peut être serait-il utile de définir clairement son statut réglementaire qui oscille entre médicament et dispositif médical. Il est vrai qu'il est difficile de faire rentrer la sangsue médicinale « dans une case » tant son usage et ses spécificités diffèrent des éléments caractéristiques définissant le plus souvent un médicament ou un dispositif médical.

A l'avenir, les recherches sur *Hirudo medicinalis* mettront sans doute en évidence de nouvelles vertus thérapeutiques : la sangsue médicinale n'a pas fini de faire parler d'elle.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) KAEHLER SCHWEIZER D – *Thérapie par les sangsues* – édition Jouvence – 2008 – 148 pages
- (2) Ricarimpex – (en ligne), disponible sur : < <http://sangsue-medicinale.com/ricarimpex> > (page consultée le 12 avril 2012)
- (3) MALASSIS S – *Les sangsues* (en ligne), disponible sur : < www.hirumed.ch/Datein/sangsue_ordre_pharmacien.pdf > (page consultée le 11 avril 2012)
- (4) FAZIL DJIVA S – *Présentation et place de la sangsue (Hirudo medicinalis) au sein de la médecine moderne* – Thèse – Paris Sud – 2009
- (5) Invertebia – (en ligne), disponible sur : < <http://www.invertebia.fr/articles/les-hirudinea.html> > (page consultée le 20 avril 2012)
- (6) PHILLIPS A, SIDDALL M - *Poly-paraphyly of Hirudinidae : may lineages of medicinal leeches* – BMC Evol Biol. 2009. 9: 246.
- (7) GRASSE P.P – *Traité de Zoologie Anatomie Systématique, Biologie* – Tome V – 1^{er} fascicule – Masson et compagnie éditeurs librairies de l'académie de Médecine – Paris – pages 470 à 689
- (8) Larousse – (en ligne), disponible sur : < www.larousse.fr > (page consultée le 2 mai 2012)
- (9) FAVENNEC L – cours de parasitologie – 1^{ère} et 4^{ème} année de pharmacie – 2007/2008 et 2010/2011 - Rouen
- (10) SCHWAB I R - *A backseat driver* - Br J Ophthalmol. 2006. 90: 1447
- (11) INDERGAND S, GRAF J – *Ingested blood contributes to the specificity of the symbiosis of aeromonas veronii Biovar Sobri and Hirudo medicinalis, the Medicinal Leech* – Appl Environ Microbiol. 2000. 66: 4735-41
- (12) Liste rouge 1996 des espèces existantes en FRANCE – (en ligne), disponible sur : < www.lagis.univ-lille1.fr/vieren/ecologie/by-thema/biodiversite/fr/96.htm > (page consultée le 26 juillet 2012)
- (13) CITES – (en ligne), disponible sur : < <http://www.cites.org.fr> > (page consultée le 26 juillet 2012)
- (14) Convention de Berne – (en ligne), disponible sur : < www.developpement-durable.gouv.fr > (page consultée le 27 juillet 2012)
- (15) Directive de mai 1992, directive 93/42/CEE, directive 2011/62/UE, directive 2001/83/CEE – (en ligne), disponible sur : < <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ> > (page consultée le 26 juillet 2012)
- (16) Correspondance avec la Pharmacopée française avec CLEMENCIN Claire - par mail – le 21 mai 2012
- (17) La larvothérapie – (en ligne), disponible sur : < www.larvotherapie.com > (page consultée le 20 janvier 2013)
- (18) Documents et informations collectés lors d'une visite à Ricarimpex® - le 25 Octobre 2012
- (19) Définition cerfa – (en ligne), disponible sur : < www.sensagent.fr > (page consultée le 15 février 2013)
- (20) VASSE M – cours d'hématologie – 4^{ème} année de pharmacie – 2010/2011 - Rouen
- (21) CHOQUET S – *Hématologie* – édition ellipses – 2002 – 303 pages

- (22) ABBAS, JAMEEL, ZAMAN, JILANI, SULTANA, SHARIG, KHAN – *A systematic overview of the medicinal importance of sanguivorous leeches* – *Altern Med Rev.* 2011 16: 59-65.
- (23) MICHALSEN A, DEUSE U, ESCH T, DOBOS G – *Effect of leeches therapy (Hirudo medicinalis) in painful osteoarthritis of the knee : a pilot study* – *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 986
- (24) KUKOVA G, GERBER P, ANTAL A, HOMEY B – *Allergy ‘sucks’ : leeches may also be harmful* – *Contact Dermatitis.* 2010; 62: 124-5. doi: 10.1111/j.1600-0536.2009.01654.x.
- (25) BULENT K, BAT O, BULUT N, ALTUN H, MEMISOGLU K – *Prolonged venous bleeding due to traditional treatment with leech bite : a case report* – *J Med Case Rep* 2011 6; 5 :172. doi: 10.1186/1752-1947-5-172.
- (26) EMERGENCY MEDICINE JOURNAL – *Bleeding due to medicinal leech bite* – *Emerg Med J* 2005; 22: 458-60.
- (27) CABEZUELO G, VIDAL MICO S, FRONTERA IZQUIERDO P – *Epistaxis y anemia por hirudo medicinalis (sanguijuela)* – *An Pediatr (Barc).* 2007; 67: 402-3.
- (28) BOVE CM, CASEY B, MARDER VJ – *DDVAP reduces bleeding during continued hirudin administration in the rabbit* – *Thromb Haemost.* 1996 ; 75 : 471-5.
- (29) *Aeromonas hydrophila* – (en ligne), disponible sur :< www.bacterio.cict > (page consultée le 18 Novembre 2012)
- (30) BOURDAIS L, HEUSSE J.L, AILLET S, SCHOENTGEN C, WATIER E – *Complication infectieuse d’un lambeau de TRAM liée aux sangsues : à propos d’un cas* – *Ann Chir Plast Esthet.* 2010; 55: 71-3. doi: 10.1016/j.anplas.2009.05.001.
- (31) FERRIS V, CASABAR E, WARREN D – *Ciprofloxacin résistant Aeromonas infection following the use of medicinal leeches* – *Am J Inf Contr* 2008; 36: E193.
- (32) LINEAWEAVER WC, FURNAS H, FOLLANSBEE S, BUNCKE CH, WHITNEY TM, CANALES F – *Postprandial Aeromonas hydrophila cultures and antibiotic levels of enteric aspirates from medicinal leeches applied to patients receiving antibiotics* – *Ann Plast Surg.* 1992; 29: 245-9.
- (33) ATAKAN A, HASAM N, SAMET V, NEZAHAT G, BETIGUL O, SERDAR T, EMRE H, SINAN N – *External décontamination of wild leeches with hypochloric acid* – *BMC Infect Dis.* 2004 25; 4 :28

RESUME

Hirudo medicinalis (ou sangsue médicinale) suscite un grand intérêt depuis plus de 3000 ans. Cet Annélide, qui peuple les mares et les rivières, a suscité et suscite toujours de nombreux travaux de recherche.

Ces travaux ont notamment mis en évidence la présence de nombreuses substances actives dans la salive d'*Hirudo medicinalis* parmi lesquelles: l'hirudine, des inhibiteurs de la protéase, des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire...

Après un rappel historique sur l'utilisation de la sangsue au cours des siècles, ainsi que sur sa physiologie, notre travail précise les propriétés thérapeutiques qui justifient son utilisation en médecine humaine (notamment pour prévenir les rejets de greffons lors de réimplantations de doigts). Les dispositions réglementaires prises pour les sangsues médicinales et les modalités de sa culture sont également abordées dans cette thèse.

MOTS-CLES

- ✓ *Hirudo medicinalis*
- ✓ Sangsue médicinale
- ✓ Hirudine
- ✓ Hirudothérapie
- ✓ Microchirurgie
- ✓ Revascularisation
- ✓ *Aeromonas hydrophila*

Nom - Prénom de l'étudiant :

Nom du Président de Jury :

Date de soutenance de la thèse :

Mention :

VU, le Président de Jury,

VU, le Directeur de la Section Pharmacie
de l'U.F.R. Médecine - Pharmacie de ROUEN,