

Université de Lille 2
Année Universitaire 2016/2017

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

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

**Soutenue publiquement le 30 mai 2017
Par M^{elle} Charlotte Danjou**

**UTILISATION DES PARASITES
EN THERAPEUTIQUE**

Membres du jury :

Président : El Moukhtar ALIOUAT, Professeur de Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2

Assesseur : Christine DEMANCHE, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille 2

Membres extérieurs : Ariane GIBAUD, Docteur en Pharmacie, Landrecies
Béatrice MONTAIGU, Pédiacre-Podologue, Hautmont



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET

Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ

Professeur Murielle GARCIN
Professeur Annabelle DERAM
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
Monsieur Ghislain CORNILLON
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Madame Nathalie ETHUIN
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des Pr. Philippe CHAVATTE
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation

Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A ma tante, Corinne, pour m'avoir relevée.

~~~~~

A Christine Demanche, pour avoir accepté de m'accompagner dans l'élaboration de cette thèse, et pour ses conseils tout au long de sa rédaction.

~~~~~

A M^r Aliouat pour avoir gentiment accepté d'en présider la soutenance.

~~~~~

A M<sup>me</sup> Gibaud pour son accueil, son aide, et toute son implication pendant mon stage de 6<sup>e</sup> année.

~~~~~

A mes parents et à mes sœurs, qui m'ont toujours poussée à persévérer depuis la toute première année.

~~~~~

A toute l'équipe de la Pharmacie du Square Bonaparte pour leur gentillesse (et leur humour), c'était un réel plaisir de travailler avec vous.

~~~~~

A toute l'équipe de la Pharmacie Gibaud.

~~~~~

A mon oncle Thierry, mes cousines Clémence et Héloïse, mon cousin Thibault.

~~~~~

A Béatrice Montaigu pour sa participation au jury de thèse,

~~~~~

A mes amis pour ces 6 années d'entraide et de bonne humeur : Alice, Apolline, Céline, David, Jonathan et ma binôme Louise.

# Table des matières

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Liste des abréviations .....                                                          | 11 |
| PARTIE I : LARVOTHERAPIE .....                                                        | 13 |
| I) Introduction .....                                                                 | 14 |
| II) Historique .....                                                                  | 16 |
| III) <i>Lucilia sericata</i> : la mouche utilisée pour la larvothérapie .....         | 17 |
| 1) Les Diptères .....                                                                 | 17 |
| 2) Physiologie de <i>Lucilia sericata</i> .....                                       | 21 |
| IV) Obtention et préparation des larves .....                                         | 23 |
| V) Mécanismes d'action responsables de la cicatrisation .....                         | 25 |
| 1) Détersion.....                                                                     | 25 |
| 2) Stimulation de la production de tissu de granulation .....                         | 27 |
| 3) Elimination du risque d'infection .....                                            | 28 |
| 4) Effet antifongique .....                                                           | 28 |
| 5) Conclusion .....                                                                   | 29 |
| VI) Mise en place d'une larvothérapie et résultats.....                               | 31 |
| 1) Application des larves et déroulement de la thérapie .....                         | 31 |
| 2) Exemple d'une thérapie : étude d'un cas clinique .....                             | 32 |
| a) Contexte clinique .....                                                            | 32 |
| b) Traitement avant la larvothérapie .....                                            | 33 |
| c) Prise en charge par larvothérapie .....                                            | 33 |
| 3) Comparaison de la larvothérapie aux techniques classiques de traitement des plaies |    |
| 35                                                                                    |    |
| a) Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.....                             | 35 |
| b) Protocole de larvothérapie appliqué au cours de l'étude .....                      | 36 |
| c) Résultats de l'étude.....                                                          | 37 |
| 4) Evaluation de l'efficacité et de la tolérance.....                                 | 38 |
| a) Etudes de l'efficacité .....                                                       | 38 |
| b) Facteurs influençant l'efficacité du traitement .....                              | 39 |
| VII) Risques liés à la larvothérapie .....                                            | 41 |
| 1) Contre-indications .....                                                           | 41 |
| 2) Précautions d'emploi.....                                                          | 41 |
| 3) Effets indésirables.....                                                           | 41 |
| a) Douleurs .....                                                                     | 41 |
| b) Troubles cutanés .....                                                             | 42 |

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| PARTIE II : HIRUDOTHERAPIE .....                                                 | 43 |
| I) Introduction .....                                                            | 44 |
| II) Historique .....                                                             | 45 |
| III) <i>Hirudo medicinalis</i> : la sangsue utilisée pour l'hirudothérapie ..... | 48 |
| 1) Lieu de vie .....                                                             | 48 |
| 2) Description.....                                                              | 49 |
| 3) Alimentation .....                                                            | 51 |
| 4) Reproduction .....                                                            | 53 |
| 5) Dangers.....                                                                  | 53 |
| IV) Obtention et préparation des sangsues.....                                   | 55 |
| 1) Obtention .....                                                               | 55 |
| 2) Conservation et délivrance .....                                              | 55 |
| 3) Manipulation.....                                                             | 56 |
| V) Mécanismes d'action responsables de leur utilisation thérapeutique.....       | 58 |
| 1) Physiologie de l'hémostase .....                                              | 58 |
| 2) Substances salivaires et leurs propriétés.....                                | 59 |
| a) Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires.....                            | 60 |
| b) Destructeur de matrice extra-cellulaire .....                                 | 60 |
| c) Les anti-inflammatoires .....                                                 | 61 |
| d) Les anesthésiques.....                                                        | 62 |
| e) Les vasodilatateurs.....                                                      | 62 |
| f) Les antibactériens.....                                                       | 62 |
| g) Autres.....                                                                   | 62 |
| h) Résumé.....                                                                   | 63 |
| VI) Applications de l'hirudothérapie dans la médecine humaine .....              | 64 |
| 1) Chirurgie réparatrice.....                                                    | 64 |
| 2) Médecine générale .....                                                       | 66 |
| a) Pathologies de la circulation veineuse .....                                  | 67 |
| b) Pathologies inflammatoires.....                                               | 68 |
| c) Pathologies auriculaires .....                                                | 69 |
| d) Maux de tête et migraines .....                                               | 70 |
| e) Maladies cardiovasculaires .....                                              | 70 |
| f) Autres.....                                                                   | 71 |
| 3) Cas clinique : la macroglossie .....                                          | 72 |
| VII) Utilisation de l'hirudothérapie en médecine vétérinaire .....               | 74 |
| 1) Indications .....                                                             | 74 |
| 2) Mise en place des thérapies chez l'animal .....                               | 75 |

|       |                                                    |    |
|-------|----------------------------------------------------|----|
| a)    | Obtention et conservation des sangsues.....        | 75 |
| b)    | Déroulement de la thérapie .....                   | 75 |
| VIII) | Utilisation des composés issus de la sangsue ..... | 77 |
| IX)   | Risques liés à l'hirudothérapie .....              | 79 |
| 1)    | Contre-indications .....                           | 79 |
| 2)    | Effets indésirables.....                           | 79 |
| a)    | Hémorragies et conséquences .....                  | 79 |
| b)    | Infections cutanées.....                           | 79 |
| c)    | Microangiopathie thrombotique.....                 | 80 |
| d)    | Réactions allergiques .....                        | 81 |
| e)    | Transmission de maladies .....                     | 81 |
| f)    | Autres.....                                        | 82 |
| g)    | Effets indésirables chez l'animal .....            | 82 |
| X)    | Conclusion .....                                   | 83 |
|       | Bibliographie.....                                 | 85 |
|       | Table des illustrations.....                       | 92 |

# Liste des abréviations

AEH : Académie Européenne d'Hirudothérapie  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des autres produits de santé  
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs  
ATU : Antithrombin unit (Unité antithrombine)  
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation  
AVC : Accident vasculaire cérébral  
C3G : Céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération  
CHU : Centre hospitalier universitaire  
cm : Centimètre(s)  
cm<sup>2</sup> : Centimètre(s) carré  
DASRI : Déchets d'activité de soins à risque infectieux  
EP : Embolie pulmonaire  
FDA : Food and Drug Administration  
g : Gramme(s)  
h : Heure(s)  
IDM : Infarctus du myocarde  
j : Jour(s)  
kg : Kilogramme(s)  
L : Litre (s)  
MAI : Maladie auto-immune  
MEC : Matrice extracellulaire  
mg : milligramme(s)  
mL : Millilitre(s)  
mm : Millimètre(s)  
MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin  
MRSA : Staphylocoque *aureus* résistant à la Mécicilline  
NaCl : Chlorure de sodium  
NIH : National Institute of Health  
PNN : Polynucléaires neutrophiles  
PO<sub>2</sub> : Pression partielle en oxygène du sang  
SMR : Service médical rendu  
VHB : Virus de l'hépatite B  
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine  
°C : Degré(s) Celsius  
€ : Euro(s)  
£ : Livre(s) Sterling

# INTRODUCTION

Thérapeutique et parasites semblent être des notions totalement opposées. La thérapeutique est une partie de la médecine qui s'occupe des moyens médicamenteux, chirurgicaux, ou autres, propres à guérir ou soulager les maladies (1). Les maladies sont une altération de la santé pouvant avoir plusieurs origines : des anomalies dans le matériel génétique, des dérèglements du système immunitaire, ou plus souvent une infection par une bactérie, un virus, ou un parasite (1). Les parasites sont eux définis comme des organismes se nourrissant strictement aux dépens d'un organisme d'une espèce différente, alors appelé leur hôte (1), et sont donc perçus comme dégradant la santé.

Pourtant, dans certains cas, les propriétés des parasites peuvent être exploitées à des fins bénéfiques dans le but de restaurer la santé, et de guérir des maladies.

Cette médecine par les parasites revient actuellement au goût du jour au même titre que les médecines dites "naturelles" telles que la phytothérapie, l'aromathérapie, l'oligothérapie, la naturopathie, et bien d'autres (2). Leur but est de "vivre plus sainement" en réduisant l'exposition aux traitements chimiques, de respecter l'environnement, et d'éviter une surconsommation de médicaments menant à des résistances (surtout les antibiotiques). Ces "thérapies naturelles" offrent donc une alternative aux stratégies thérapeutiques conventionnelles, qui deviennent alors réservées aux cas qui en ont vraiment besoin, ou se présentent un support permettant d'en réduire les doses.

Les parasitothérapies ne sont pas toutes récentes, il s'agit plutôt d'une revisite de thérapeutiques anciennes, actualisées et optimisées grâce aux connaissances et aux technologies du monde actuel de la médecine. La plus récente est l'helminthothérapie qui n'est pas encore appliquée sur le terrain.

Les parasites n'ont pas qu'un rôle curatif dans la médecine, certains sont également des outils de diagnostic. C'est le cas de la réduve, hôte intermédiaire du parasite *Trypanosoma cruzi* responsable de la maladie de Chagas ou trypanosomose américaine. La réduve est placée sur le bras du patient afin d'attirer les parasites responsables de la maladie. Ceux-ci vont alors se retrouver dans le sang périphérique et on aura plus de chance de les observer après prélèvement sanguin et ainsi diagnostiquer la maladie (3).

Dans cette thèse, je m'intéresse à deux sortes de thérapies :

- la larvothérapie, qui est l'utilisation de larves de mouches dans la cicatrisation de plaies sévères ;
- l'hirudothérapie, qui est l'utilisation des sangsues contre de nombreuses pathologies, et en particulier des pathologies de la circulation veineuse.



Source : <http://www.herault.fr/>

# PARTIE I : LARVOTHERAPIE



AVANT

PENDANT

APRES

**Photo 1 : Evolution d'une gangrène sous larvothérapie**  
(consultée le 07/08/2016 sur <http://www.btmcl.com/eng/>)

## l) Introduction

Les larves de Diptères<sup>1</sup>, communément appelées « asticots », sont perçues avec une connotation négative car elles sont surtout connues pour se nourrir de chair en décomposition voire de chair vivante, et certaines causent d'effrayantes parasitoses (4). Ces parasitoses, appelées myiases, peuvent être très variables selon l'espèce de la « mouche » mais aussi selon la localisation des larves. Certaines sont pondues dans les plaies ouvertes, d'autres peuvent pénétrer à travers la peau intacte ou via des orifices (tels que le nez ou les oreilles), et d'autres peuvent se retrouver dans l'organisme humain en étant avalées (directement ou suite à un dépôt de leurs œufs sur les lèvres ou sur la nourriture). Ainsi, elles sont responsables de myiases cutanées, sous-cutanées et furonculoïdes (espèces des genres *Dermatobia*, *Cordylobia*, *Hypoderma*) (Photo 2), de myiases cavitaires (genres *Oestrus*, *Sarcophaga*) (Photo 3) et de myiases internes (myiase intestinale, rectale, urinaire) (5,6). Ces affections sont relativement fréquentes dans les régions rurales, tropicales et subtropicales (7).



**Photo 2 : Myiase sous-cutanée provoquée par le ver de Calor (*Cordylobia anthropophaga*)**

(consultée le 17/10/15 sur <http://www.astrium.com/espace-medecins/fiches-maladies/myiase-sous-cutanee-ver-de-cayor.html>)



**Photo 3 : Myiase oculaire provoquée par *Oestrus ovis* avec Larves d'*oestrus ovis* dans le cul de sac conjonctival inférieur. Cliché Dr Jean-Michel Muratet**

(consultée le 17/10/15 sur <http://www.snof.org/encyclopedie/des-asticots-dans-les-yeux-myiasse>)

Elles peuvent bien sûr également infester les animaux, et sont d'ailleurs plus prévalentes chez eux que dans la population humaine. Elles représentent ainsi un problème sérieux pour l'élevage en causant des pertes économiques conséquentes (8).

Elles peuvent coloniser les chèvres, les chevaux, les bœufs, et surtout les moutons chez qui elles peuvent être mortelles. Par exemple, les mouches femelles *Oestrus ovis* déposent leurs larves au niveau des narines des moutons où elles provoquent localement un coryza (éternuements, écoulement nasal, larmoiement), puis se déplacent dans les sinus où elles peuvent provoquer une sinusite, puis sont expulsées dans l'environnement par éternuements (9,10). Mais parfois, elles rejoignent les cavités osseuses de la base du crâne, où elles entraînent une augmentation de production de mucus dont elles se nourrissent, ce

---

<sup>1</sup> Ordre de la classe des insectes regroupant notamment les "vraies mouches" : *Oestridae*, *Calliphoridae* et *Sarcophagidae*

qui conduit à l'œstrose ovine, appelée "faux tournis" ou "vertige d'œstre". Cette pathologie s'exprime par des troubles nerveux mortels, à cause desquels les animaux vont adopter des mouvements circulaires (10). Lorsqu'elle n'entraîne pas la mort, la pathologie peut entraîner une réduction de la production de lait de 10%, et une perte de poids de l'ordre de 4kg (9).

Malgré tout cela, les larves de Diptères font aujourd'hui sans contestation partie de la médecine, plus précisément en dermatologie (4). En effet, certaines sont utilisées pour aider à la cicatrisation de graves plaies, comme les plaies ouvertes/traumatiques, les ulcères<sup>2</sup> de jambe, les escarres<sup>3</sup>, les brûlures, les moignons d'amputation, les plaies cancéreuses et surtout les plaies à risque de surinfection ou surinfectées et les ulcères chroniques du pied diabétique<sup>4</sup> (11). Les larves ont permis à des patients de guérir alors que les autres traitements s'avéraient insuffisants (11,12).

---

<sup>2</sup> Lésion cutanée sans tendance à cicatriser spontanément, siégeant habituellement au tiers distal des membres inférieurs

<sup>3</sup> Lésion cutanée d'origine ischémique liée à une compression des tissus mous entre un plan dur et des saillies osseuses

<sup>4</sup> Lésion cutanée consécutive aux complications vasculaires et neurologiques du diabète au niveau du pied

## II) Historique

La Larvothérapie ou Luciliathérapie ou encore Asticothérapie est en fait une technique très ancienne : elle était déjà utilisée par les Indigènes d'Australie, les peuples des collines du nord de la Birmanie, et peut-être aussi par les Mayas d'Amérique Centrale (7,11).

La découverte de la thérapie telle qu'elle est utilisée aujourd'hui s'est faite au XVI<sup>e</sup> siècle par différents chirurgiens militaires dont le Baron Larrey (Chirurgien de la Grande Armée du Premier Empire Français) suite à l'observation de la cicatrisation de plaies infestées de vers chez des soldats blessés (11). Elle a ensuite été appliquée lors de la guerre civile en Amérique par Zacharias et Jones (Médecins militaires occidental et américain durant la guerre de Sécession), et reprise à la fin des années 1920 par le Docteur William Baer, un chirurgien orthopédique de l'hôpital de Johns Hopkins de Baltimore (11,13). Ce dernier a redécouvert la technique lors de la Première Guerre Mondiale alors que des soldats présentant des fractures ouvertes infestées de larves et non traitées depuis 7 jours ne présentaient non seulement aucun signe de septicémie, mais leurs plaies étaient en plus recouvertes de tissu de granulation<sup>5</sup> et en bonne voie de guérison (4,11). Il a par la suite traité par larvothérapie des patients atteints d'ostéomyélite<sup>6</sup> (4,13).

Cette technique revient au goût du jour principalement de part l'émergence d'antibiorésistances empêchant les plaies de guérir par les techniques classiques, mais aussi pour d'autres atouts dont son faible coût (11,12).

Parmi les techniques classiques de traitement des plaies, on retrouve la détersion mécanique (scalpel, curette, chirurgie, excision...), par irrigation à haute pression (hydrojets), ou encore par ultrasons, autolyse, ou agents enzymatiques chimiques (14,15) ; et la prévention des surinfections se fait par antibioprofylaxie (11).

La larvothérapie regroupe plusieurs de ces actions en un, et s'avère être efficace, sûre et simple (4,16).

En terme de coût, la larvothérapie elle-même coûte plus cher que les pansements classiques, mais si l'on rapporte cela à l'efficacité, il revient moins cher de mettre en place une larvothérapie aboutissant à la guérison, que de multiplier les traitements classiques et surtout les jours d'hospitalisation (en moyenne 2,5 jours de plus pour la thérapie classique selon une étude de 2009) (17).

En 2000, une étude a été menée afin de comparer le coût de la larvothérapie à celui d'une thérapie classique : le prix moyen du traitement par larvothérapie était de 78,64£ (92,79€) contre 136,23£ (160,75€) pour la thérapie classique ( $p < 0,05$ ) (18).

La larvothérapie est surtout utilisée dans les pays du nord de l'Europe, notamment au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Allemagne et dans certains pays scandinaves. En France, elle est pratiquée dans de nombreux hôpitaux depuis 2006. On peut citer les CHU (Centres Hospitaliers Universitaires) de Poitiers, de Saint-Etienne et de Lyon (19).

---

<sup>5</sup> Tissu conjonctif sous-jacent provisoire, formé en début de cicatrisation, rempli de nouveaux vaisseaux capillaires qui vont participer à la formation d'un nouvel épiderme fonctionnel

<sup>6</sup> Inflammation de la moelle osseuse et du tissu osseux adjacent, causée par une infection

### III) *Lucilia sericata* : la mouche utilisée pour la larvothérapie

*Lucilia sericata*, de son ancien nom *Phaenicia sericata*, également appelée la mouche verte (the Green Botfly), est quasiment la seule espèce utilisée en thérapeutique en Europe (11,14). C'est un insecte de l'ordre des Diptères, de la famille des *Calliphoridae*, du genre *Lucilia* et de l'espèce *sericata* (20). Le critère principal de choix de cette espèce est qu'elle se nourrit, chez l'homme, de tissus morts exclusivement (11).

Une autre espèce, *Chrysomya megacephala*, a été utilisée dans une étude clinique : une thérapie pour un pied diabétique chez une personne de 74 ans ayant un diabète depuis plus de 30 ans (21).

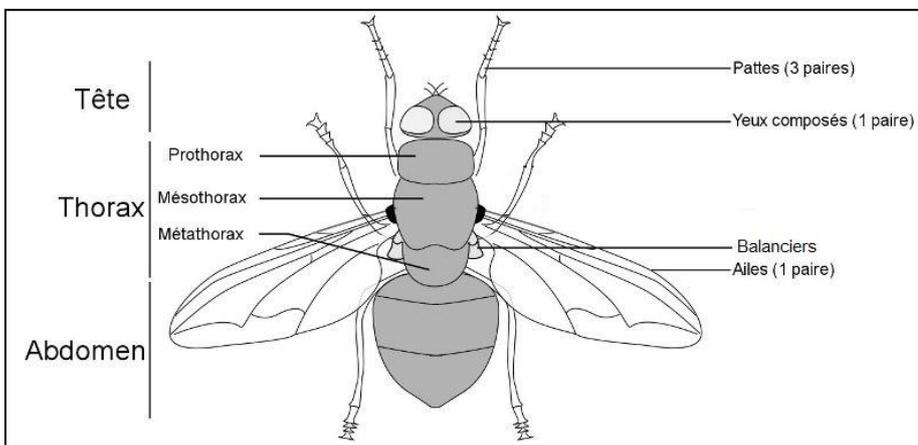
On note également l'utilisation possible de *Lucilia illustris*, *Phormia regina*, *Protophormia tarra novae* et *Calliphora vicina* (10).

#### 1) Les Diptères

Les diptères font partie des insectes, ce sont donc des arthropodes : animaux invertébrés composés d'un corps segmenté dont chaque segment est muni d'une paire d'appendices articulés plus ou moins spécialisés (22).

Plus précisément ce sont des hexapodes : ils sont munis de 6 pattes, donc 3 segments (22).

Ils comportent 2 ailes membraneuses et 2 balanciers (structures permettant de maintenir l'équilibre en vol), un abdomen souvent pédiculé, 6 longues pattes (Figure 1), et sont dotés d'un appareil buccal suceur ou suceur-piqueur (Photo 4) : une trompe servant à l'alimentation par succion suite ou non à une pique (23). Cette trompe peut aussi servir à la digestion en excréant de la salive (24).



**Figure 1 : Morphologie d'un diptère vu de dessus**

(consultée le 02/06/16 sur

[http://edu.mnhn.fr/pluginfile.php/5958/mod\\_page/content/1/Dossier\\_2/Identification\\_des\\_insectes\\_utiles/schema\\_mouche\\_legende.jpg](http://edu.mnhn.fr/pluginfile.php/5958/mod_page/content/1/Dossier_2/Identification_des_insectes_utiles/schema_mouche_legende.jpg))



**Photo 4: Appareil buccal de type suceur d'un diptère**

(consultée le 11/06/16 sur

<http://hortidact.eklablog.com/reconnaitre-les-organismes-arthropodes-a57617841>)

Les Diptères sont des insectes ailés holométaboles<sup>7</sup> : ils sont issus par métamorphose complète de larves vermiformes (dépourvues de pattes) (Photo 5) à tête molle, comportant

<sup>7</sup> Pour lesquels la différenciation des individus vers le stade adulte se fait par métamorphose complète : les stades intermédiaires (larve, nymphe, imago) ont des morphologies et écologies totalement différentes

le plus souvent deux crochets (23). Ces larves passent par différents stades au cours de leur maturation pour donner une puppe où s'effectue la métamorphose d'où l'adulte émerge (25) (Figure 2).



Photo 5 : Larve de diptère

(consultée le 11/06/16 sur <http://www.esccap.fr/par-fiches/autres-dipteres-larve.html>)

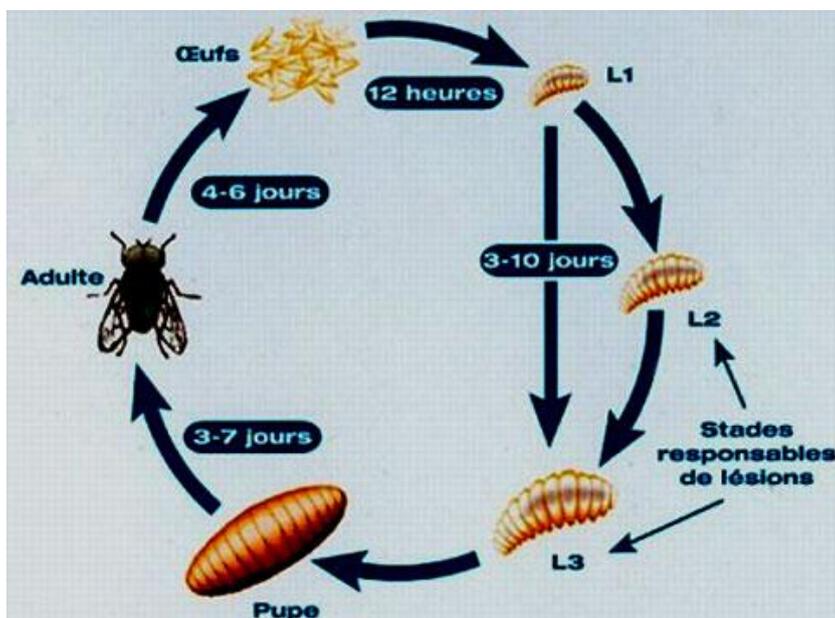


Figure 2 : Cycle de vie des Diptères

(consultée le 23/10/15 sur <http://www.futura-sciences.com/magazines/nature/infos/dossiers/d/zoologie-mouche-presente-monde-depuis-250-677/page/4/>)

Voici leur classification détaillée :

Arthropodes / Hexapodes / Insectes / Ptérygotes / Néoptères / Endoptérygotes / Diptères (22).

Les Diptères sont divisés en deux groupes :

- les Nématocères : petits insectes fragiles pourvus de longues antennes (moustiques, tipules, midges...) (22,26) ;
- les Brachycères : insectes plus robustes avec de courtes antennes (mouches) qui se divisent en deux sous-ordres, les Orthoraphes (taons) et les Cyclorrhaphes (22,26).

Les mouches utilisées en thérapeutique appartiennent aux Brachycères, des insectes à antennes courtes terminées par une longue soie, à palpes maxillaires courts et dont une nymphe entourée de puppe fait suite au dernier stade larvaire (27).

Plus précisément, elles appartiennent au sous-ordre des Cyclorrhaphes et à la famille des *Calliphoridae* (28).

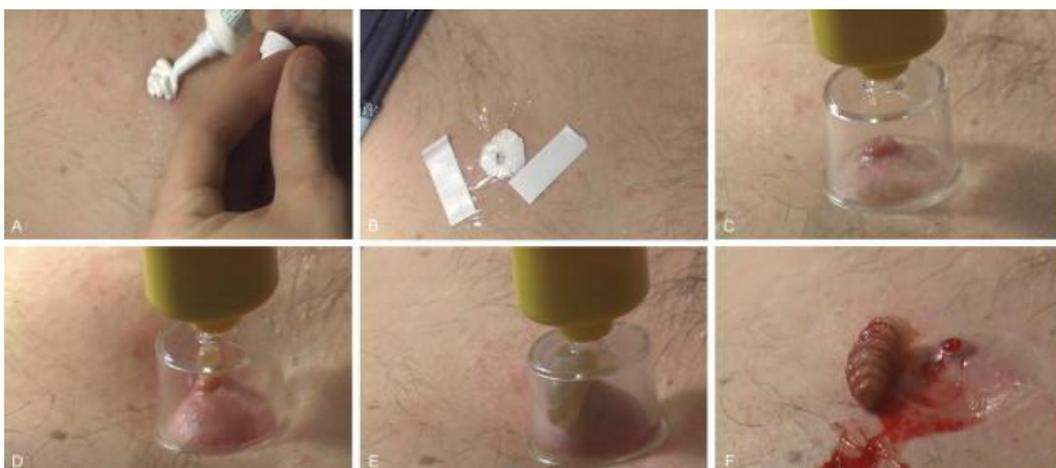
On pourrait penser qu'il existe de nombreux candidats à l'utilisation des larves en thérapeutique parmi cette famille des *Calliphoridae*, puisque les individus d'une même famille partagent souvent des caractéristiques physiologiques proches. Mais il y a en réalité très peu d'espèces utilisables. En effet, c'est le régime alimentaire de la larve qui va déterminer son potentiel d'utilisation thérapeutique, et parmi les *Calliphoridae* mais aussi les *Sarcophagidae* (famille qui pourrait renfermer des espèces susceptibles de convenir à

l'utilisation médicale), certaines larves comme *Lucilia sericata* sont sarcophages<sup>8</sup>, mais d'autres sont saprophages<sup>9</sup>, créophages<sup>10</sup> et même parasites (27).

La famille de mouches la plus connue pour le parasitisme est la famille des *Oestridae* : ces mouches provoquent des myiases sous-cutanées fréquentes dans les régions tropicales et subtropicales (29). L'espèce la plus importante est *Dermatobia hominis*, appelée "The human botfly" dont la larve provoque un œdème brûlant au point de pénétration dans la peau (30). Ce point de pénétration se durcit, il excrète du pus et peut parfois être douloureux (Photo 6) (31). La larve en sort de temps en temps sa partie postérieure (où se trouvent les stigmates respiratoires) pour venir respirer. Elle doit être retirée chirurgicalement sous anesthésie locale (29,31). Pour cela, soit on fait une incision pour élargir la plaie et on extrait la larve, soit on l'extrait sans incision et donc sans provoquer plus de dommages. Dans ce cas, on applique un pansement, ou n'importe quel moyen permettant de boucher le point de pénétration et donc empêcher la larve de respirer. Lorsque l'on retire ce pansement, elle va automatiquement sortir pour venir respirer, et à ce moment là on peut la saisir à l'aide d'un forceps ou d'un extracteur de venin (Photo 7) (31,32). On peut également faire pression sur les contours du point de pénétration pour forcer la larve à sortir, mais cela est moins efficace car elle est dotée de petites pointes le long de son corps, lui permettant de résister à l'extraction forcée (31).



**Photo 6 : Point de pénétration de *Dermatobia hominis* dans la peau**  
(consultée le 16/10/15 sur [http://entnemdept.ufl.edu/creatures/misc/flies/human\\_bot\\_fly.htm](http://entnemdept.ufl.edu/creatures/misc/flies/human_bot_fly.htm))



**Photo 7 : Extraction de *Dermatobia hominis* à l'aide d'un extracteur de venin**  
(consultée le 16/10/15 sur <http://www.wemjournal.org/article/S1080-6032%2812%2900299-2/fulltext>)

<sup>8</sup> Se nourrissent de chair morte

<sup>9</sup> Se nourrissent de matières en décomposition

<sup>10</sup> Carnivores

Bien que ces espèces parasites soient beaucoup moins nombreuses parmi les *Calliphoridae* et les *Sarcophagidae* (moins de 3% contre 100% chez les *Oestridae*) (19,27), cela montre qu'il faut être très prudent dans leur utilisation : le comportement alimentaire des larves peut varier selon l'espèce au sein d'une même famille.

De plus, il peut également varier selon l'hôte : *Lucilia sericata* est inoffensive et même bénéfique chez l'homme en se nourrissant exclusivement des tissus morts au niveau des plaies, mais elle très connue pour provoquer des myiases létales chez le mouton (27). La raison de cette différence flagrante de comportement selon l'hôte n'est pas connue. Chez le mouton, elle colonise des zones lésées (morsure, blessure), ou des zones saines dans un contexte de macération d'exsudats physiologiques (composés volatils dont les phéromones, périodes chaudes et humides, toison non tondue) ou souillées par des matières fécales (en cas de diarrhée) ou urinaires (33). Les larves se nourrissent alors de la peau, lésée ou non, ce qui aboutit au détachement de la laine et à l'exposition de la plaie nouvellement formée aux organismes pathogènes, et notamment la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* (33). Selon les années (différences de conditions climatiques), elles peuvent toucher 10 à 60% d'animaux par troupeau, à raison de 2 troupeaux sur 5 (33).

Cette spécificité de comportement en fonction de l'hôte rend les études cliniques de recherche de larves utilisables en larvothérapie d'autant plus difficiles et jusqu'à ce jour seule *Lucilia sericata* fait l'unanimité pour l'utilisation médicale (27).

Cette unanimité est due à plusieurs conditions indispensables réunies : en plus de se nourrir exclusivement de tissus morts, elle n'infeste pas les organes internes, est facilement cultivable in vitro et stérilisable (11,27).

## 2) Physiologie de *Lucilia sericata*

*Lucilia sericata* est une espèce vivant dans les zones tempérées de l'hémisphère nord. Les adultes mesurent 6 à 11 mm, ont un corps trapu de coloration métallique vert (Photo 8) (27). Elle s'alimente essentiellement de nectar de fleurs et de matières fécales, parfois de chair (27).



**Photo 8 : *Lucilia sericata* adulte femelle**  
(consultée le 21/08/15 sur /  
<http://bugguide.net/node/view/877021>)

Quatre à six jours après l'accouplement, les adultes femelles pondent 2000 à 3000 œufs en grappes de 100 à 200 œufs (Photo 9) sur des charognes, morceaux de viande, plaies voire matières fécales. Ces œufs donnent des larves (Photo 10) après éclosion qui a lieu environ 12 heures après la ponte (11,27).

Le stade larvaire se caractérise par deux mues successives, durant lequel les larves se nourrissent de tissu nécrosé tout en excréant de nombreuses enzymes via leur tube digestif et multiplient leur poids initial jusqu'à 100 fois. Elles passent alors de 1-2mm à près de 1cm en 6 jours en milieu humide, mais cela varie beaucoup en fonction de la température (10, 24).

Elles se transforment ensuite en nymphes dans des pupes (cuticule épaisse) (Photo 11) pour se métamorphoser en adultes qui émergent de la pupe en faisant exploser la cuticule au niveau de leur front, puis elles peuvent poursuivre le cycle quelques jours après en se reproduisant (27).

Elles vivent environ 45 jours mais le cycle peut aller de 3 à 6 semaines selon les conditions environnementales : en dessous de 10°C, leur métabolisme est fortement ralenti (11,27).



**Photo 9 : Grappe d'œufs de *Lucilia sericata***  
(consultée le 21/08/15 sur  
<http://bugguide.net/node/view/315031/bgimage>)

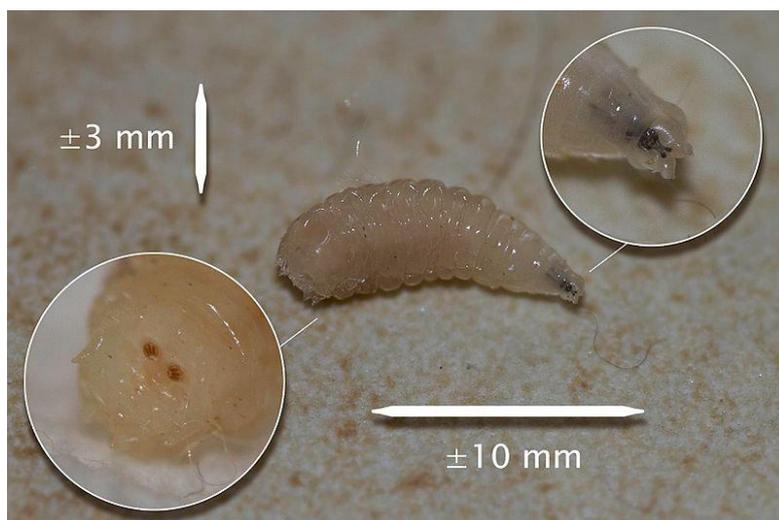


**Photo 10 : Larve de *Lucilia sericata***  
(consultée le 21/08/15 sur  
<http://bugguide.net/node/view/315036/bgimage>)



**Photo 11 : Pupes de *Lucilia sericata***  
(consultée le 23/10/15 sur  
<http://www.sosgali.org/mouches.htm>)

Les larves sont composées de 12 segments, avec 2 crochets à l'extrémité antérieure et 1 paire de stigmates respiratoires à l'extrémité postérieure (27,34) (Photo 12).



**Photo 12 : Larve de *Lucilia Sericata* avec vue rapprochée des 2 extrémités**  
(consultée le 20/11/15 sur <http://www.animogen.com/2014/03/15/les-larves-de-la-mouche-verte-lucilia-sericata-ces-asticots-qui-nous-collent-a-la-plaie/>)

#### IV) Obtention et préparation des larves

La culture de *Lucilia sericata* est relativement simple et les œufs faciles à manipuler (11).

La production à usage clinique a lieu dans des laboratoires dédiés, sous environnement contrôlé. Par exemple au Laboratory of Insects and Vectors à Rio Grande (Brésil) (21), à Biomonde GmbH à Barsbüttel (Allemagne), à Zoobiotic Ltd à Bridgeton (Angleterre) (13), à Polymedics Bio Products en Belgique (35), ou encore à BiologiQ à Apeldoorn (Pays-Bas) (36).

Les mouches pondent sur un foie de porc, puis les œufs sont extraits et stérilisés chimiquement de façon à garantir une sécurité tant sur le plan bactériologique que viral (13) (Photo 13).

Les œufs sont ensuite placés dans des couveuses stériles certifiées, où les conditions sont optimales pour obtenir une éclosion (Photo 14) (13).



**Photo 13 : Stérilisation des œufs de *Lucilia sericata***

(consultée le 02/06/2016 sur <http://www.btmc1.com/eng/products.html>)



**Photo 14 : Gestion des conditions environnementales des œufs au sein des couveuses**

(consultée le 29/03/17 sur <http://step3.fr/aujourd'hui.php>)

Les larves obtenues sont ensuite conditionnées soit dans des flacons (Photo 15), soit dans des sachets de gaze appelés Biobags® ou Biofoams® (Photo 16). Elles doivent être utilisées dans les 8h après éclosion, ou conservées entre 8 et 10°C (à ces températures, il y a un ralentissement de leur métabolisme permettant de les utiliser plus tard) (4).



**Photo 15 : Pot de larves libres**

(consultée le 11/09/15 sur [http://bioweb.uwlax.edu/bio203/2011/stutz\\_jenn/facts.htm](http://bioweb.uwlax.edu/bio203/2011/stutz_jenn/facts.htm))



**Photo 16 : Sachets de larves**

(consultée le 11/09/15 sur [http://www.cicatrisation.info/livre/module\\_2/toussaint/TOUSSAINT.pdf](http://www.cicatrisation.info/livre/module_2/toussaint/TOUSSAINT.pdf))

Les larves conditionnées dans des flacons sont directement déposées sur la plaie (Photo 17) tandis que les sachets forment une barrière entre les larves et la plaie (Photo 18) (13). On choisit l'un ou l'autre conditionnement en fonction du protocole de thérapie et/ou lorsque le patient est réticent à l'utilisation de larves libres (11,13).



**Photo 17 : Larves libres sur plaie**

(consultée le 09/10/15 sur

<http://www.mjdrdypu.org/article.asp?issn=0975-2870;year=2014;volume=7;issue=5;spage=639;epage=642;aulast=Singh>)



**Photo 18 : Larves en sachet sur plaie**

(consultée le 11/09/15 sur

[http://www.cicatrisation.info/livre/module\\_2/toussaint/TOUSSAINT.pdf](http://www.cicatrisation.info/livre/module_2/toussaint/TOUSSAINT.pdf))

Les larves sont considérées comme médicament par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) (à l'époque l'AFSSAPS<sup>11</sup>) depuis 2005 (13). Elles n'ont pas encore l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) mais sont utilisées sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) depuis septembre 2006 (13).

Ces ATU sont nominatives, c'est-à-dire qu'elles sont établies pour un patient donné dont la pathologie justifie l'utilisation de la larvothérapie, et pour une durée définie (en général 5 jours renouvelables) (19).

Avant cela, les larves étaient en vente libre par des laboratoires ou par des sociétés spécialisées, et seule leur utilisation était supervisée par des médecins (13).

<sup>11</sup> Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

## V) Mécanismes d'action responsables de la cicatrisation

L'efficacité des larves de *Lucilia sericata* dans la cicatrisation des plaies et ulcères est liée à plusieurs mécanismes dont elles sont responsables : l'élimination des tissus nécrotiques et autres débris, la stimulation de la formation du tissu de granulation, l'élimination du risque de surinfection (11,21).

Elles possèdent également un rôle antifongique : la question est encore peu étudiée mais il existe quelques articles se penchant dessus (37).

### 1) Détersion

La détersion consiste à enlever les débris de tissus fibrotiques, nécrosés, étrangers, ou contaminés pour nettoyer la plaie et exposer un tissu sain (16). Ces débris empêchent la cicatrisation de la plaie et exposent l'individu à une surinfection (14).

Les larves sont capables de débarrasser les plaies de ces débris par action enzymatique. Elles sécrètent des enzymes digestives (4) telles que les carboxypeptidases, la leucine aminopeptidase, et surtout la collagénase et des sérines protéases (11). Ces enzymes permettent de dissoudre les tissus en liquéfiant la fibrine<sup>12</sup> qui est ensuite absorbée par les larves et contribue à leur croissance (11). Il est important d'enlever la fibrine car une fois que son rôle anticoagulant est joué, elle est dégradée en fragments qui peuvent par la suite provoquer un retard de cicatrisation (en ne laissant pas de place pour la croissance du tissu de granulation, indispensable à une bonne cicatrisation). Elle peut aussi provoquer un risque de surinfection en dessous du tapis qu'elle forme (38).

Les larves sécrètent également de la trypsine et de la chymotrypsine qui permettent de dissoudre les tissus nécrotiques qui envahissent les plaies (21).

La détersion des plaies se fait également par action mécanique grâce aux mandibules en crochets dont les larves sont munies (Photo 19, Photo 20). Cette action est effective lorsque les larves sont déposées telles qu'elles sur la plaie (larves libres), beaucoup moins si on les utilise sous forme de sachets (11).



**Photo 19 : Crochets (bleu) de *Lucilia sericata* vus au microscope électronique**

(consultée le 21/08/15 sur <https://www.sciencephoto.com/media/369744/view>)

<sup>12</sup> Protéine fibreuse produite lors de la coagulation qui forme un maillage obturant la plaie pour empêcher le saignement



**Photo 20 : Tête de *Lucilia sericata* vue au microscope électronique**

(consultée le 21/08/15 sur l'article "Sherman RA. Mechanisms of Maggot-Induced Wound Healing: What Do We Know, and Where Do We Go from Here?")

Le rôle de cette action mécanique n'est pas obsolète, elle est aussi importante que l'action enzymatique. En effet, Steenvoorde et son équipe ont mené en 2005 une étude comparative *in vivo*<sup>13</sup> sur 64 patients avec 69 plaies chroniques gangréneuses ou nécrotiques, et les résultats ont montré que les larves libres étaient plus efficaces que les larves en sachets ( $p = 0.028$ ). Par conséquent, un nombre moins important de larves et d'applications étaient nécessaires pour obtenir la cicatrisation (39).

Une autre équipe a évalué l'efficacité des larves de *Lucilia sericata* pour la détersion, ainsi que leur tolérance (13). Cette étude s'est faite sur 3 ans, et sur 16 patients de 70 ans en moyenne souffrant d'une plaie fibrineuse ou nécrotique importante et résistante aux autres techniques de détersion. Il s'agissait d'ulcères, d'angiodermes nécrotiques et d'escarres. Ils ont utilisé des larves en biobags, sauf pour un cas où ils ont utilisé des larves libres, et jugeaient la qualité de la détersion par analyse de photographies "avant" (Photo 21) et "après" (Photo 22).

Au niveau de l'efficacité, une détersion a été obtenue chez 14 patients, dont 12 complètes (plus de 90% de la surface de la plaie détergée) et 2 satisfaisantes (entre 50% et 90% de la surface de la plaie détergée). Les 2 échecs étaient dus à une mort des larves. Ils ont pu observer que les larves libres étaient deux fois plus efficaces que les larves en sachets, cependant comme un seul patient a reçu des larves libres, on ne peut pas conclure que c'est ce facteur en lui seul qui a permis une meilleure détersion (13).

La tolérance au traitement était jugée par un questionnaire remis aux patients. Ils n'ont eu qu'une réticence (de la part du patient traité par larves libres), 4 majorations des douleurs locales, et 1 saignement chez un patient sous anticoagulant. Ces effets indésirables ont été facilement contrôlés (13).

---

<sup>13</sup> Sur des êtres vivants

Voici des photos provenant des résultats de leur étude :



**Photo 21 : Ulcère du pied avant traitement**  
(consultée le 11/09/15 sur "Cartier E, Combemale P. Utilisation des larves de *Lucilia sericata* pour la détersion des plaies chroniques")

**Photo 22 : Ulcère du pied 3 jours après larvothérapie**  
(consultée le 11/09/15 sur "Cartier E, Combemale P. Utilisation des larves de *Lucilia sericata* pour la détersion des plaies chroniques")

D'autres équipes ont étudié l'efficacité de la détersion par les larves de *Lucilia sericata* : l'équipe de Sherman a comparé la détersion par larves à la détersion classique sur 145 plaies et a obtenu 80% de détersion complète en utilisant la larvothérapie, contre 48% en utilisant les méthodes de détersion conventionnelles ( $p=0.021$ ) (40).

La détersion par larvothérapie permet donc une guérison rapide, indolore et en toute sécurité (16).

## 2) Stimulation de la production de tissu de granulation

Le tissu de granulation est le tissu conjonctif sous-jacent qui apparaît au début de la cicatrisation. C'est de la « peau neuve » comportant de nombreuses ponctuations (granulations) roses qui sont en fait des capillaires sanguins permettant d'acheminer tous les composants nécessaires à son développement. Il s'agit notamment des macrophages (cellules phagocytant les bactéries, les produits de dégradation de la fibrine et les particules étrangères) et des fibroblastes, cellules du derme responsables de la production de la matrice extracellulaire<sup>14</sup> grâce à qui le tissu de granulation se transforme petit à petit en tissu conjonctif dense, puis la peau redevient une barrière solide et fonctionnelle (41).

En plus d'éliminer la couche de débris empêchant mécaniquement la plaie de cicatriser, les larves produisent aussi des enzymes capables de promouvoir directement la cicatrisation : des protéinases spécifiques jouant un rôle dans le remodelage de la matrice extracellulaire, notamment sur les fibroblastes (42). Ces enzymes stimulent leur croissance directement ou via des cytokines<sup>15</sup>, et diminuent leur adhésion au collagène<sup>16</sup>, ce qui augmente la prolifération du nouveau tissu conjonctif (11).

Les sécrétions larvaires elles-mêmes contiennent des cytokines et facteurs de croissance impliqués dans la cicatrisation mais leur intérêt n'est à ce jour pas certain (11).

<sup>14</sup> Composante du tissu conjonctif contenant essentiellement des protéines de structures et des fibres (collagène, élastine...)

<sup>15</sup> Messagers cellulaires intervenant dans de nombreuses fonctions physiopathologiques via des récepteurs spécifiques

<sup>16</sup> Famille de protéines ayant pour fonction de donner une résistance mécanique aux tissus qui en contiennent

### 3) Elimination du risque d'infection

C'est une propriété primordiale des larves dans le contexte actuel d'émergence d'antibiorésistances qui touche le milieu médical suite à l'utilisation massive d'antibiotiques depuis les années 1940. En effet, cette surconsommation est une des principales causes de résistance des plaies à la cicatrisation (14).

La larvothérapie apporte une solution à ce problème et s'avère même efficace contre des bactéries multirésistantes, notamment contre *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (MRSA) (14,37), mais aussi contre *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, et *Pseudomonas aeruginosa* (11,21).

Tout d'abord, de part leur action détersive, les larves privent les micro-organismes d'un environnement favorable à leur développement. Cela permet déjà de réduire de façon considérable la charge bactérienne présente au niveau de la plaie (11). De plus, les bactéries ingérées lors du processus de détersion seraient détruites lors de leur passage dans le tractus digestif des larves (37).

D'autre part, la présence des larves aurait un effet stimulant sur la production d'exsudat (11), un liquide physiologique produit après la phase de coagulation contenant des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des macrophages (43).

Enfin, la sécrétion de substances par les larves elles-mêmes participerait à la lutte antibactérienne en ayant des propriétés bactériostatiques<sup>17</sup> et/ou bactéricides (4). Il s'agit de l'allantoïne, l'urée et le bicarbonate d'ammonium (44), mais aussi de l'acide phénylacétique et du phénylacétaldéhyde. De plus, la production d'ammoniac par les larves aurait un effet bactériostatique supplémentaire en inhibant la croissance bactérienne par élévation locale du pH (11,16).

Des observations cliniques suggèrent que les plaies infectées par des bactéries Gram+ sont plus facilement traitées par larvothérapie que celles infectées par des bactéries Gram- (39). Cela peut être dû à une moins bonne pénétration des substances antibactériennes sécrétées par les larves à travers la paroi des bactéries Gram- que celle des Gram+. En effet, les parois Gram+ sont composées à 90% de peptidoglycane<sup>18</sup> tandis que les parois Gram- sont beaucoup plus complexes et contiennent également un lipide complexe, de la glucosamine, des polysaccharides complexes, des phospholipides et des protéines (45,46).

### 4) Effet antifongique

Les larves de *Lucilia sericata* possèdent également des propriétés antifongiques exercées par des substances peptidiques qu'elles excrètent (37).

Ces peptides agissent notamment contre *Fusarium sambicunum*, *Fusarium verticillioides*, *Fusarium graminearum* et *Phytophthora parasitica*, des champignons responsables de pertes agricoles en s'attaquant aux cultures (37,47). Mais ils agissent aussi contre *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* et *Trichophyton terrestre*, des pathogènes impliqués dans des maladies chez les mammifères. Le genre *Aspergillus* est notamment responsable de pathologies pulmonaires (regroupées sous le terme d'aspergilloses) et de mycoses (48) ; et le genre *Candida* est largement connu dans le monde médical pour

---

<sup>17</sup> Inhibent la croissance bactérienne

<sup>18</sup> Chaînes glucidiques reliées entre elles par des chaînes peptidiques

causer des mycoses cutanées, d'autres au niveau des muqueuses (candidose vaginale), ou encore des mycoses systémiques<sup>19</sup> (candidose digestive) (48). Il peut aussi être responsable d'infection de plaies (37).

L'activité des larves de *Lucilia sericata* contre ces organismes est due à un peptide antifongique appelé lucimycine (47). L'effet de la lucimycine contre *Candida albicans* a été démontré en incubant des colonies de *Candida albicans* avec une fraction de la salive de *Lucilia sericata* contenant la lucimycine. Suite à cette incubation, la croissance du champignon a été significativement réduite (37).

Cet effet antifongique est donc un atout supplémentaire dans la prévention des infections des plaies traitées par larvothérapie.

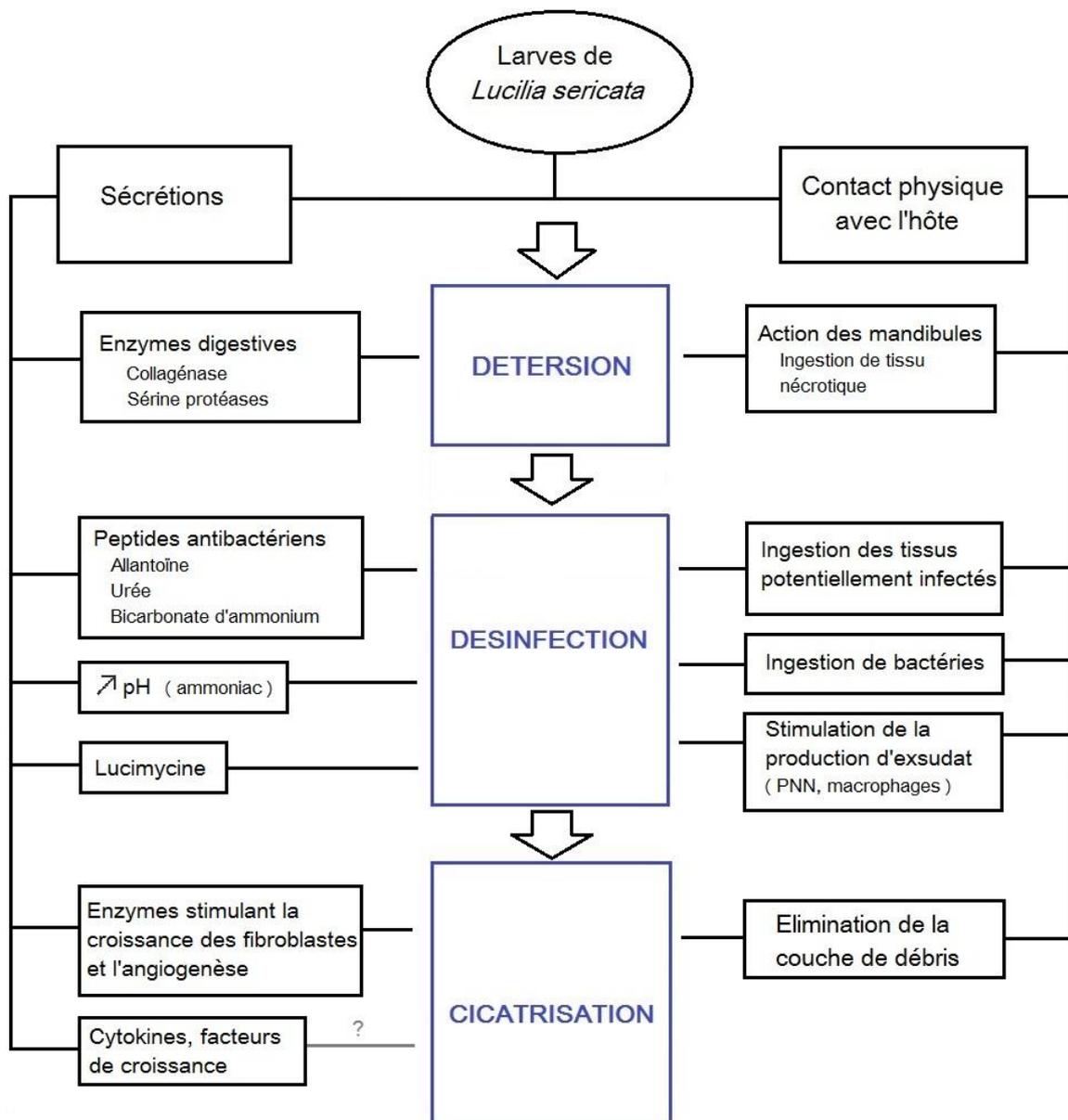
## 5) Conclusion

*Lucilia sericata* s'avère donc être une arme redoutable dans le traitement des plaies résistantes à la cicatrisation, en proposant un large panel d'activités complémentaires (Figure 3) :

- nettoyage de la plaie par détersion ;
- induction de la cicatrisation par sécrétion d'enzymes stimulant la formation d'une nouvelle couche de peau ;
- effet anti-infectieux par la détersion et la sécrétion de protéines antibactériennes et antifongiques.

---

<sup>19</sup> Dans les tissus de l'organisme

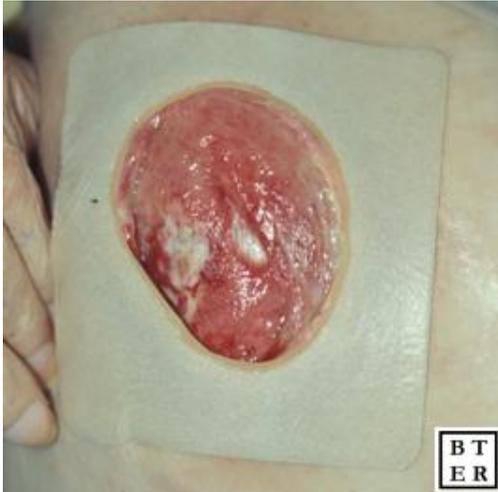


**Figure 3 : Schéma résumant les mécanismes d'action des larves de *Lucilia sericata* sur la cicatrisation des plaies**  
 (créé le 25/02/17 à partir de l'article "Mechanisms of maggot-induced wound healing : what do we know, and where do we go from here ? de Ronald A Sherman)

## VI) Mise en place d'une larvothérapie et résultats

### 1) Application des larves et déroulement de la thérapie

Il faut tout d'abord veiller à protéger les contours de la plaie. En effet, les larves utilisées ne consomment pas de tissus vivants, mais les enzymes qu'elles produisent pourraient s'y attaquer. On applique donc un pansement hydrocolloïde<sup>20</sup> (Photo 23) ou de la pâte à eau (Photo 24) autour de la plaie. On peut aussi utiliser d'autres topiques protecteurs (spray adhésif) (11,13).



**Photo 23 : Protection des contours de la plaie par pansement hydrocolloïde**  
(consultée le 13/06/2016 sur <http://www.monarchlabs.com/mdtdressings>)



**Photo 24 : Protection des contours de la plaie par pâte à l'eau**  
(consultée le 11/09/15 sur [http://www.cicatrisation.info/livre/module\\_2/toussaint/TOUSSAIN T.pdf](http://www.cicatrisation.info/livre/module_2/toussaint/TOUSSAIN T.pdf))

Concernant la pose des larves, il n'y a actuellement pas de protocole standard officiel : le nombre de larves appliquées et la durée de pose peuvent varier selon le pays voire le centre hospitalier dans lesquels la thérapie est réalisée. Cependant en France, seule la technique par biobags est autorisée (11).

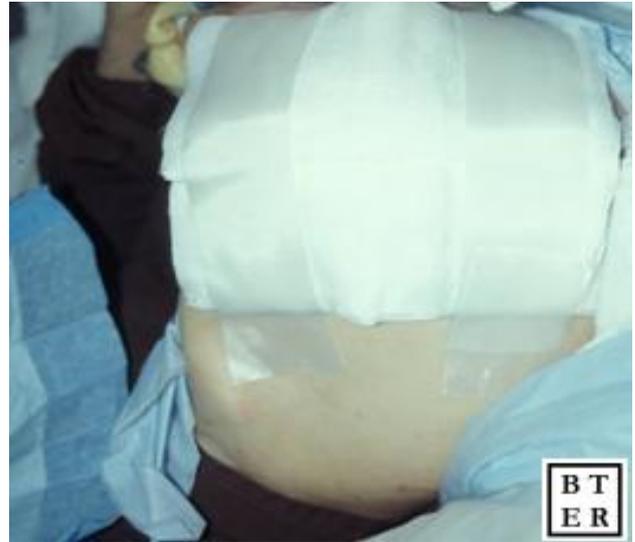
Dans la technique libre, les larves sont déposées directement sur la plaie, puis l'ensemble est recouvert de compresses légèrement humidifiées avec du sérum physiologique (Photo 25) et d'une bande à mailles larges peu serrée (Photo 26) (13). Les bandes ne doivent pas être trop serrées pour ne pas étouffer les larves (49). Elles sont ensuite laissées en place de 2 à 4 jours (50,51).

---

<sup>20</sup> Pansement technique cicatrisant contenant des composés hydrophiles



**Photo 25 : Plaie recouverte de larves libres et d'une compresse de gaze**  
 (consultée le 13/06/2016 sur <http://www.monarchlabs.com/mdtdressings>)



**Photo 26 : Plaie recouverte de larves, compresse de gaze, l'ensemble maintenu par des bandes**  
 (consultée le 13/06/2016 sur <http://www.monarchlabs.com/mdtdressings>)

Les larves en sachets sont contenues dans un petit sac à mailles larges mais infranchissables du fait d'une gaze imprégnée de polyvinyle alcool. Les sachets sont déposés sur la plaie, puis sont recouverts de compresses légèrement humidifiées et d'une bande à mailles larges peu serrée. La taille des sachets est déterminée en fonction de la surface de la plaie (13).

La durée d'application est de 3 jours environ (maximum 4), mais le pansement doit être ouvert tous les jours afin d'en vérifier son intégrité, de s'assurer du dynamisme des larves (qui ne se nourrissent pas directement sur la plaie dans ce cas, mais par absorption au travers des mailles de la fibrine liquéfiée par les enzymes protéolytiques qu'elles sécrètent), et si besoin de le repositionner pour traiter toute la surface de la plaie (11,51) .

Pour les plaies de grande taille, le pansement peut être refait avec un nouveau sachet et laissé encore 2 à 3 jours (11,13).

A l'issue de la thérapie, les larves sont noyées dans l'alcool et traitées comme des DASRI (Déchets d'activités de soins à risque infectieux) (13).

## 2) Exemple d'une thérapie : étude d'un cas clinique

Voici une étude de Ronald A Sherman, conduite au Centre médical du département des vétérans à Long Beach en Californie, et publiée en mars 1996 dans l'Arch Dermatol (52).

### a) Contexte clinique

Il s'agit d'un homme de 74 ans, ayant des antécédents d'ulcères veineux de stase. Au moment de l'étude, il présentait un ulcère au niveau du tibia droit, non résolutif et ayant évolué défavorablement au cours du mois précédent (élargissement, augmentation de la sensibilité et de l'érythème) pour arriver à l'état d'escarre (Photo 27) (52).

### *b) Traitement avant la larvothérapie*

Le patient a d'abord reçu un antibiotique (Dicloxacilline) par voie orale. Suite à l'échec de ce traitement, il a reçu d'autres antibiotiques (Pipéracilline et Tazobactam) par voie intraveineuse ainsi qu'une détersion chirurgicale de la plaie 2 à 3 fois par semaine, entrecoupée par la pose de pansements techniques hydrocolloïdes après désinfection par solution de Dakin diluée.

Malgré ce traitement, la plaie a continué de s'étendre, et les soignants n'ont pu observer que quelques rares sites de tissu de granulation (52).

Voici l'état de la plaie au moment où les soignants ont préconisé l'utilisation de la larvothérapie :



**Photo 27: Jambe du patient avant larvothérapie, présentant une escarre sur ulcère veineux**  
(consultée le 14/08/2016 sur l'article "Maggot therapy for venous stasis ulcer - Ronald A Sherman et Al.")

### *c) Prise en charge par larvothérapie*

L'enjeu ici était de pouvoir appliquer les larves au sein de la plaie tout en lui laissant la possibilité de respirer pour ne pas aggraver l'escarre, et tout en laissant la possibilité au tissu nécrotique d'être drainé en dehors de la plaie (52).

Les chercheurs ont protégé les contours de la plaie par un pansement hydrocolloïde (Duoderm<sup>®</sup>), au-dessus duquel ils ont placé 2 couches de latex adhésif sous forme de "ciment", faisant office de barrière permettant de contenir les larves dans la plaie. Ils ont ensuite déposé de jeunes larves dans la plaie, et les ont recouvertes de compresses sèches pour absorber le drainage nécrotique hors de la plaie (52).

Ces compresses étaient changées toutes les 4 à 6 heures, tandis que les larves étaient changées toutes les 48 heures environ, lorsqu'elles avaient atteint la taille/maturité limites (52).

Ils ont procédé à 6 cycles au cours de 3 semaines à l'issue desquelles la détersion était complète (Photo 28). Le patient a même échappé à la greffe de peau, qui paraissait pourtant inévitable au regard de l'état de la plaie avant la mise en place de la larvothérapie (52).



**Photo 28 : Jambe du patient après 3 semaines de larvothérapie**  
(consultée le 14/08/2016 sur l'article "Maggot therapy for venous stasis ulcer - Ronald A Sherman et Al.")

Ils ont poursuivi la thérapie suite à la disparition de l'escarre, et le tissu de granulation a continué de gagner du terrain sur le tissu nécrotique, jusqu'à obtenir une guérison complète au bout de 6 semaines au total (Photo 29).

Concernant les effets indésirables, le patient a ressenti des douleurs lorsque les larves arrivaient en fin de cycle et avaient une taille assez importante, mais cette douleur n'était pas aussi intense que ce qu'il a pu ressentir au cours des détersions chirurgicales qu'il avait subies avant la larvothérapie. De plus, ces douleurs ont pu être contrôlées par prises de Paracétamol et de Codéine (52).

Voici la jambe du patient, 2 mois après la thérapie. La cicatrice visible ici a également totalement disparu par la suite.



**Photo 29 : Jambe du patient 2 mois après larvothérapie**  
(consultée le 14/08/2016 sur l'article "Maggot therapy for venous stasis ulcer - Ronald A Sherman et Al.")

### 3) Comparaison de la larvothérapie aux techniques classiques de traitement des plaies

L'efficacité de la larvothérapie est surtout observée au niveau de la rapidité et de l'importance de la détersion. L'application de larves permet de déterger 20% de la surface des plaies par jour contre 1% en moyenne avec les pansements hydrogels<sup>21</sup> (11).

Entre 1990 et 1995, Ronald A Sherman et son équipe ont mené une étude sur 18 patients atteints de 20 plaies résistantes à la cicatrisation, dans le but de comparer la larvothérapie aux traitements classiques (53).

#### *a) Caractéristiques des patients inclus dans l'étude*

Parmi ces patients :

- 6 ont été traités par traitement classique : chirurgical ou non selon le choix de l'unité d'où ils provenaient ;
- 6 ont été traités par larvothérapie ;
- 8 ont été traités par traitement classique pendant 2 semaines puis par larvothérapie.

Leurs caractéristiques sont regroupées dans ce tableau :

---

<sup>21</sup> Pansements techniques absorbants et hydratants utilisés pour la détersion d'escarres et ulcères

**Tableau 1 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des patients inclus dans l'étude et de leurs plaies respectives**

|                                                           | Thérapie classique | Larvothérapie |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|---------------|
| Nombre de plaies suivies (n)                              | 14                 | 14            |
| Durée (semaines)                                          | 40                 | 44            |
| Taille (cm <sup>2</sup> )                                 | 6.3                | 13.3          |
| Circonférence (cm)                                        | 9.4                | 13.5          |
| Profondeur dans le périoste ou dans l'os (%)              | 14                 | 21            |
| Tissu nécrotique (% de la surface totale)                 | 44                 | 38            |
| Tissu de granulation (% de la surface totale)             | 18                 | 19            |
| Antécédents pathologiques                                 |                    |               |
| Ischémie (%)                                              | 7                  | 7             |
| Neuropathie (%)                                           | 86                 | 64            |
| Mixte ou indéfini (%)                                     | 7                  | 29            |
| Traitement préalable (n [%])                              |                    |               |
| Gaze sèche, NaCl, vaseline, aloe, autre gel               | 3                  | 3             |
| Antibactérien topique                                     | 1                  | 1             |
| Agent de détersion chimique                               | 1                  | 0             |
| Détersion chirurgicale avec incision et drainage ou autre | 5                  | 8             |
| ≥ 3 méthodes non chirurgicales différentes                | 4                  | 2             |
| Pathologies sous-jacentes                                 |                    |               |
| Maladie périphérique veineuse ou artérielle (%)           | 64                 | 93            |
| Tabagisme                                                 | 23                 | 14            |
| Poids idéal moyen (%)                                     | 114                | 129           |
| Albumine moyenne (g/dL)                                   | 3.7                | 3.7           |
| Hémoglobine moyenne (g/dL)                                | 12.4               | 13.2          |
| Prise d'antibiotiques par voie systémique (n [n])         | 2                  | 3             |

*b) Protocole de larvothérapie appliqué au cours de l'étude*

Les patients traités par larvothérapie ont reçu 5 à 8 larves par cm<sup>2</sup> de plaie, changées toutes les 48 heures. Elle étaient recouvertes de compresses absorbant le drainage nécrotique, dont la couche supérieure était changée toutes les 4 à 6 heures. Le contour des plaies était protégé par de l'hydrocolloïde.

Le traitement comprenait 1 ou 2 cycles de larvothérapie (durant chacun 48 heures) par semaine, avec entre deux un traitement par application de compresses d'eau saline (sérum physiologique) ou de 0,125% d'hypochlorite de sodium (Dakin dilué).

Pour évaluer l'évolution des plaies, différents critères ont été pris en compte : longueur, profondeur, circonférence, et surface des plaies calculées à partir de photographies prises régulièrement.

Les résultats primaires ont aussi été déterminés selon l'abondance de tissu nécrotique, l'abondance de tissu de granulation, la surface de la plaie et la durée pour atteindre une guérison totale.

### c) Résultats de l'étude

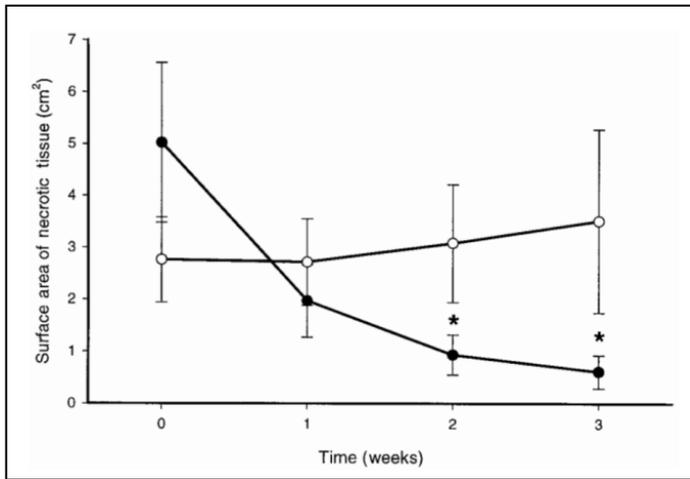
Les résultats de l'étude sont regroupés dans le tableau suivant :

**Tableau 2 : Résultats du suivi de différents marqueurs de guérison au cours de la thérapie conventionnelle vs larvothérapie (intervalle de confiance = 95%,  $p < 0,05$ )**

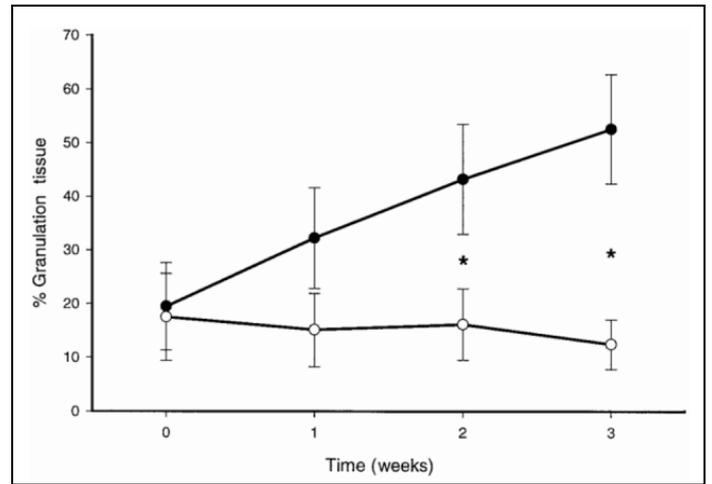
|                                                                           | Thérapie classique | Larvothérapie |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------|
| Nombre de plaies suivies (n)                                              | 14                 | 14            |
| Durée moyenne de la thérapie (semaine)                                    | 5.3                | 4.7           |
| Détersion                                                                 |                    |               |
| Tissu nécrotique initial (% de la surface totale)                         | 44                 | 38            |
| Surface initiale de tissu nécrotique (cm <sup>2</sup> )                   | 2.7                | 5.0           |
| Tissu nécrotique à la 2 <sup>e</sup> semaine (% surface totale)           | 39                 | 7             |
| Différence hebdomadaire de surface de tissu nécrotique (cm <sup>2</sup> ) | +0.4               | -3.9          |
| Taille de la plaie et guérison                                            |                    |               |
| Surface initiale (cm <sup>2</sup> )                                       | 6.3                | 13.3          |
| Surface à 4 semaines (cm <sup>2</sup> )                                   | 10.9               | 11.8          |
| Différence hebdomadaire de surface (% final/initial)                      | +27                | -2            |
| Taux de guérison à 4 semaines                                             | -0.08              | 0.08          |
| Taux de guérison à 8 semaines                                             | -0.02              | 0.07          |
| Plaies complètement refermées (%)                                         | 21                 | 36            |
| Temps moyen pour refermer la plaie (semaine)                              | 18                 | 15            |
| Qualité de guérison                                                       |                    |               |
| Tissu de granulation initial (% de la surface totale)                     | 18                 | 19            |
| Tissu de granulation à 4 semaines (% de la surface totale)                | 15                 | 56            |

On peut remarquer :

- une grande différence dans la réduction du tissu nécrotique après 2 semaines de traitement : la surface passe de 44 à 39% pour la thérapie conventionnelle, et de 38 à 7% pour la larvothérapie => réduction spectaculaire du tissu nécrotique (Figure 4)  
De plus, les chercheurs ont pu remarquer que 50% du tissu nécrotique a disparu en 9 jours pour la larvothérapie contre 29 jours pour la thérapie conventionnelle. Ainsi, au bout de 4 semaines, les plaies traitées par larvothérapie étaient complètement détersées, tandis que celles traitées par thérapie conventionnelle étaient en moyenne encore couvertes par plus de 30% de tissu nécrotique (53).
- La surface de la plaie après 4 semaines de traitement a légèrement diminué sous larvothérapie alors qu'elle a augmenté sous thérapie conventionnelle.
- La guérison est de bien meilleure qualité avec la larvothérapie : 56% de tissu de granulation (qui est la base de la cicatrisation) contre 15% avec la thérapie conventionnelle ( $p= 0,016$ ) (Figure 5).



**Figure 4 :** Graphe représentant la surface de la plaie recouverte par du tissu nécrotique en fonction du temps, au cours de thérapie classique (ronds blancs) et larvothérapie (ronds noirs) ( $p < 0,05$ ) (consultée le 8/08/2016 sur l'article "RA Sherman : Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy")



**Figure 5 :** Graphe représentant le pourcentage de plaie recouverte par du tissu de granulation en fonction du temps, au cours de thérapie classique (ronds blancs) et de larvothérapie (ronds noirs) ( $p < 0,05$ ) (consultée le 8/08/2016 sur l'article "RA Sherman : Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy")

Au cours de cette étude, la larvothérapie a permis une détersion et ainsi une guérison plus rapides.

Des résultats similaires ont été observés pour les plaies traitées par thérapie conventionnelle puis larvothérapie : une diminution du tissu nécrotique et une augmentation de la vitesse de guérison lorsqu'elles sont passées au traitement par les larves (53).

#### 4) Evaluation de l'efficacité et de la tolérance

##### a) Etudes de l'efficacité

Plusieurs études ont permis d'évaluer l'efficacité de la larvothérapie dans des contextes cliniques différents au cours des années 2000, on peut citer :

- en 2000 : étude de Kotb (Etats-Unis) sur des ulcères veineux et des ulcères de pieds diabétiques traités par la larvothérapie. Il a obtenu une détersion complète dans 95% des ulcères veineux et 64% des pieds diabétiques (11) ;

- en 2003 : étude de Wolff et Hansson (Suède) sur 74 patients ayant des plaies au stade nécrotique, durant laquelle ils ont obtenu une réduction du tissu nécrotique de 66 à 100% dans 86% des ulcères traités, et dont 72% après un seul cycle de 4 jours de traitement (36,54) ;

- de septembre 2004 à octobre 2007 à Lyon (Hôpital d'Instruction des Armées-Desgenettes) : étude de Cartier et Combemale sur 16 patients hospitalisés pour une ou plusieurs plaies chroniques. Ils ont obtenu 14 cas de détersion efficace, dont 12 cas de détersion complète. Les 2 échecs étaient dus à la mort des larves (l'une par asphyxie à cause de la mise en place d'un pansement occlusif, l'autre par noyade à cause d'exsudats trop importants).

En ce qui concerne la tolérance, 11 patients n'ont pas présenté d'effet indésirable, 4 patients

ont déclaré une majoration des douleurs (contrôlées par antalgiques), et 1 patient (sous anticoagulant) a présenté un saignement modéré (contrôlé par renforcement du pansement) (13).

### *b) Facteurs influençant l'efficacité du traitement*

L'efficacité de cette technique a donc été prouvée par ces différentes équipes de chercheurs dans le monde, cependant certains facteurs vont avoir un impact plus ou moins fort sur cette efficacité. Ces facteurs peuvent être liés au patient, à la plaie ou encore au protocole thérapeutique.

Steenvoorde et son équipe (Angleterre) ont étudié les facteurs pouvant influencer le résultat d'une larvothérapie sur ulcère infecté et sur d'autres plaies résistantes à la cicatrisation.

Cette étude s'est faite sur 56 hommes et 45 femmes d'âge moyen de 71 ans (de 25 à 93 ans), en utilisant des larves venant de BiologiQ (Pays-Bas), qui étaient changées tous les 3 à 4 jours (36).

Sont considérés comme :

- résultats positifs (+) : plaie complètement refermée suite à la larvothérapie ou suite à une intervention suivant la larvothérapie, plaie non infectée, plaie dont la taille a été réduite d'au moins 2/3 ou plaie de même taille mais avec détersion complète (36) ;
- résultat négatif (-) : pas de différence ou état de la plaie pire après la larvothérapie, nécessité d'une amputation mineure (orteil) ou majeure (en-dessous ou au-dessus du genou) (36).

Voici un résumé des principaux résultats :

**Tableau 3: Influence de différents facteurs suivis sur l'évolution des plaies (intervalle de confiance = 95%, p < 0,05)**

| FACTEURS SUIVIS                                                                 |                                  |          | RESULTAT + | RESULTAT - |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------|------------|------------|
|                                                                                 | Nombre de plaies                 | 117      | 67%        | 33%        |
| Facteurs liés aux patients                                                      | Age                              | < 60 ans | 90,5 %     | 9,5%       |
|                                                                                 |                                  | ≥ 60 ans | 63,5%      | 36,5%      |
|                                                                                 | Sexe                             | Homme    | 66,1%      | 33,9%      |
|                                                                                 |                                  | Femme    | 71,1%      | 28,9%      |
|                                                                                 | Indice de masse corporelle (IMC) | ≤ 25     | 74,2%      | 25,80%     |
|                                                                                 |                                  | > 25     | 59,0%      | 41,0%      |
|                                                                                 | Diabète de type 2                | Oui      | 58,7%      | 41,3%      |
|                                                                                 |                                  | Non      | 77,4%      | 22,6%      |
|                                                                                 | Tabagisme actuel                 | Oui      | 65,70%     | 34,3%      |
|                                                                                 |                                  | Non      | 69,70%     | 30,30%     |
| Ischémie chronique : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)... | Oui                              | 47,20%   | 52,80%     |            |
|                                                                                 | Non                              | 92,60%   | 7,40%      |            |
| Facteurs liés à la plaie                                                        | Ancienneté                       | < 3 mois | 86,40%     | 13,60%     |
|                                                                                 |                                  | ≥ 3 mois | 53,60%     | 46,40%     |

|                    |                                          |                                         |        |        |
|--------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|--------|--------|
|                    | Localisation                             | Orteil                                  | 55,55% | 44,45% |
|                    |                                          | Pied                                    | 59,26% | 40,74% |
|                    |                                          | Cheville                                | 63,33% | 36,67% |
|                    |                                          | Amputation sous le genou                | 33,33% | 66,67% |
|                    | Profondeur                               | Superficielle                           | 92,16% | 7,84%  |
|                    |                                          | Profonde (muscle, tendon ou os visible) | 47,97% | 52,03% |
|                    | Diamètre                                 | ≤ 2 cm                                  | 67,42% | 32,58% |
|                    |                                          | > 2 cm                                  | 64,29% | 35,71% |
|                    | Origine traumatique                      | Oui                                     | 100%   | 0%     |
|                    |                                          | Non                                     | 78,70% | 41,30% |
|                    | Arthrite septique <sup>22</sup> associée | Oui                                     | 0%     | 100%   |
|                    |                                          | Non                                     | 75%    | 25%    |
|                    | Facteurs liés à la thérapie              | Nombre d'applications                   | < 3    | 64%    |
|                    |                                          | ≥ 3                                     | 71,43% | 28,57% |
| Type d'application |                                          | Biobag                                  | 54,24% | 45,76% |
|                    |                                          | Larves libres                           | 79,30% | 20,70% |

### Conclusions :

Tout d'abord, il faut relativiser les résultats : il est parfois difficile de classer un résultat comme bon ou mauvais en fonction de l'état initial de la plaie. Par exemple : on classe une plaie ayant conduit à une amputation comme mauvais résultat alors que d'une part la larvothérapie ne peut éviter une amputation si l'os ou le tendon est touché, et d'autre part elle pourrait avoir évité une amputation majeure en empêchant la nécrose de s'étendre et ne conduire qu'à une amputation mineure néanmoins comptabilisée comme résultat négatif (36).

On peut quand même ressortir de cette étude que :

- un âge élevé, et la présence d'ischémie ont une influence négative sur le résultat de la thérapie (36). Cela peut s'expliquer par une plus grande difficulté de guérir lors d'AOMI car l'oxygénation des tissus en est fortement compromise ; et pour un plus grand âge car l'organisme dispose de moins de ressources pour apporter les éléments nécessaires à une bonne cicatrisation ;
- les plaies d'origine traumatique ont toutes été traitées avec succès, tandis que celles associées à une arthrite septique n'ont pas pu être efficacement traitées. Cela s'explique par la configuration de ces plaies : les plaies associées à une infection articulaire sont profondes, et les larves sont alors entassées et ne peuvent pas travailler de façon optimale car leur respiration est compromise du fait que les stigmates respiratoires ne sont pas bien exposés à l'air (36). De la même façon, on remarque que les plaies superficielles ont un taux de guérison bien supérieur aux plaies profondes ;
- une larvothérapie libre aura un meilleur résultat que par biobag : en biobag, leur action est limitée aux sécrétions salivaires tandis que les larves libres exercent en plus une action mécanique résultant en une détersion plus efficace (36,39) ;
- le sexe du patient, le tabagisme, la taille et la localisation de la plaie n'ont pas d'influence sur le résultat, et la présence de diabète et l'IMC du patient ont une influence modérée (36).

<sup>22</sup> Infection d'une articulation

Sont donc plus à même de guérir : les patients moins âgés (< 60 ans), sans diabète, sans AOMI, pris en charge pour une plaie peu profonde de moins de 3 mois.

Et ont le plus gros risque de mauvais résultat : les patients âgés (> 60 ans), avec présence d'AOMI, pris en charge pour une plaie profonde de plus de 3 mois, avec présence d'arthrite septique.

## VII) Risques liés à la larvothérapie

### 1) Contre-indications

Il n'est pas recommandé d'utiliser la larvothérapie sur des plaies non exsudatives car les larves ont besoin d'un environnement humide pour survivre et exercer leurs actions. Les plaies sèches (par exemple recouvertes de nécrose sèche) sont une contre-indication à la larvothérapie (11).

Les larves libres ne doivent pas être utilisées sur des plaies cavitaires car il serait difficile de les récupérer à la fin du traitement. Dans ce cas, il faut utiliser des larves en biobags (11).

Elles ne peuvent pas non plus être utilisées pour les plaies articulaires profondes car les larves doivent pouvoir respirer pour être efficaces : leurs stigmates respiratoires doivent être en contact avec l'air libre (36).

Enfin, une prudence est de mise lorsque les plaies se situent à proximité d'une importante vascularisation : les enzymes digestives larvaires pourraient provoquer une rupture de la paroi vasculaire avec à la clé un saignement et un risque infectieux (11).

### 2) Précautions d'emploi

Avant de démarrer toute thérapie, il est indispensable de délivrer une information totale et éclairée au patient afin de s'assurer de son accord. Il peut être difficile pour les patients de recevoir des larves comme traitement, en particulier en contact avec des plaies, de part leur connotation pathologique voire morbide (11), mais aussi à cause de la sensation ou des odeurs qu'elles peuvent engendrer (16). Cela peut être une réelle barrière à la thérapie et il faut s'assurer de l'acceptabilité du patient avant de la mettre en place. L'utilisation des biobags peut aider à cela, ils peuvent être plus faciles à supporter que des larves en liberté « grouillant » dans la plaie (11,16).

### 3) Effets indésirables

#### a) Douleurs

La larvothérapie peut engendrer certaines douleurs, de plusieurs causes possibles : l'action des mandibules des larves, la modification du pH au sein de la plaie. En général, un traitement antalgique suffit à surmonter le problème, mais parfois les larves doivent être retirées précocement (11). Cependant, l'imputabilité de cet effet indésirable aux larves est difficile car la douleur peut survenir de la plaie elle-même (16).

Steenvoorde et son équipe ont mené une étude afin de déterminer les niveaux de douleur chez 41 patients traités par larvothérapie pour plaies résistantes à la cicatrisation (55). Les patients diabétiques n'ont pas ressenti de changement de la douleur avant et pendant la thérapie, mais 8 patients non diabétiques sur 20 ont ressenti une douleur supérieure. Parmi eux, 78% ont pu être traités par des antalgiques délivrés en ambulatoire (Paracétamol, Durogésic). L'équipe suggère néanmoins que des protocoles de gestion de la douleur sous larvothérapie devraient être rédigés. Plusieurs solutions sont envisageables en cas de douleur résistante aux traitements ambulatoires : admission à l'hôpital, utilisation de larves en sachets au lieu de larves libres, arrêt de la thérapie (55).

#### *b) Troubles cutanés*

Les enzymes produites par les larves peuvent irriter la peau saine en périphérie de la plaie et provoquer une dermatite avec sensation de brûlure. Cet effet indésirable est atténué par la protection de la peau péri-lésionnelle (avec des topiques ou pansements colloïdes) (11,13).

Aucune réaction allergique n'a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique de larves (11,16).



Source : [www.btmc1.com](http://www.btmc1.com)



Source : <http://www.mr-plantes.com>

## **PARTIE II : HIRUDOTHERAPIE**



**Photo 30 : Résorption d'un hématome par hirudothérapie**  
(consultée le 07/08/2016 sur  
<http://hirudotherapieenphotos.blogs.marieclaire.fr/archive/2014/03/12/hirudotherapie-extraction-d-hematome-par-les-sangsues-364524.html>)

## l) Introduction

Les sangsues sont des parasites externes agissant par action spoliatrice (56) : elles prennent à l'individu parasité une substance qu'il produit en la détournant vers leur propre organisme. Il s'agit en l'occurrence du sang que les sangsues détournent de la circulation sanguine de l'hôte en aspirant le contenu des vaisseaux sanguins après avoir causé une effraction dans leur peau (57). Les sangsues peuvent s'étendre jusqu'à plus de dix fois leur taille en se remplissant de sang (57).

Leurs applications médicales sont dues à cette action spoliatrice : elles sont utilisées dans des maladies liées à une surcharge sanguine ou un défaut de circulation sanguine comme la vascularisation de greffons, la congestion veineuse, les hématomes, les varices, les hémorroïdes, mais aussi l'hypertension, l'arthrose et les acouphènes (58).

L'espèce très majoritairement utilisée en médecine en Europe est *Hirudo medicinalis* : la sangsue médicinale (59), nom qui lui a été donné par Linnaeus (Carl Von Linné) en 1758 (60).

Il existe d'autres sangsues utilisées en thérapeutique, du genre *Hirudo* mais aussi *Hirudinaria* et *Macrobdelella* : *Hirudinaria granulosa* en Inde, *Macrobdelella decora* en Amérique, *Hirudo verbana* en Europe du Sud, *Hirudo orientalis* dans les régions du Caucase, ou encore *Hirudo michaelsoni* et *Hirudo nipponia* dans d'autres régions du monde (57,61).

Les applications de la sangsue en médecine sont très nombreuses. La largeur de cet éventail d'indications est due à la multitude de substances contenues dans la salive qu'elle excrète lors de sa morsure, et en particulier l'hirudine, un puissant anticoagulant et anti-inflammatoire (60).

Cette molécule a été découverte par John Berry Haycraft en 1884, professeur au King's College à Birmingham (59,60). Il a découvert qu'une substance dans la bouche de la sangsue empêchait le sang de coaguler. Elle fut utilisée au cours de transfusions sanguines en 1915 (60,62).

Elle ne fut cependant isolée qu'en 1950 de *Hirudo medicinalis* par Fritz Marquardt (Allemagne) (61), et la première synthèse d'hirudine recombinante s'est faite en 1986 (59).

L'utilisation des sangsues en médecine est appelée hirudothérapie. C'est une technique très ancienne, qui remonte à l'Antiquité (60).

A l'heure actuelle, l'hirudothérapie est utilisée en France, aux Etats-Unis, au Canada, en Allemagne, aux Pays-Bas, et en Russie (63).

## II) Historique

Les premières utilisations de la sangsue comme thérapeutique remontent à l'Antiquité (64). Des peintures murales de 1600 à 1300 avant Jésus Christ (JC) (XVIII<sup>e</sup> dynastie égyptienne) ont été retrouvées dans un tombeau de Thèbes : elles représentent un médecin appliquant des sangsues sur le front d'un malade (59,65).

Au II<sup>e</sup> siècle avant JC, le poète et médecin grec Nicandre de Colophon écrit sur l'usage médicinal des sangsues pour le traitement des morsures venimeuses (technique en fait inefficace) (59,65). Puis Thémison de Laodicée (autre médecin grec) fait connaître la thérapie en l'utilisant contre les maux de tête (65).

L'utilisation se fait plus large à partir du I<sup>er</sup> siècle après JC : il existe de nombreuses références chinoises, ainsi que perses et arabes. En Grèce, Pline l'Ancien les utilisait pour le traitement des phlébites et des hémorroïdes (59,65).

Plus tard, Galien a lui-même pratiqué l'hirudothérapie dans le cadre de la théorie des humeurs<sup>23</sup> : des sangsues étaient placées sur le corps afin de dépurifier le sang et rééquilibrer les humeurs (59).

Cette technique rappelle celle des saignées, largement pratiquée aux XVII<sup>e</sup> et XVIII<sup>e</sup> siècles, qui visait à débarrasser le patient d'un excès de sang ou d'un sang « mauvais » (66), et était ainsi décrite comme soignant tous les maux (59). Il n'est pas étonnant que les sangsues ont été utilisées pour la saignée (Figure 6) : une fois la sangsue décrochée, une quantité importante de sang s'écoule de la blessure grâce aux substances anticoagulantes sécrétées dans sa salive (59). C'était d'ailleurs leur utilisation principale à cette époque (64).

Elles étaient aussi utilisées pour le nettoyage des plaies et les maux de tête. Cependant, au cours de la Renaissance, la saignée par les sangsues a été délaissée au profit de la saignée par lancette (64).



**Figure 6 : Thérapie au XVII<sup>e</sup> siècle : un docteur applique des sangsues sur une patiente** (consulté le 01/09/15 sur "Abdullah S, et al. : Hirudothérapie Leech therapy")

---

<sup>23</sup> Théorie selon laquelle le corps est composé de 4 humeurs (sang, lymphe, bile jaune, bile noire) qui doivent être en équilibre entre elles sous peine de provoquer des altérations de la santé

C'était loin d'être la fin de l'utilisation des sangsues en médecine : son plus grand essor eut lieu au XIX<sup>e</sup> siècle avec François Joseph Victor Broussais, médecin militaire au Val de Grâce (Paris) et chirurgien dans la Grande Armée Napoléonienne, surnommé "le vampire de la médecine" (64). Il estimait que toutes les maladies étaient dues ou au moins liées à une inflammation ou un excès de sang (59). La sangsue était donc une réponse appropriée à toutes les maladies, soit en débarrassant l'organisme de l'excès de sang, soit en provoquant une réponse anti-inflammatoire grâce à deux composants de la salive des sangsues : l'hirudine et l'égléine (65).

L'hirudothérapie était alors utilisée comme outil de décongestion dans toutes sortes de maladies (laryngites, néphrites, gastrites, appendicites, hémorroïdes et autres inflammations).

Selon certaines sources, Broussais recommandait d'appliquer au moins 100 sangsues à jeun depuis 100 jours sur l'ensemble du corps (excepté la verge, le centre du visage et les seins) (64). Selon d'autres, il ne voyait ses patients qu'après une application de 30 à 40 sangsues sur leur abdomen, car la doctrine de Broussais expliquait que l'origine principale des inflammations était gastro-intestinale (65,66). Quoiqu'il en soit, l'utilisation des sangsues était démesurée, bien que celles-ci étaient de plus petite taille que de nos jours (65).

A cette époque, les sangsues étaient conservées par les apothicaires<sup>24</sup> dans des pots à faïence (Photo 31) (64). Leur récolte se faisait par la technique de la pêche au sang : on attirait les sangsues à l'aide de cadavres de chiens dans les cours d'eau. Plus tard, des femmes étaient chargées de la pêche : elles se plaçaient dans l'eau pour que les sangsues se fixent sur leurs jambes, et on les récoltait ensuite en les décrochant (Figure 7). Encore plus tard, cette technique fut utilisée avec des chevaux (66).



Photo 31: Pot à sangsues de 1850  
(consultée le 11/08/2016 sur  
<http://www.fleaglass.com/>)



Figure 7 : Tableau de Georges Walker représentant la pêche aux sangsues au XIX<sup>e</sup> siècle  
(consultée le 11/08/16 sur Thérapie par mes sangsues de Dominique Kaehler Schweizer)

L'utilisation s'est massivement répandue à travers toute l'Europe. La consommation de sangsues dans le service de Broussais était à priori de 100 000 par an (66). Il fallait alors importer des sangsues du Chili, de Guinée (64) ou encore d'Europe centrale, de Turquie et

<sup>24</sup> Ancêtres/Précurseurs des pharmaciens

de Grèce (66). Cela a provoqué une pénurie (accentuée par l'assèchement des marais et l'utilisation de pesticides) et l'espèce médicinale est aujourd'hui menacée (59,64) et protégée dans toute l'Europe (65).

Ce fut le point de départ du déclin progressif de l'hirudothérapie, qui a été accentué par la prise en compte des effets indésirables induits par cette technique (notamment des hémorragies pouvant conduire au décès des patients) et la découverte de la stérilisation par Koch et Pasteur (59) : l'utilisation d'animaux non stériles tels que les sangsues n'était alors plus conforme avec la médecine moderne et l'hirudothérapie fut abandonnée au début du XX<sup>e</sup> siècle (57,59).

Néanmoins, elle a trouvé un regain d'intérêt dans les années 1960 durant lesquelles les sangsues ont fait leur retour un peu partout dans le monde grâce à leur succès pour traiter des congestions veineuses suite à des opérations chirurgicales ainsi que des rejets de greffe (60,65). Le regain d'intérêt s'opère particulièrement en Allemagne avec John Friedrich Diffenbach (père de la chirurgie plastique) (65), et en France avec le Professeur Baudet (Bordeaux) en 1972 (réimplantation d'un doigt par hirudothérapie), puis aux Etats-Unis dans les années 80 (59,65).

Dans ces années là, elles étaient essentiellement utilisées pour traiter l'insuffisance veineuse lors d'une transplantation de doigt ou de peau (62). Aujourd'hui, elles sont utilisées dans diverses pathologies : arthrose, douleurs musculaires, hémorroïdes, varices, hématomes, acouphènes (58) ; mais aussi en chirurgie pour soulager la pression et restaurer une circulation normale dans les greffons sujets à l'accumulation de sang (67). En effet, faute de retour veineux, le sang s'accumule au niveau de la greffe provoquant une hyperpression qui risquerait de conduire à la rupture du greffon (62).

### III) *Hirudo medicinalis* : la sangsue utilisée pour l'hirudothérapie

Les sangsues appartiennent à la famille des Hirudinées (68). Ce sont des invertébrés au corps nu, aplati, et contractile ; formé par une multitude de segments terminés à chaque extrémité par deux ventouses concaves dilatables et préhensibles (Photo 32), avec la bouche située au dessous de la ventouse antérieure (Figure 8) (68).

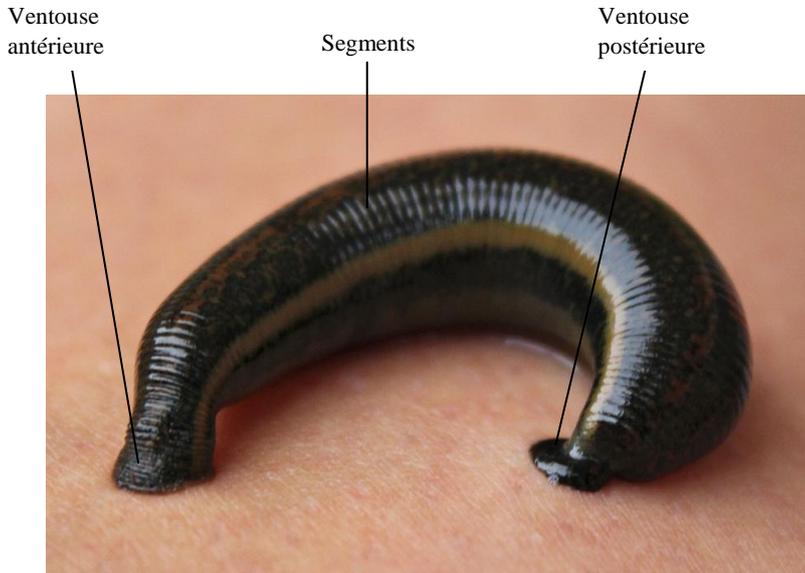


Photo 32 : Anatomie d'une sangsue (genre *Hirudo*)  
(Consultée le 21/12/2016 sur <http://truffaut.nature.free.fr/?p=937>)

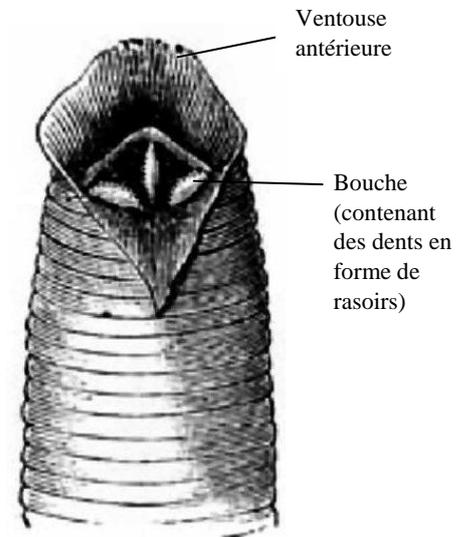


Figure 8 : Extrémité antérieure d'une sangsue  
(consultée le 21/12/2016 sur <http://www.cosmovisions.com/sangsues.htm>)

Il existe 650 espèces de sangsues dans le monde, elles sont cosmopolites et on peut les retrouver à proximité d'eaux douces ou salées (69). Certaines restent exclusivement dans l'eau, d'autres peuvent également se retrouver sur le milieu terrestre (68).

Elles sont capables de s'accrocher à tout animal pour se nourrir de son sang, mais certaines sangsues ont développé une affinité vis-à-vis d'une proie en particulier (69).

Les sangsues sont hermaphrodites et ovipares (59). Certaines vont attacher directement leurs œufs sur leur paroi ventrale et les protéger avec leur corps, mais la plupart vont sécréter un cocon autour de l'œuf, suffisant à les protéger dans le milieu naturel, et d'autres vont sécréter un cocon mais le garder contre leur paroi ventrale jusqu'à éclosion (69).

L'espèce *Hirudo medicinalis* appartient à l'embranchement des Annélides, la classe des *Clitellata*, l'ordre des *Arhynchobdellida*, la famille des *Hirudinidae*, et le genre *Hirudo* (70).

#### 1) Lieu de vie

On la retrouve en Europe de l'ouest et du sud (67).

Elle a un mode de vie amphibie : elle vit à la fois dans l'eau (douce exclusivement) et sur terre (67). On la retrouve à proximité d'eaux douces stagnantes, de marais, ou d'étangs peu profonds (59). Plus rarement, on peut la retrouver dans les ruisseaux de faible courant (58).

Elle supporte des températures allant de 0 à 30°C mais supporte mal les changements brutaux de température (60).

## 2) Description

La sangsue médicinale est composée d'un corps cylindrique aplati dorso-ventralement, divisé en 33 segments. Sa face dorsale est le plus souvent de couleur brun foncé à noir, traversée longitudinalement par 6 fines bandes rouges à brun ; tandis que la face ventrale est mouchetée (Photo 33) (67). Il existe d'autres couleurs plus ou moins vives (58). Sa taille est variable selon qu'elle est en extension ou non (58) : elle mesure environ 12 cm de long sur 1,5 cm de large et peut réduire sa taille de 2/3 en se contractant (62,65).



**Photo 33 : Sangsue adulte (*Hirudo medicinalis*)**

(Consulté le 25/08/15 sur <http://natureinneustria.blog.fr/2009/07/09/la-sangsue-officinale-hirudo-medicinalis-6477157/>)

Elle possède une ventouse à chaque extrémité (Photo 34), lui servant à se déplacer. La ventouse antérieure lui sert également à se nourrir en fixant les proies (59,67).

La ventouse antérieure, de forme arrondie, surmonte la bouche qui contient 3 mâchoires pourvues de 100 dents chacune (60,65) (Photo 35), que la sangsue utilise pour inciser ses proies (58,67). Cette configuration des mâchoires donne une incision de la peau caractéristique à la sangsue (Photo 36).

La ventouse postérieure ne sert qu'à la locomotion, elle est plus grande et en forme de disque (58).



**Photo 34 : Ventouses de sangsue**  
 (consultée le 26/08/15 sur <http://footage.framepool.com/fr/shot/486888724-ventouse-sangsue-medicale-vitre-en-verre-biologie>)

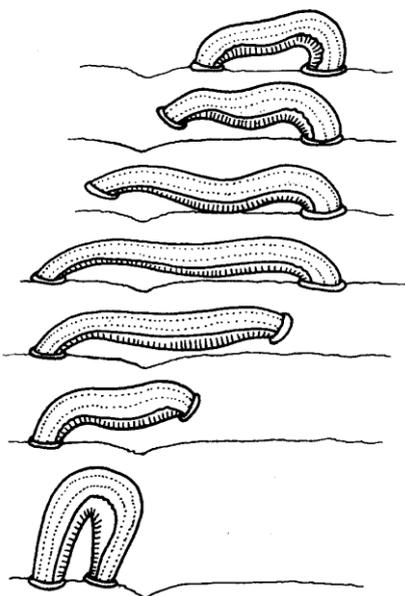


**Photo 35 : Mâchoires de sangsue**  
 (consultée le 26/08/15 sur "Whitaker IS et al. : Plast Reconstr Surg . 2014 Mar.")



**Photo 36 : Morsure de sangsue**  
 (consultée le 26/08/15 sur <http://pictures.doccheck.com/fr/photo/2060-morsure-de-sangsue>)

Dans l'eau, elle se déplace par mouvements ondulatoires (58) en contractant les muscles longitudinaux de son corps (67). Sur terre, elle fixe la ventouse postérieure au sol, s'allonge pour aller fixer la ventouse antérieure plus loin, puis ramène la ventouse postérieure et ainsi de suite (Figure 9) (58,59).



**Figure 9 : Technique de déplacement d'une sangsue sur la terre**

(consultée le 21/12/2016 sur [http://biodidac.bio.uottawa.ca/thumbnails/filedet.htm/File\\_name/hiru001b/File\\_type/gif](http://biodidac.bio.uottawa.ca/thumbnails/filedet.htm/File_name/hiru001b/File_type/gif))

Elle également dotée de 5 paires d'yeux localisées à l'extrémité antérieure, même si sa vue n'est pas très performante (67).

### 3) Alimentation

La sangsue adulte est hémaphage exclusivement, tandis que les jeunes se nourrissent surtout de petits mollusques, de larves d'insectes, ou d'œufs de grenouille (58,59). La raison essentielle de cette différence de régime des jeunes sangsues s'explique par le fait qu'elles ne possèdent pas encore une mâchoire assez puissante pour percer la peau des mammifères (57,67).

A l'âge adulte, elle se fixe à différents organismes vivants : grenouilles (Photo 37), poissons, crocodiles, mollusques, mais aussi des organismes à sang chaud comme les chevaux, bœufs et bien entendu les êtres humains (59). Les amphibiens, poissons et mammifères sont les proies les plus courantes de la sangsue (62).



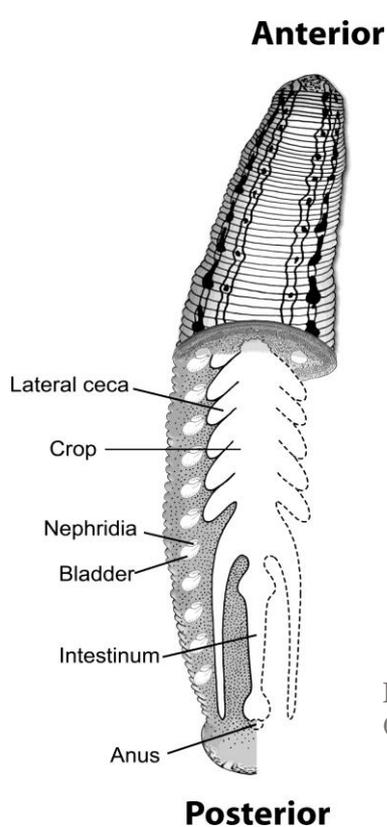
**Photo 37 : Sangsue attachée à sa proie**  
(consultée le 25/08/15 sur  
[http://www.senckenberg.de/root/index.php?page\\_id=5056](http://www.senckenberg.de/root/index.php?page_id=5056))

Pour cela, elle détecte les proies essentiellement grâce aux vibrations que celles-ci émettent en se déplaçant dans l'eau, mais aussi grâce aux sécrétions cutanées qu'elles dégagent et qui contiennent du chlorure de sodium (NaCl) et de l'arginine qui attirent la sangsue (57). Elle détecte aussi potentiellement la chaleur que certaines proies émettent. Sa vision est peu développée, la sangsue est surtout sensible aux changements de luminosité (58). Cependant, cela peut s'avérer être un atout pour la chasse car ça la rend capable de détecter les mouvements d'ombre au-dessus d'elle, par exemple lorsqu'un mammifère vient s'abreuver. Cette faculté ne semble toutefois être vraiment effective que lorsque la sangsue est affamée (67).

Une fois la proie trouvée, c'est sa bonne sensibilité tactile qui entre en jeu et lui permet de décider de s'accrocher au contact d'une proie, ou de se rétracter au contact d'une substance qui lui semble dangereuse (58). Les sangsues ne s'attachent qu'aux tissus viables (71).

Lorsqu'elle est fixée à sa proie, elle perce la peau à l'aide de ses dents, laissant l'incision caractéristique d'où le sang va s'écouler vers sa cavité buccale (58). A ce moment, elle sécrète sa salive qui contient probablement une substance anesthésique afin de ne pas se faire repérer par la proie et pouvoir s'en nourrir discrètement (67), et qui

contient des composants anticoagulants (notamment l'hirudine) afin d'ingérer un maximum de sang rapidement. De plus, elle sécrète également un mucus permettant une lubrification du site d'incision (58).



Les glandes salivaires sont concentrées dans les segments proches de l'extrémité antérieure, un canal part de chacune d'entre elles et débouche dans la mâchoire, entre les dents (57). Ces glandes sont très chargées chez les sangsues à jeun, et leur contenu peut se déverser durant toute la phase d'aspiration du sang (57).

Cette aspiration se fait par contraction de la région postérieure du pharynx, de façon rythmique (58). Le sang aspiré est stocké dans un diverticule latéral de l'estomac appelé jabot (Figure 10) et il est toujours en contact avec les sécrétions anticoagulantes lorsqu'il passe dans le pharynx (61). La phase d'absorption dure de 20 à 40 minutes, pendant laquelle la sangsue absorbe 5 à 10 millilitres de sang, c'est-à-dire 3 à 10 fois son propre poids (58,67).

Une fois la sangsue détachée, la plaie peut encore saigner pendant 4 à 48 heures, en moyenne 6 heures (60).

**Figure 10 : Système digestif d'une sangsue**  
(consulté le 04/09/15 sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029005/>)

La digestion des sangsues est assez originale du fait qu'elle nécessite une symbiose avec des bactéries : *Aeromonas veronii* (longtemps confondue avec *Aeromonas hydrophila* (72)) et *Pseudomonas hirudinis* (58,59).

Ces bactéries sont présentes en permanence dans le tube digestif des sangsues, elles font partie de leur flore. Elles empêchent le sang de se dégrader, et contribuent au processus de digestion (67,71). Durant cette digestion, les globules rouges sont lysés, l'hémoglobine est scindée (58), et l'excès d'eau et de sel issu du sang aspiré sont excrétés à travers des néphridies ventrales (Figure 10) (57,62). Il reste alors principalement des cellules sanguines et des protéines plasmatiques qui constituent le fluide intraluminal très visqueux dont de petites quantités sont régulièrement envoyées vers l'intestin et absorbées (57,73). Les déchets, constitués majoritairement de dérivés de l'hémoglobine non digestes, sont relargués dans l'eau via l'anus (57).

La digestion est très longue : il faut une centaine de jours pour que l'ensemble du contenu intestinal soit digéré (62).

La sangsue ne mord que lorsqu'elle a besoin de s'alimenter. En cas de besoin, elle peut résister de nombreux mois à un jeûne (en moyenne 6 à 8 mois, parfois jusque 18 mois) (58).

Lorsqu'elle n'est pas en chasse, elle repose souvent à la surface de l'eau (67).

#### 4) Reproduction

Elle se déroule du printemps à la fin de l'automne (58). Les sangsues se reproduisent une fois durant cette période (67). Elles peuvent rester fertiles jusqu'à plusieurs années (67).

Ce sont des organismes hermaphrodites : elles possèdent 9 paires de testicules et une paire d'ovaires (67).

Lors de l'accouplement, il y a insémination mutuelle, mais la plupart du temps une seule se retrouve fécondée (59). Elles ne peuvent pas s'autoféconder : l'accouplement est obligatoire (58) et il s'effectue sur la terre ferme (67).

Les sangsues sont ovipares : elles pondent des œufs contenant plusieurs ovules donnant plusieurs sangsues (59). Cette ponte s'effectue 1 mois après la fécondation, sur terre, et les œufs sont contenus dans des cocons de 2 à 3 cm sur 1 à 1,5 cm (Photo 38) (58) constitués de sécrétions des glandes cutanées qui forment un réseau fibreux solide au contact de l'air et de l'eau (57). Après au moins 3 semaines, les jeunes sangsues en sortent en le perforant (Photo 39), et se dirigent vers l'eau pour trouver une source de nourriture qui leur permettra de grandir et devenir adultes (58,59).



**Photo 38 : Cocon de sangsue**  
(consultée le 28/08/15 sur [consultée le 28/08/15 sur http://nature.ca/notebooks/francais/sangsue\\_p6.htm](http://nature.ca/notebooks/francais/sangsue_p6.htm))



**Photo 39 : Jeunes sangsues sortant du cocon**  
(consultée le 28/08/15 sur [consultée le 28/08/15 sur http://www.andrea-scholand.de/hirudo-therapie](http://www.andrea-scholand.de/hirudo-therapie))

Chaque sangsue pond environ 15 œufs chacune environ 1 mois après la reproduction, répartis dans des cocons (60). Elles ont environ 60 descendants par an (60).

#### 5) Dangers

La sangsue est un prédateur mais elle est aussi la proie de certains organismes. C'est le cas de larves d'éphémères, d'anisoptères et de dytiques qui possèdent toutes des mandibules ou crochets plus ou moins pointus (58).

Elle peut aussi être menacée par certaines substances chimiques pouvant se retrouver dans l'eau, comme le chlore. Lors de conditions défavorables comme celle-ci, elle peut sécréter un mucus recouvrant toute la surface de son corps afin de se protéger (60).

La sangsue est une espèce menacée, principalement à cause de son utilisation massive dans le domaine de la médecine au siècle dernier, mais aussi à cause de l'altération de son

habitat naturel et la réduction de la population des grenouilles, indispensables au développement des jeunes sangsues (67).

## IV) Obtention et préparation des sangsues

Les sangsues n'entrent pas dans la définition du médicament (62), mais elles ont été reconnues comme outils thérapeutiques par la FDA (Food and Drug Administration) en juillet 2004 (60).

Leur réglementation est stricte puisqu'il s'agit d'une espèce menacée (59).

### 1) Obtention

Des sites d'élevage ont été créés en France (Gironde), au Royaume-Uni (Pays-de-Galle), en Russie (Moscou) (59,65), et en Turquie d'où elles sont majoritairement importées pour leur utilisation en Allemagne (65).

Les techniques de production en laboratoire à grande échelle ont été développées en Russie (65).

En France, c'est la société Ricarimpex qui a le monopole, où sont utilisées à la fois la culture en plein air et la production en laboratoire (65).

Pour la culture en plein air, les sangsues se trouvent dans des bassins dont la qualité de l'eau est contrôlée par les biologistes de la société, et elles se nourrissent de la faune locale. Elles sont récoltées à l'aide d'épuisettes puis triées au laboratoire (58).

Pour l'élevage en laboratoire, elles sont nourries de sang de volaille contrôlé jusqu'à atteindre la taille idéale pour l'utilisation médicale (58).

Les sangsues doivent être âgées de plusieurs années (au moins 7 ans : âge de maturité/début de reproduction) pour être utilisées en médecine (60). Avant d'être vendues, elles sont mises à jeun pendant trois mois pour les sangsues de laboratoire, et pendant six mois pour les sangsues sauvages (58). Cela permet de garantir d'une part l'attachement des sangsues au patient lors de la thérapie (et donc l'efficacité du traitement), et d'autre part d'éliminer le risque de transmission de maladies, même si l'eau des bassins est régulièrement contrôlée microbiologiquement (65). Les sangsues ne souffrent pas de ce manque de nourriture : elles peuvent rester jusque 18 mois sans se nourrir (58).

### 2) Conservation et délivrance

Les sangsues médicinales peuvent être conservées et délivrées par les pharmacies hospitalières ou officinales, ou directement au cabinet médical (62,65).

Elles passent d'abord en phase de quarantaine (60), puis sont conservées dans des aquariums, des pots ou des bocaux, entre 8°C et 18°C, et avec 1 litre d'eau pour 15 à 20 sangsues. L'eau doit être peu calcaire, contenir moins de 25mg de nitrates par litre et pas de chlore (65). Elle est changée toutes les semaines et suivie bactériologiquement au moins une fois par mois. Il faut garantir l'absence de germes pathogènes, en particulier *Aeromonas sp* et *Pseudomonas sp*, sinon les sangsues sont détruites (62). On peut ajouter des plantes aquatiques, des éponges naturelles, ou des pierres (65).

Les récipients doivent être étanches pour que les sangsues ne s'enfuient pas, mais laisser passer l'oxygène nécessaire à leur survie (65).

Après la thérapie, on se débarrasse des sangsues utilisées : une sangsue ne peut servir qu'une fois, même s'il s'agit du même patient (60). Elles sont soit plongées dans de

l'alcool à 70° ou de l'eau de javel concentrée, soit congelées à -18°C, soit ébouillantées, puis sont éliminées via la chaîne des déchets biologiques à risque de contamination (60,65).

### 3) Manipulation

Toute manipulation des sangsues fait l'objet de procédures écrites et se fait toujours avec des gants (62).

Avant d'appliquer les sangsues, il faut impérativement désinfecter la zone à traiter avec un antiseptique, puis la rincer au sérum physiologique ou à l'eau distillée stérile car les sangsues sont très sensibles aux odeurs (60,62), et peuvent choisir de ne pas se fixer si cela leur semble dangereux (58). Il est également indispensable que le patient ne porte pas de parfum ou de produit cosmétique au moment de la séance (65).

On peut éventuellement passer une compresse imprégnée d'héparine sur la zone à traiter afin de provoquer une vasodilatation qui rendra le saignement et donc le traitement plus efficaces (74).

On utilise 1 à 5 sangsues par session selon l'indication (60). Elles sont appliquées sur la zone à traiter à l'aide de seringues de 5mL auxquelles on a retiré le piston : une sangsue est introduite dans une seringue et on place l'extrémité ouverte sur la zone à traiter où la sangsue va se fixer en entrant en contact avec la peau (60). On peut aussi utiliser des entonnoirs en verre (Photo 40) pour les déposer sur une zone plus large (65). Parfois il faudra chauffer la peau ou faire une ponction avec une aiguille stérile si la sangsue ne se met pas au travail spontanément (60,65).



**Photo 40 : Application d'une sangsue à l'aide d'un entonnoir**  
(consultée le 13/11/16 sur <http://www.ladepêche.fr/article/2012/09/12/1437833-des-albigeoises-remettent-la-sangsue-au-gout-du-jour.html>)

Durant la session, le patient est suivi : constantes biologiques, apparition de réaction allergique ou infectieuse (60,74)...

Il ne faut pas arracher les sangsues à la fin des thérapies, mais attendre qu'elles tombent spontanément, sinon on risque de provoquer des phlegmons sur la peau du patient (62) ou de faire vomir la sangsue (65). Après détachement, le sang continue de couler pendant

plusieurs heures, sous l'effet des substances sécrétées par les sangsues, il faut donc bien surveiller la morsure. Elle est nettoyée toutes les 3 à 4h, avec une compresse imprégnée de sérum physiologique hypertonique voire de l'héparine à 5000 UI/mL pour éliminer les caillots de sang (60).

A l'issue de la séance, il faut recouvrir la morsure d'un pansement épais (65).

## V) Mécanismes d'action responsables de leur utilisation thérapeutique

### 1) Physiologie de l'hémostase

L'hémostase se décompose en 3 phases :

- hémostase primaire
- hémostase secondaire = coagulation
- fibrinolyse

Hémostase primaire : elle se produit quelques secondes après la brèche.



Suite à la lésion d'un vaisseau sanguin, une vasoconstriction réflexe se produit afin de réduire les pertes sanguines. La paroi du vaisseau entre tout de même en contact avec le flux sanguin et c'est ce qui va déclencher les mécanismes de l'hémostase. En effet, cette paroi vasculaire est composée en partie de collagène qui va entrer en contact et se lier au facteur de Willebrand, qui va lui-même servir d'intermédiaire entre le collagène et les plaquettes. Les plaquettes du sang vont adhérer au collagène, et s'activer via le facteur de Willebrand. Cette activation conduit à un changement de leur configuration et à leur agrégation, ce qui a pour but de combler la brèche et éviter la perte de sang. On appelle cela le clou plaquettaire (38,65,75).

Figure 11 : L'hémostase primaire

(consultée le 16/10/2016 sur <http://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1305>)

Hémostase secondaire = coagulation : dans les minutes et les heures suivant la brèche.

Elle a pour but de consolider l'hémostase primaire. Il s'agit d'une suite complexe de réactions d'activation de facteurs à la surface des plaquettes (I à XIII), appelée cascade de coagulation. Elle aboutit à la formation d'une molécule importante : la thrombine. La thrombine transforme une autre molécule appelée fibrinogène en fibrine très solide et insoluble formant un caillot imperméable permettant de combler solidement la brèche et arrêter le saignement (38,65).



Figure 12 : Résultat de l'hémostase secondaire

(consultée le 16/10/2016 sur <http://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1305>)

Fibrinolyse : après qu'elle ait exercé son action, la fibrine doit être dissoute car elle devient inutile après cicatrisation du vaisseau sanguin. Le caillot de fibrine est dissous par la plasmine grâce à sa capacité de lyser les molécules de fibrine. La plasmine provient du plasminogène contenu dans le sang. (38,65).

## 2) Substances salivaires et leurs propriétés

La salive libérée lors de la morsure contient de nombreuses substances permettant à la sangsue de prendre son repas dans des conditions idéales : il s'agit d'antiagrégants plaquettaires, d'anticoagulants, d'inhibiteurs de protéase (59), de vasodilatateurs, de thrombolytiques, et d'anti-inflammatoires (58). Elle contiendrait aussi des anesthésiques et des antibiotiques puissants (67).

Chaque substance a un rôle spécifique permettant d'atteindre ce but commun qui est de permettre à la sangsue d'aspirer un maximum de sang de bonne qualité sans se faire repérer par son hôte. On peut alors les classer par différents types d'actions qui permettent de mener cette mission à bien :

- aspirer du sang en quantités suffisantes : un vasodilatateur permet d'avoir un flux constant et important de sang en gardant les vaisseaux bien ouverts, tandis que des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires empêchent le sang de coaguler et ainsi refermer la plaie avant d'être aspiré par la sangsue (57) ;
- aspirer un sang de bonne qualité : les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires permettent de garder le sang sous forme liquide, c'est-à-dire sous forme digérable, pendant son transfert vers le jabot et à l'intérieur même du jabot ; et des antibactériens empêchent la colonisation de ce sang par des micro-organismes étrangers qui se retrouveraient avec lui dans le tube digestif de la sangsue (57) ;
- pouvoir injecter ces produits assez loin dans les tissus de l'hôte : les enzymes mucolytiques (hyaluronidase) créent des brèches dans la matrice extracellulaire<sup>25</sup> (MEC) de l'hôte par lesquelles la salive contenant les autres substances peut se répandre via le système vasculaire de l'hôte (57,60) ;
- ne pas alerter l'hôte de la présence de la sangsue : des anesthésiques rendraient la morsure indolore et permettraient à la sangsue de créer un orifice assez grand pour aspirer un maximum de sang et de cisailer les vaisseaux sanguins ; et des anti-inflammatoires (prostaglandines) permettent de réduire la réaction immunitaire de l'hôte qui serait aussi un moyen de l'alerter (gonflement, rougeur, douleur) durant le repas de la sangsue (environ 40 minutes) (57).

Ainsi, 5 types de substances concourent à l'efficacité des sangsues pour leur alimentation mais aussi l'efficacité des sangsues dans leurs applications en thérapeutique (71) :

- des anticoagulants et antiagrégants plaquettaires (hirudine) (57,61) ;
- des enzymes mucolytiques (hyaluronidase et collagénase) (57) ;
- des vasodilatateurs (histamine) (57) ;
- des anti-inflammatoires : prostaglandines, inhibiteur de complément<sup>26</sup> (57) ;
- des anesthésiques.

Toutes ces substances expliquent la largeur du spectre d'utilisation de l'hirudothérapie en médecine qui englobe la cardiologie, la chirurgie, l'urologie, la gynécologie, l'ophtalmologie et bien d'autres (63).

---

<sup>25</sup> Ciment intercellulaire : ensemble de molécules rendant les cellules cohérentes entre elles et permettant donc le maintien d'un tissu, ici de la paroi vasculaire

<sup>26</sup> Composant du système immunitaire

### *a) Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires*

L'hirudine est une substance proche de l'héparine, un anticoagulant d'action immédiate utilisé en médecine qui augmente l'activation de l'antithrombine (inhibiteur de la thrombine). Ainsi, sans la thrombine, la cascade de coagulation s'arrête. L'hirudine a une très forte affinité pour la thrombine, ce qui fait qu'elle la bloque très facilement et l'on peut saigner de nombreuses heures (en moyenne 6 heures) après une morsure de sangsue (60,61).

L'hirudine ou ses dérivés pourraient être indiqués dans la prophylaxie et le traitement de thrombose veineuse post-opératoire, notamment en chirurgie cardiaque, et pourraient être utilisés comme anticoagulants, en particulier comme alternative pour les patients allergiques à l'héparine (61). D'ailleurs, des hirudines recombinantes sont actuellement utilisées dans des essais cliniques pour traiter des thromboses veineuses profondes, des syndromes coronaires vrais, et en tant qu'adjuvants dans le traitement thrombolytique de l'infarctus du myocarde (IDM) (61). D'autre part, elle a été administrée à des patients souffrant de thrombopénie induite par l'héparine (TIH), et n'a pas provoqué de réaction croisée, ni aucun autre effet indésirable (61).

L'hirustatine est un inhibiteur de kallikréine, une sérine protéase (enzyme). Analogue à l'antistasine chez l'être humain (inhibiteur du facteur Xa de la coagulation), elle se lie spécifiquement à la kallikréine tissulaire et l'inhibe (61). La kallikréine est une des enzymes activant un facteur de la coagulation (le facteur XII) dans l'hémostase secondaire. Son inhibition stoppe donc également une branche de la coagulation (76).

De l'antistasine recombinante a été utilisée dans plusieurs études, et on a pu ressortir les résultats suivants :

- prévention de thrombose vasculaire sur greffons,
- accélération de la reperfusion et prévention de l'occlusion d'artère fémorale,
- diminution de resténose après angioplastie par ballonnet d'artères fémorales (61).

La caline inhibe l'agrégation plaquettaire induite par le collagène par action directe en empêchant l'adhésion des plaquettes aux microvésicules enrobées de collagène. Cette action directe se fait en moins de 10 minutes (61).

Pour cela, elle inhibe la liaison du facteur de Willebrand au collagène (60,61) en s'y fixant à sa place (57).

### *b) Destructeur de matrice extra-cellulaire*

La hyaluronidase modifie la perméabilité du tissu conjonctif en hydrolysant les liens entre les molécules d'acide hyaluronique, substance fondamentale de la MEC constituant le tissu conjonctif (61). L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane servant de squelette pour la liaison de protéoglycanes. Ce complexe se lie avec de nombreuses molécules d'eau, ce qui stabilise la MEC.

Lorsque l'acide hyaluronique est dégradé, ces molécules d'eau deviennent mobiles entre les protéoglycanes, le tissu conjonctif perd en viscosité et devient donc plus perméable à l'injection de fluides, ce qui permet une diffusion et la propagation des autres composants salivaires de la sangsue vers les tissus de l'hôte (57,60). Cela induit aussi une augmentation de l'absorption des fluides excessifs, en particulier le sang extravasé dans les tissus, et une

augmentation de l'efficacité de l'anesthésie locale (61).

La hyaluronidase des sangsues est très spécifique de l'acide hyaluronique, elle ne s'attaque qu'à lui contrairement à d'autres hyaluronidases qui dégradent également la chondroïtine et les chondroïtines sulfates, d'autres protéines du tissu conjonctif contenant de l'acide glucuronique dont la structure est proche de l'acide hyaluronique (61). Or, ces protéines protègent le cartilage en formant une matrice le gardant correctement hydraté et le protégeant des chocs (77).

Des recherches *ex vivo*<sup>27</sup> sont menées afin d'utiliser la hyaluronidase lors de l'administration de médicaments par voie cutanée, et en tant qu'additif aux molécules anticancéreuses pour augmenter leur effet (61).

Elle a aussi des propriétés antibiotiques (60).

### *c) Les anti-inflammatoires*

#### Inhibiteurs du complément :

Le complément est un système appartenant à l'immunité naturelle. C'est un complexe de 30 protéines qui s'activent en cascade afin de lyser et phagocyter les agents pathogènes, et amplifier la réponse immunitaire (78). Ces protéines s'activent dans un ordre différent selon le type de pathogène rencontré, il existe plusieurs voies d'activation du complément : la voie classique, et deux voies alternatives (79). Il permet aussi d'induire une mémoire immunitaire qui permettra de réagir plus rapidement contre le même pathogène la prochaine fois que celui-ci tentera de s'attaquer à l'organisme (78).

La salive de sangsue contient des éléments capables de bloquer l'activation du complément par la voie classique et par les voies alternatives (57). Un inhibiteur de la protéine C1 (impliquée dans la cascade réactionnelle) a été partiellement identifié (57,63).

#### Eglines :

Ce sont de petites protéines ayant une activité inhibitrice de chymotrypsine et de sérine-protéinases puissante (61). Cela leur confère des propriétés anti-inflammatoires (60). L'églène C se fixe à des protéines à la surface des PNN, ce qui bloque l'activité de substances pro-inflammatoires sécrétées par les PNN lorsqu'ils sont activés (élastase neutrophile et cathepsine G) (57).

#### Inhibiteurs de tryptase :

Les tryptases sont présentes dans les granules des mastocytes<sup>28</sup> et libérées lorsqu'ils sont activés, c'est-à-dire dans un contexte inflammatoire (57). Elles ont des effets pro-inflammatoires et peuvent même être impliquées dans des chocs anaphylactiques<sup>29</sup> (57). Les inhibiteurs de tryptase auraient donc pour rôle de diminuer l'inflammation liée à l'activation mastocytaire (57).

---

<sup>27</sup> Sur des cultures cellulaires

<sup>28</sup> Cellules appartenant aux globules blancs contenant de nombreux médiateurs de l'inflammation qui sont libérés lorsque les mastocytes sont activés et provoquent alors une réponse inflammatoire importante

<sup>29</sup> Réaction allergique aigüe pouvant être mortelle par arrêt circulatoire ou respiratoire

#### d) Les anesthésiques

Aucune substance n'a été formellement identifiée, ce qui fait douter certains de la présence d'anesthésiques dans la salive des sangsues (57), mais leur présence est tout de même probable car la morsure de sangsue est indolore et il existe une multitude de substances salivaires qui n'ont pas encore été caractérisées (57,63).

Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer un effet analgésique :

- l'une d'entre elles stipule que l'effet analgésique serait indirect, via l'effet de l'hirustatine (57). Parmi ses propriétés, elle inhibe les kallikréines tissulaires, ce qui lui donne une action anticoagulante. Mais cela pourrait aussi lui donner une action anti-inflammatoire car certaines kallikréines activent des hormones chargées de signaler des conditions de détériorations tissulaires ou inflammatoires en activant des récepteurs nociceptifs (57). En inhibant les kallikréines au niveau de la plaie, l'hirustatine aurait donc un effet analgésique, mais ce n'est qu'une hypothèse (57).
- l'effet analgésique pourrait aussi résulter indirectement des substances anti-inflammatoires précédemment décrites, comme l'égline C, les inhibiteurs de tryptase et les inhibiteurs du complément (57).

#### e) Les vasodilatateurs

Ils provoquent une augmentation du temps de saignement (61).

Le principal est l'histamine : elle augmente partiellement la perméabilité et la relaxation des cellules musculaires lisses des petits vaisseaux, ce qui induit une vasodilatation et donc une augmentation de la perfusion vers la bouche de la sangsue (57).

La salive de sangsue contient également de l'acétylcholine qui augmenterait le temps de saignement (61).

#### f) Les antibactériens

La déstabilase : elle a une fonction enzymatique qui détruit les liaisons glycosidiques du peptidoglycane des bactéries, un composé de leur paroi nécessaire à leur survie (60,61). C'est une propriété lysozyme qui est température-dépendante (57). Elle a aussi une fonction antibactérienne non enzymatique et donc non température-dépendante. Cette fonction est encore mal connue mais serait liée à un peptide spécifique. Dans une expérience, ce peptide a inhibé la croissance des bactéries *Micrococcus luteus* et *Escherichia coli* de manière dose-dépendante (57).

La chloromycétine est un autre antibiotique potentiel contenu dans la salive de sangsue (60).

#### g) Autres

La salive de sangsue contient aussi des substances permettant la bonne conservation du sang lors de son stockage dans le jabot, avant qu'il ne soit digéré :

- les substances antibactériennes citées précédemment, auxquelles les bactéries de la flore digestive de la sangsue sont très certainement résistantes (57) ;
- les églines et les bdellines sont aussi présentes dans les tissus de la sangsue et participent à cette préservation du repas sanguin, ce sont des inhibiteurs de protéase empêchant la digestion microbienne du sang stocké (57).

#### *h) Résumé*

Toutes ces substances sont définies comme sécrétées dans la salive des sangsues, mais il est possible qu'une partie provienne des bactéries avec lesquelles elles vivent en symbiose, qui seraient en partie régurgitées au cours de leur repas sanguin (57).

Plus de 100 substances ont été détectées, mais toutes sont loin d'être totalement identifiées (60,63). On peut résumer les substances et leur rôle dans le tableau suivant :

**Tableau 4: Tableau récapitulatif des substances salivaires de la sangsue et de leurs effets**

| <b>Propriétés</b>                            | <b>Substances</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anticoagulants / Antiagrégants plaquettaires | Hirudine (se lie à thrombine et l'inhibe)<br>Hirustatine (inhibition des facteurs X et XII de la coagulation)<br>Caline (inhibe l'agrégation plaquettaire via le facteur de Willebrand)<br>Autres :<br>- apyrase (inhibe l'agrégation via une autre voie, celle de l'ADP)<br>- collagénase (empêche la fixation du facteur de Willebrand)<br>- Prostaglandines<br>- Inhibiteur direct de facteur Xa<br>- Décorsine |
| Destructeurs de MEC                          | Hyaluronidase (rompt les liens entre les molécules composant la MEC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Anti-inflammatoires                          | Eglines (inhibent les médiateurs libérés par les PNN)<br>Inhibiteurs du complément<br>Inhibiteurs de tryptase (inhibent les effets des mastocytes)<br>Autres :<br>- Hirustatine<br>- Geline<br>- Bdellines ?<br>- Guamérine (inhibiteur de PNN)                                                                                                                                                                    |
| Anesthésiques                                | ?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Vasodilatateurs                              | Histamine (relaxation des cellules musculaires des vaisseaux)<br>Acétylcholine (?)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Antibactériens                               | Chloromycétine<br>Déstabilase ?<br>Eglines et bdellines                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

De nombreuses substances n'ont encore pas été caractérisées mais pourraient avoir encore d'autres propriétés intéressantes (57).

## VI) Applications de l'hirudothérapie dans la médecine humaine

L'hirudothérapie est utilisée dans les hôpitaux mais aussi en ville (59).

De petites sangsues (1,5 à 2g) sont utilisées pour la chirurgie réparatrice tandis que de plus grosses (2 à 3g) sont utilisées en médecine générale ou en naturopathie (65).

Les thérapies ne sont plus remboursées par la sécurité sociale depuis 1972. En Suisse, certaines assurances complémentaires les prennent en charge (65).

Tarifs en Suisse : 120 à 150 francs suisses la consultation + 20 francs suisses par sangsue utilisée (80).

En France, la consultation coûte en moyenne 100€ auxquels il faut ajouter 30 à 50€ par sangsue utilisée.

Plusieurs types de professionnels de santé peuvent manipuler les sangsues : des formations sont proposées aux médecins, naturopathes (formation en 12 ou 24 mois selon les écoles, sous réserve d'avoir le bac ou une équivalence), infirmières, kinésithérapeutes et ostéopathes, notamment par l'Académie Européenne de l'Hirudothérapie (AEH) (81).

### 1) Chirurgie réparatrice

Les sangsues médicinales jouent un rôle en microchirurgie pour aider à sauver des tissus engorgés de sang et des amputations (61). Ainsi, elles sont utilisées pour accompagner la réimplantation d'organes et de membres (doigts, orteils, oreilles, narines, greffons de peau), pour la résorption d'hématomes lors de congestion veineuse d'origines diverses, pour la résorption d'œdèmes, mais aussi en prévention de la congestion veineuse et de formation de caillots au niveau de sites difficiles d'accès lors de microchirurgie (58,60,61). Elles sont également utilisées pour effacer des cicatrices en les assouplissant (65).

Les sangsues sont appliquées 1 à 2 fois par jour pendant 4 à 5 jours, soit le temps que l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins rétablissant la circulation capillaire à travers la lésion) se fasse (62).

Dans les greffes, les effets anticoagulant et antiagrégant plaquettaire sont primordiaux et permettent d'éviter l'arrêt de la circulation sanguine vers le greffon qui conduirait à une congestion puis une cyanose du greffon et donc à sa perte (60). Les substances vasodilatatrices contribuent aussi à cet effet en provoquant un flux sanguin important vers le greffon (60).

Par exemple, les sangsues ont été utilisées afin de revasculariser un greffon d'oreille présentant une congestion veineuse menaçant la survie du greffon chez un britannique en 1999 (82).

Suite à une morsure, le patient a perdu un morceau d'oreille de 4cm sur 2cm (Photo 41), qui a pu être recousu par des chirurgiens dans les 4h suivant le traumatisme. Le patient était alors sous antibiothérapie (Amoxicilline-Acide clavulanique) et sous anesthésie locale (82).



**Photo 41 : Oreille du patient lors de son admission à l'hôpital**  
 (consultée le 25/02/17 sur l'article "Reconstruction of a large defect of the ear using a composite graft following a human bite injury" de Y Godwin et Al.)

Mais 2 vaisseaux ayant été sévèrement abîmés, le greffon a présenté des signes de congestion veineuse dans les 24h, malgré l'application de compresses héparinisées toutes les 4h. Cette congestion s'est intensifiée au cours des 24h suivantes (Photo 42), et les chirurgiens ont donc décidé d'appliquer des sangsues afin de sauver le greffon (Photo 43). Suite à cela, le greffon fut intégré à 100% au reste de l'oreille 6 jours après la suture, et la cicatrisation fut complète dans les mois qui suivirent (Photo 44) (82).



**Photo 42 : Greffon présentant une congestion veineuse 48h après son implantation**  
 (consultée le 25/02/17 sur l'article "Reconstruction of a large defect of the ear using a composite graft following a human bite injury" de Y Godwin et Al.)



**Photo 43 : Traitement du greffon par hirudothérapie**  
 (consultée le 25/02/17 sur l'article "Reconstruction of a large defect of the ear using a composite graft following a human bite injury" de Y Godwin et Al.)



**Photo 44 : Oreille du patient 6 mois après la greffe**  
 (consultée le 25/02/17 sur l'article "Reconstruction of a large defect of the ear using a composite graft following a human bite injury" de Y Godwin et Al.)

## 2) Médecine "générale"

De part les propriétés des substances sécrétées par *Hirudo medicinalis*, ses applications thérapeutiques sont nombreuses (Figure 13) :

- arthrose (genou, poignet, pouce), péri-arthrite, arthrite rhumatoïde (58,60)
- tendinite dont le tennis-elbow (58)
- douleurs musculaires localisées, crampes (58)
- syndromes douloureux vertébraux (60)
- réactions inflammatoires en général (60)
- hémorroïdes (58,60)
- varices (58,60)
- thrombophlébites, thromboses, embolismes (58,60)
- congestions passives, troubles spastiques (60)
- hématomes (58,60)
- accidents vasculaires cérébraux (AVC) récents, hypertension et autres pathologies cardiovasculaires (58,60)
- acouphènes, infections auriculaires externes, infections auriculaires chroniques (58,60)
- troubles sanguins : hémochromatose<sup>30</sup>, empoisonnement au métal, accumulation de toxines (58)
- hépatomégalie non cancéreuse, non cirrhotique, non alcoolique (58)
- pancréatite, cholécystite<sup>31</sup>, hépatite (60)
- ulcères gastriques (60)
- pathologies de l'œil (cataracte, glaucome, inflammation, blessures et traumatismes) (60)
- pathologies dentaires (gingivite, parodontite, œdème gingival, stomatorragie) (60)
- pathologies cutanées chroniques (ulcères chroniques) (60)
- troubles respiratoires (asthme, rhinopharyngite aiguë, coryza spasmodique) (60)
- troubles gynécologiques (endométriose, mastite, fibromastopathie<sup>32</sup>, paramérite<sup>33</sup>) (60)

---

<sup>30</sup> Maladie d'origine génétique qui entraîne une absorption excessive du fer alimentaire avec dépôt dans de nombreux organes

<sup>31</sup> Inflammation de la vésicule biliaire

<sup>32</sup> Lésions bénignes du sein

<sup>33</sup> Inflammation du tissu ou ligament large de l'utérus

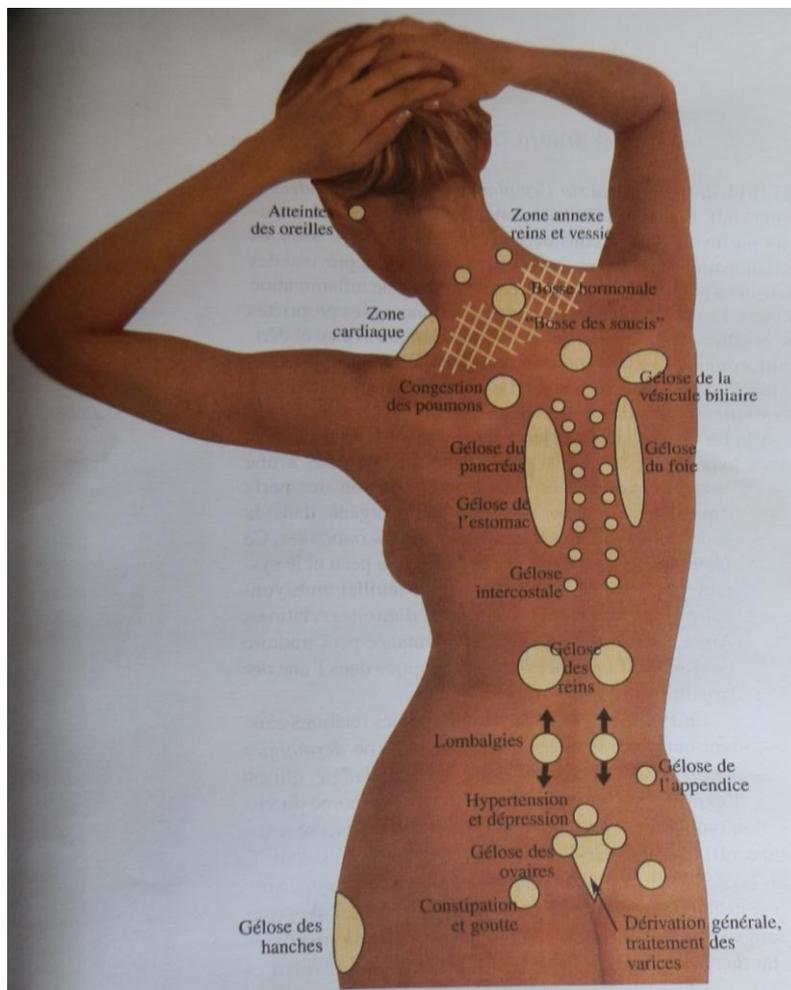


Figure 13 : Schéma représentant les zones d'application des sangsues en fonction de la pathologie traitée  
(Consultée le 03/11/2016 sur le livre "Thérapie par les sangsues" du Dr Kaehler Schweizer)

#### a) Pathologies de la circulation veineuse

L'hirudothérapie est indiquée dans le cadre des varices, phlébites superficielles, ulcères, hémorroïdes, et autres pathologies impliquant une congestion veineuse (60,65). Elle est bénéfique en réduisant la douleur et surtout en réduisant le gonflement. Ces effets se manifestent par dissolution des caillots, rendant le sang bien fluide (60). Elle se montre très efficace en association à des bas de contention et le suivi de règles hygiéno-diététiques (60).

Les composés antibactériens montrent également leurs bénéfices dans le cadre de plaies ouvertes compliquées d'une congestion veineuse (60).

Une équipe a mené une étude sur 20 patients souffrant de varices et a démontré l'efficacité des sangsues pour aider à la décongestion veineuse, pour la résorption d'œdème et d'hyperpigmentation et pour la guérison d'ulcères variqueux (83).

Les sangsues ont alors été appliquées sur la zone de l'ulcère variqueux. Après le traitement, l'ulcère a guéri et l'œdème s'est réduit chez 95% des patients, tandis que l'hyperpigmentation s'est réduite chez 75% des patients. De plus, il semblerait que les sangsues absorbent préférentiellement le sang veineux, ce qui aiderait à mieux guérir les ulcères. En effet, durant leur étude ils ont pris des mesures de la  $PO_2$  (pression partielle en oxygène) : la  $PO_2$  du sang ingéré par les sangsues était en moyenne de 40.05 +/- 7.24 mmHg et celle du sang veineux des patients de 34.33 +/- 8.4 mmHg. Comme elles sont

proches, cela voudrait dire que les sangsues aspirent plutôt le sang veineux, mais ça nécessite des études plus poussées avec des essais contrôlés (83).

Au fil des séances, les sangsues sont placées de manière centrifuge : on commence par les placer au niveau du sacrum puis de la cuisse pour terminer à l'endroit précis où se trouve la varice ou l'ulcère variqueux (Photo 45) (65).



**Photo 45 : Traitement de varices par hirudothérapie**  
(Consultée le 03/11/2016 sur le livre "Thérapie par les sangsues" du Dr Kaehler Schweizer)

#### *b) Pathologies inflammatoires*

L'hirudothérapie est utilisée pour traiter des états inflammatoires articulaires, notamment l'arthrose, mais aussi l'arthrite rhumatoïde, la polyarthrite, les tendinites, le zona (60,65,80).

L'action se fait grâce aux composés anti-inflammatoires que les sangsues sécrètent (les bdellines et églines) (60), mais potentiellement aussi grâce aux composés anesthésiques qui permettraient de soulager la douleur et aux composés vasodilatateurs qui augmentent l'évacuation des composés néfastes en augmentant le débit sanguin (60).

L'amélioration de la circulation sanguine locale permet également de soulager la congestion, souvent présente dans les sites inflammatoires (65).

L'application répétée de sangsues au niveau du genou (Photo 46) réduit progressivement la douleur due à l'arthrose. Une étude a été menée pendant 3 mois sur 16 patients souffrant d'arthrose du genou. 10 ont reçu 4 sangsues pendant 80 minutes sur le genou douloureux tandis que les 6 autres ont reçu un traitement conventionnel. Les patients traités par sangsues ont vu leur douleur diminuer significativement en moins de 24h. Après 4 semaines, l'effet positif de ce traitement était encore présent (58).

Il faut au moins 1 semaine pour juger de l'efficacité des sangsues dans ce domaine. Si le résultat n'est pas assez satisfaisant, il est conseillé de refaire une session dans les 6 semaines qui suivent. Ensuite, le patient peut choisir de renouveler la thérapie lorsqu'il en ressent le besoin (65).



**Photo 46 : Traitement d'une ostéoarthrite du genou par hirudothérapie**

(Consultée le 03/11/16 sur "Effect of leeches therapy in painful osteoarthritis of the knee" de A Michalsen et al.)

L'hirudothérapie peut également soulager les douleurs d'origine non inflammatoire : dorsalgies, névralgies... (80). Le mécanisme d'action n'est pas élucidé, mais cela peut-être dû à la sécrétion fortement soupçonnée d'un ou plusieurs composés anesthésiques locaux, immédiatement après la morsure de la sangsue. En effet, toute douleur disparaît en 3 à 5 minutes dans la région de la morsure (65).

Les sangsues sont alors placées au niveau de la zone douloureuse (65).

#### *c) Pathologies auriculaires*

Selon des études russes, les sangsues et leur sécrétions salivaires ont permis de traiter des acouphènes, des infections auriculaires externes aiguës (otites) et des infections auriculaires chroniques (58,65). On peut aussi traiter les pertes de sensibilité auditive (65,80).

Pour les acouphènes, le traitement est difficile car l'origine est souvent inconnue. S'il s'agit de lésion d'origine vasculaire, on peut traiter par hirudothérapie, d'autant plus si ces lésions sont récentes (65).

Pour les otites et infections auriculaires, l'hirudothérapie n'est pas utilisée, elle est clairement délaissée au profit des traitements modernes comme l'antibiothérapie (65).

Pour les chutes d'audition, les sangsues peuvent progressivement restaurer le déficit, surtout si l'origine est circulatoire. Les sangsues alors sont posées derrière l'oreille (Photo 47) (65).



**Photo 47 : Sangsues posées derrière l'oreille pour traiter une pathologie auriculaire**

(consultée le 04/11/16 sur "A systematic overview of the medicinal importance of sanguivorous leeches" de SM Abbas Zaidi et Al.)

#### *d) Maux de tête et migraines*

Pour les maux de tête, les sangsues sont placées sur la nuque (Photo 48), en particulier lorsqu'ils sont dus à la contracture des muscles de cette région (65).

Pour les migraines, on préférera les placer derrière l'oreille (65).



**Photo 48 : Traitement de maux de tête par des sangsues placées à la base de la nuque**

(consultée le 04/11/16 sur <http://www.jcguerisseur.com/principe-de-la-sangsue>)

#### *e) Maladies cardiovasculaires*

Le cocktail délivré par les sangsues est également très bénéfique dans le cadre de pathologies cardiovasculaires : les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires, la hyaluronidase, et les vasodilatateurs augmentent le flux et la fluidité du sang, empêchent la formation de caillots, diminuent la pression sanguine (60). Tout cela évite directement ou indirectement (en atténuant des facteurs de risque tels que l'hypertension) que les

vaisseaux s'obturent et qu'un IDM, un AVC ou une embolie pulmonaire (EP) se produise (60). Cela peut aussi soulager les symptômes de l'angor<sup>34</sup> (80).

On peut aussi utiliser les sangsues contre les troubles de la circulation cérébrale : on les place alors derrière les oreilles, comme pour les migraines (65).

#### f) Autres

**Pathologies oculaires** : l'hirudothérapie est utilisée dans les pathologies oculaires liées à une mauvaise irrigation vasculaire (65,80). Il peut s'agir de rétinopathie diabétique, de thrombose d'un vaisseau de l'œil (65).

Les sangsues sont alors placées dans le coin de l'œil, près de la racine des cheveux (65).

**Syndrome prémenstruel** : pour faire passer les douleurs intenses ressenties par certaines femmes au premier jour des règles, on peut placer quelques sangsues au-dessus du sacrum. Cela permet aussi de soulager les douleurs lombaires qui accompagnent parfois ce syndrome prémenstruel (65).

**Troubles cutanés** : l'hirudothérapie est très efficace pour traiter les furoncles et les abcès. En effet, 1 à 3 sangsues permettent de les drainer en 15 à 20 minutes en absorbant le pus dont elles se nourrissent, de réduire l'inflammation en plaçant sur les contours, et de prévenir les récurrences grâce à leurs substances antibiotiques (65). Les sangsues permettent aussi de traiter les cicatrices et résorber les hématomes (65).

**Traitement dépuratif** : on retrouve ici une des indications historiques de l'hirudothérapie puisque cela se rapproche beaucoup des saignées du XIX<sup>e</sup> siècle. En les utilisant avec précaution, les sangsues peuvent jouer un rôle dépuratif en cas de maladie chronique du foie (exemple : cholécystite) (65).

**Utilisation comme vecteur pour la vaccination contre *Influenza A*** : pour produire le vaccin, il faut produire une protéine spécifique du virus (l'hémagglutinine), mais cela coûte très cher. Sara Samadi-Shams et ses collègues ont émis en 2011 l'hypothèse d'utiliser des sangsues *Hirudo medicinalis* transgéniques pour produire ces protéines à moindre coût. Pour cela, il faudrait remplacer des gènes produisant l'hirudine par ceux produisant la cible du vaccin (une région spécifique de l'hémagglutinine conservée d'un virus à l'autre). Ainsi, on produirait des antigènes codant pour ce fragment.

Samadi-Shams a déclaré que le taux de transcription dans cette région du génome serait satisfaisant, que l'antigène serait alors directement disponible dans la salive et injecté lors de la morsure de la sangsue. En plus comme il y aura beaucoup moins de gènes codants pour l'hirudine puisque remplacés pour produire l'antigène, il y aura beaucoup moins de saignement après retrait de la sangsue. La sangsue serait alors un vecteur de vaccination de masse, dont pourraient même bénéficier les pays en voie de développement souffrant de mauvaises conditions de santé et touchés par la grippe et ses conséquences (autres maladies engendrées) (84).

---

<sup>34</sup> angine de poitrine : pathologie cardiaque due à des plaques d'athérome (cholestérol, acides gras, macrophages...) qui obstruent les vaisseaux et conduisent à un essoufflement pathologique au cours d'un effort physique plus ou moins important selon le stade de l'angor

### 3) Cas clinique : la macroglossie

Un rapport de cas publié en 2010 aux Pays-Bas montre bien la diversité de l'étendue du spectre d'utilisation de l'hirudothérapie. En effet, celle-ci a été utilisée pour traiter avec succès une macroglossie chez une patiente de 61 ans (71).

La macroglossie chronique est une augmentation de la taille de la langue due à des malformations congénitales (hypertrophie musculaire, malformations vasculaires) ou des pathologies sous-jacentes (amylose, myxoedème, angioedème, macromégalie) (85).

La macroglossie aigue peut avoir pour origine des troubles hémorragiques, infectieux, un infarctus ou un œdème (71). Elle peut provoquer des déformation musculosquelettiques dentaires, une instabilité d'un traitement orthodontique, des problèmes masticatoires, phonatoires et respiratoires (85). Ces derniers sont les plus dangereux à court terme : la langue peut obturer les voies aériennes supérieures et conduire à une suffocation nécessitant une intubation (71).

Le traitement ordinaire consiste en une résection chirurgicale de la langue (86).

Dans ce cas clinique, la patiente souffrait d'obstruction des voies respiratoires par gonflement intense de la langue suite à la pose d'implants dentaires le jour même, pour laquelle elle a été intubée puis ventilée mécaniquement (71) (Photo 49).



**Photo 49 : Macroglossie avec intubation**

(consultée le 28/08/15 sur "Ramzan M et Al. : Leech got your tongue ? Haematoma of the tongue treated with medicinal leeches : a case report")

Ses antécédents médicaux ne comprenaient qu'une hypertension traitée par diurétiques, et le bilan sanguin ne mis pas en évidence d'infection ou de trouble de la coagulation. C'est une tomographie de la tête qui a permis de mettre en évidence un œdème de la langue avec hémorragie au niveau de la base paramédiane de la langue, et un hématome au niveau latéral droit de la langue (71).

Après 5 jours, la langue n'ayant pas dégonflé, les médecins ont décidé d'avoir recours à l'hirudothérapie (Photo 50). En effet, de bons résultats avaient été rapportés pour l'utilisation de cette technique face aux hématomes linguaux, le rôle des sangsues étant de drainer l'œdème et favoriser ainsi la résorption de l'hématome (71).

L'hirudothérapie a été menée pendant 3 jours consécutifs et a conduit à la disparition du gonflement (Photo 51). La patiente a pu quitter l'hôpital quelques jours plus tard (71).



**Photo 50 : Hirudothérapie sur langue œdémateuse**  
(consultée le 28/08/15 sur "Ramzan M et Al. Leech got your tongue ? Haematoma of the tongue treated with medicinal leeches : a case report")



**Photo 51 : Langue après hirudothérapie**  
(consultée le 28/08/15 sur "Ramzan M et Al. Leech got your tongue ? Haematoma of the tongue treated with medicinal leeches : a case report")

Cette thérapie a donc été un succès pour traiter une macroglossie aigue due à un hématorne/œdème, mais on ne peut pas étendre l'indication à tous les types de macroglossie (71). Pour cela, des études cliniques sont nécessaires, mais les résultats de ce cas précis sont encourageants.

## VII) Utilisation de l'hirudothérapie en médecine vétérinaire

Les sangsues sont encore peu utilisées sur le terrain par les vétérinaires, pourtant leurs utilisations en médecine humaine pourraient en théorie s'appliquer pour la médecine vétérinaire : thromboses, phlébites, brûlures, hémorroïdes, œdèmes, tendinites, chirurgies avec transplantations (58)...

Son utilisation est tout de même en augmentation, elle est utilisée lorsque les traitements conventionnels ne sont pas efficaces ou que leurs effets sont trop lents (72).

L'hirudothérapie vétérinaire est surtout utilisée pour les chevaux, les canins et les félins (58,72). Les indications principales sont les douleurs (arthrosiques et tendineuses) (65), et la congestion veineuse avec risque de perte de tissus (72) : elle est utilisée dans le traitement de mastites<sup>35</sup> et gastrites chez le chien, ophtalmies, lymphangites et congestions diverses chez le cheval, divers troubles inflammatoires chez le chat. Ces pathologies ont pour point commun d'impliquer des vaisseaux sanguins très fins (58).

### 1) Indications

Les indications de l'hirudothérapie vétérinaire sont similaires à celles de la médecine humaine. L'indication principale est la congestion veineuse et la présence de caillots sanguins après chirurgie (72), mais elle est aussi utilisée dans de nombreuses autres affections, résumées dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Indications de l'hirudothérapie en médecine vétérinaire (58,72)

| Pathologies pouvant être traitées par hirudothérapie                                                                                                         | Espèces principales concernées                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Abcès                                                                                                                                                        | Chat                                           |
| Amputations                                                                                                                                                  | Tous                                           |
| Ataxie                                                                                                                                                       | Cheval                                         |
| Castration des mâles (œdème du scrotum)                                                                                                                      | Chien                                          |
| Cicatrisation de plaies difficiles                                                                                                                           | Chien                                          |
| Dermatophilose <sup>36</sup>                                                                                                                                 | Cheval                                         |
| Discopathies                                                                                                                                                 | Chien, chat                                    |
| Dysplasie <sup>37</sup>                                                                                                                                      | Chien (hanche et coude), chat (genou)          |
| Eczéma                                                                                                                                                       | Chien (oreille), chat                          |
| Endométriose et dysfonction d'organes génitaux après chirurgie                                                                                               | Tous                                           |
| Fourbure <sup>38</sup>                                                                                                                                       | Cheval                                         |
| Hématomes auditifs                                                                                                                                           | Chiens                                         |
| Inflammation vulvaire                                                                                                                                        | Tous                                           |
| Inflammation de tendons, vertèbres, nerfs... :<br>- ostéoarthrite de la colonne vertébrale<br>- inflammation du genou<br>- arthrite de l'épaule<br>- névrite | Chien, cheval<br>Chat<br>Cheval<br>Chien, chat |

<sup>35</sup> Inflammation des vaisseaux lymphatiques des glandes mammaires

<sup>36</sup> Infection par *Dermatophilus congolensis* provoquant une dermatose au niveau du paturon

<sup>37</sup> Malformation ou déformation d'un tissu

<sup>38</sup> Maladie des sabots avec congestion inflammatoire aiguë du pied entraînant une ischémie des tissus

|                                                                                                                   |                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| - tendinite<br>- ténosynovite<br>- syndrome cauda equina <sup>39</sup><br>- myosite                               | Chien, cheval<br>Chien, cheval<br>Cheval<br>Chien |
| Laryngite                                                                                                         | Tous                                              |
| Mastite                                                                                                           | Chien, chat                                       |
| Pathologies artérielles et veineuses périphériques                                                                | Tous                                              |
| Plaies post-opératoires                                                                                           | Chien, chat                                       |
| Post mise-bas si complications (septicémie)                                                                       | Tous                                              |
| Prolapsus rectal ou utérin                                                                                        | Bétail                                            |
| Troubles inflammatoires chroniques de la muqueuse orale (stomatite, gingivite, sialite et lésions péri-dentaires) | Chat                                              |
| Thromboembolisme aortique                                                                                         | Chat                                              |

## 2) Mise en place des thérapies chez l'animal

### a) Obtention et conservation des sangsues

Comme pour la médecine humaine, les sangsues utilisées doivent provenir de sites d'élevage de sangsues certifiés pour l'utilisation médicale (72).

Seules les sangsues en bonne santé sont choisies pour le traitement : elles doivent être mobiles, flexibles, répondre aux stimuli tactiles qu'on leur fait (72).

Les sangsues sont conservées dans des récipients en verre ou en céramique contenant de l'eau non chlorée qui doit être changée au moins 1 fois par semaine (2 fois en période de fortes chaleurs), à hauteur d'au moins 0,7L par sangsue et à une température de 4 à 13°C (72).

### b) Déroulement de la thérapie

Elle doit être mise en place par un hirudothérapeute vétérinaire qualifié. La thérapie peut se dérouler en 1 à 7 séances selon l'indication (72).

L'animal n'est pas endormi pendant la séance. Il peut l'être s'il est très agité et peu coopératif, mais les animaux tolèrent en général très bien l'hirudothérapie et restent calmes pendant les séances (65).

Il faut d'abord préparer le site où seront posées les sangsues : rasage et nettoyage de la peau, puis stimulation de la circulation sanguine au niveau de la peau au moment d'appliquer les sangsues. Cette stimulation est importante pour que la morsure soit la plus discrète possible, car l'animal peut ressentir une sensation de brûlure à ce moment (58).

Le nombre de sangsues utilisées dépend de l'espèce animale et de son poids, en général 1 à 2 sangsues pour un chat, jusque 6 pour les chiens (65), puis 1 sangsue par tranche de 10 kg (72). Pour les chevaux, on pose entre 5 et 15 sangsues, maximum 20 (58,65).

Les séances durent en moyenne 30 à 60 minutes chez le chien (Photo 52), de 60 à 90 minutes chez le cheval, et de 40 à 120 minutes chez le chat (72,87). Le repas d'une sangsue

<sup>39</sup> Pathologie neurologique de la région terminale de la colonne vertébrale du cheval

de durée en moyenne 40 minutes mais peut être plus rapide chez le chat surtout si les sangsues sont plus petites (adaptées à la taille de l'animal). Pour le cheval les sangsues sont plus grosses, et toutes ne sont pas posées en même temps, mais à la suite.



**Photo 52 : Hirudothérapie au niveau d'une articulation chez le chien**  
(consultée le 11/11/2016 sur <http://www.veterinaire-olders.be/html/hirudotherapie.html>)

A la fin de la séance, l'écoulement de sang ne s'arrête pas immédiatement. Cette perte d'environ 50mL en quelques heures est incluse/calculée dans la thérapie : c'est seulement après que le vétérinaire applique des bandages sur la plaie (72).

Un exemple : Le Docteur Sagiv Ben-Yakir et son équipe ont testé l'hirudothérapie sur quatre chevaux souffrant de fourbure aigue. Quatre sangsues furent placées sur chaque jambe affectée, et bien que la thérapie fut entreprise sur 8 mois, les chevaux retrouvèrent déjà un comportement normal au bout de 12 heures de traitement (58).

## VIII) Utilisation des composés issus de la sangsue

Jusqu'en 2013 était commercialisée par le laboratoire Bayer® et disponible dans les pharmacies de France l'Hirucrème® (Photo 53) : crème antihémorroïdaire et vasculoprotectrice locale (88). Elle était utilisée dans le traitement des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veineuse chronique (jambes lourdes) et de ses complications inflammatoires (hypodermes inflammatoires), des manifestations veineuses inflammatoires aiguës (phlébites superficielles, incidents de perfusion, suites de scléroses), et dans le traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales en particulier dans la crise hémorroïdaire (88,89).



**Photo 53 : Boîte d'Hirucrème telle qu'elle était commercialisée jusqu'en 2013**  
(consultée le 11/11/2016 sur <http://beautyandco2.blogspot.fr/2014/10/astuces-anti-cernes.html>)

Elle était composée d'extrait de sangsues lyophilisé titré en ATU (Antithrombin unit) : 500 ATU<sup>40</sup> pour 100 g de crème (88,89).

Cet extrait était obtenu à partir de sangsues médicinales (*Hirudo medicinalis*) entières par extraction aqueuse, purification et lyophilisation (89).

Son effet anticoagulant était dû à l'hirudine, qui lui conférait des propriétés anticoagulantes, anti-inflammatoires et anti-exsudatives (89).

Elle a été retirée du marché pour service médical rendu (SMR) insuffisant. Aujourd'hui, on peut trouver en pharmacie l'Hirucrem Protect® (Photo 54), à base d'escine (issue du Marronnier d'Inde) et de Ginkgo biloba, des plantes connues pour soulager les symptômes de l'insuffisance veineuse ; ainsi que de menthol pour un effet fraîcheur (88). Sa composition n'a plus rien à voir avec les sangsues, et les indications s'en trouvent fortement réduites (insuffisance veineuse chronique uniquement) mais le nom a été conservé (87,89).



**Photo 54 : Boîte d'Hirucrem protect® telle qu'elle est commercialisée aujourd'hui**  
(consultée le 11/11/2016 sur <https://www.parapharmadirect.com/catalog/product/bayer-hirucremprotect-soin-complet-jambe>)

<sup>40</sup> Une ATU neutralise l'activité enzymatique d'une unité NIH (National Institute of Health) de thrombine sur son substrat spécifique, le fibrinogène, l'extrait de sangsues pur étant titré à environ 175 000 à 225 000 ATU/g (89)

La salive de sangsue permet aussi de fabriquer des produits anti-âge, antirougeurs, dépigmentants, et cicatrisants pour les boutons d'acné (65).  
Il s'agit de la gamme Biorica<sup>®</sup>, créée par la directrice de la société Ricarimpex (90).

## IX) Risques liés à l'hirudothérapie

### 1) Contre-indications

Certains états physiopathologiques ne sont pas compatibles avec l'utilisation de sangsues thérapeutiques.

Tout d'abord, les patients sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires ne peuvent pas bénéficier de cette thérapeutique du fait du risque hémorragique accru, surtout s'il y a des troubles hépatiques associés (62). Il en est de même pour les patients souffrant d'anémie sévère ou de troubles hémorragiques (60,62), d'hémophilie totale, de leucémie, d'hypotonie (60).

Elle est aussi contre-indiquée en cas de grossesse (60), de dialyse, d'œdème d'origine rénale, d'allergie à la salive de sangsue (80) ou d'immunosuppression (65).

Chez l'animal, les contre-indications sont semblables à celles de l'hirudothérapie humaine : anémie, troubles de la coagulation (58,72), hémophilie, infections aiguës, immunosuppression, grossesse, cancer de la peau, infections cutanées fongiques (72).

### 2) Effets indésirables

#### a) Hémorragies et conséquences

Etant donné le nombre de composés anticoagulants délivrés par la sangsue lors des thérapies, il se peut que l'hémorragie ne cesse pas assez vite et que la perte de sang soit trop importante. Pour contrer cela, on peut faire des points de compression sur la plaie ou administrer de la thrombine (60).

Si trop de sangsues sont appliquées, ou si l'hémorragie ne s'arrête pas après retrait des sangsues, à cause d'une persistance trop longue de l'effet de l'hirudine, cela peut conduire à une anémie (71). Dans ce cas, une perfusion sanguine pourra être requise (60).

#### b) Infections cutanées

Comme vu dans la physiologie des sangsues, *Hirudo medicinalis* possède dans sa flore intestinale des bacilles Gram -, *Aeromonas veronii* (longtemps confondue avec *Aeromonas hydrophila*) et *Pseudomonas hirudinis*, pour l'aider à digérer le sang (62,71). Ces germes ont également été retrouvés dans les ventouses antérieure et postérieure, dans leur trainée de mucus et dans l'eau où elles sont conservées (91).

Or, la présence de ces germes peut engendrer des infections cutanées s'ils sont relargués sur la peau lors du traitement (Photo 55) (62,71). Cela arrive surtout si les sangsues sont mal manipulées, dans quel cas elles sont amenées à régurgiter ou à vomir et ainsi inoculer la bactérie (65). Ces infections se déclarent 2 à 11 jours après le début de la thérapie (60).



**Photo 55 : Lésion érythémateuse, oedémateuse et prurigineuse apparue sur la peau d'un patient après automédication par hirudothérapie**  
(consultée le 13/11/16 sur "Cutaneous complications of improper leech application" de Pietrzak A et Al.)

C'était le cas chez 20% des patients du Frenchay Hospital à Bristol dans les années 80. Le département de chirurgie plastique et de la mâchoire et le département de microbiologie médicale de cet hôpital rapportent en janvier 1987 qu'en 3 ans, 6 cas d'infection de plaie par *Aeromonas veronii* chez des patients ayant reçu une hirudothérapie ont été déclarés (91).

Ces patients présentaient alors le plus souvent une réaction inflammatoire classique avec rougeur, suppurations pendant 24h accompagnées de fièvre et leucocytose<sup>41</sup> modérées, mais allant parfois jusqu'à la gangrène dans certaines formes fulminantes (91).

Par contre, en 2002, c'était le cas pour seulement 4,1% des patients selon les résultats d'une étude rétrospective de 5 ans dans un hôpital à Marseille (92).

L'utilisation d'antibiotiques comme les Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) (62,71), les Aminosides, le Chloramphénicol, le Triméthoprim-Sulfaméthoxazole ou la Céfoxitine pourraient prévenir ces infections, mais leur utilité n'est pas certaine (62). Leur utilisation se fait donc selon la politique de l'hôpital qui les utilise, il n'y a pas de consensus national (62).

Certains recommandent donc une antibioprophylaxie selon le schéma suivant : 2 antibiotiques pendant les séances et 1 pendant les 2 semaines suivantes (60,93).

Une autre solution pour éviter ces infections est de tremper les sangsues dans de la chlorhexidine-hydrochloride à 0,02% pendant 10 à 15 secondes juste avant l'application sur la peau (72).

Il y a aussi eu des infections à d'autres bactéries rapportées : *Serratia marcescens*, *Aeromonas sobria* et *Vibrio fluvialis* (60).

Après application de sangsues, l'incidence d'une infection par *Aeromonas* peut aller de 2,4 à 36% (94).

### c) *Microangiopathie thrombotique*

L'équipe de Jalal Etemadi rapportent le cas d'un patient de 32 ans ayant développé une microangiopathie thrombotique 3 semaines après une hirudothérapie dont il avait bénéficié pour traiter des douleurs chroniques musculosquelettiques au niveau de la région

<sup>41</sup> Augmentation du taux de globules blancs dans le sang, signe d'une infection

interscapulaire (95).

La microangiopathie thrombotique est une maladie au cours de laquelle de petits vaisseaux sanguins sont obstrués par des dépôts de plaquettes, ce qui cause une souffrance des organes alimentés par ces vaisseaux. Il peut y avoir une thrombopénie (diminution du taux de plaquettes), et une insuffisance rénale si les vaisseaux sont à proximité du rein (96). Lors de son admission, le patient présentait une fièvre accompagnée de léthargie, de nausées et vomissements, ainsi que d'urines peu abondantes depuis 4 jours. L'étude de prélèvements sanguins et urinaires ainsi qu'une biopsie rénale ont permis de poser le diagnostic de microangiopathie thrombotique (95).

Le patient a été mis sous hémodialyse pendant 9 jours : filtration du sang pour le débarrasser de ses déchets lorsque le rein n'est pas fonctionnel pour le faire physiologiquement (97). Grâce à cela, son taux de plaquettes a pu remonter et son taux de créatinine sanguine<sup>42</sup> diminuer.

Cette microangiopathie thrombotique a pu être déclenchée par les sécrétions salivaires des sangsues lors de l'hirudothérapie, sur un fond génétique prédisposant le patient (95).

#### *d) Réactions allergiques*

L'application des sangsues sur la peau peut provoquer des réactions allergiques chez certains patients (71). Il s'agit le plus souvent de démangeaisons locales ou dermites cutanées (65,98), mais cela peut aller jusqu'au choc anaphylactique (réaction allergique grave pouvant associer troubles cardiaques, respiratoires et cutanés).

Ces réactions sont une des raisons pour lesquelles le patient est suivi durant toute la thérapie, et le patient ou sa famille doivent rapporter si des effets se produisent après la session (60).

Plusieurs réactions d'eczéma de contact suite à l'application d'Hirucrème<sup>®</sup> ont également été décrites, et l'imputabilité à la crème a été prouvée par des tests allergologiques cutanés (99).

#### *e) Transmission de maladies*

Les sangsues sauvages peuvent transmettre des organismes pathogènes viraux via le sang, comme le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus d'immunodéficience humaine (VIH). Les sangsues utilisées en médecine étant d'origine contrôlée, cela ne peut à priori pas se produire en thérapeutique (71). Il n'existe d'ailleurs aucun cas rapporté dans la littérature internationale (65).

De plus, cela se produirait surtout si la sangsue régurgite, c'est-à-dire si on lui compresse l'abdomen en voulant la retirer à l'aide de forceps ou de pinces, ce qui ne doit pas être le cas puisque les pratiques médicales veulent qu'on les laisse se détacher toutes seules (100).

Les sangsues sauvages peuvent aussi être infestées de bactéries, champignons et parasites (72).

---

<sup>42</sup> Taux permettant d'évaluer la fonction rénale : il est trop élevé quand le rein fonctionne mal car la créatinine est normalement éliminée par voie rénale

#### f) Autres

Tout comme l'application de larves sur les plaies, l'application de sangsues sur la peau peut être traumatisant pour certaines personnes, surtout sur des zones comme la langue (71).

Il faudra donc également bien informer le patient avant d'entreprendre une hirudothérapie pour éviter le développement de troubles psychologiques. Cette aversion est surtout présente avant la première séance, mais s'estompe rapidement (65).

Il peut survenir dans 1% des cas environ des réactions vagales (étourdissements, nausées, pâleur) voire une syncope, qui se produisent en général lors de la première thérapie pour le patient. Cela est dû à la diminution de pression artérielle et de pouls suite à la morsure de la sangsue et arrive surtout chez les patients anxieux et émotifs. Ces réactions sont très souvent transitoires (de l'ordre de 30 secondes) (65).

Il peut y avoir des cicatrices suite à la thérapie, mais elles sont peu importantes (60). Cela arrive surtout si le patient se gratte car ça retarde la cicatrisation des morsures (65). De même, de petits hématomes peuvent apparaître autour des morsures, mais disparaissent rapidement (65).

#### g) Effets indésirables chez l'animal

Tout comme chez les humains, il y a un risque de transmission de la bactérie *Aeromonas veronii*. Pour éviter cela, on utilisera les mêmes méthodes que pour l'être humain (antibioprophylaxie ou désinfection des sangsues en les plongeant dans un antiseptique, manipulation adéquate des sangsues au cours de la thérapie) (72).

Il y a également un risque d'irritation locale et d'anaphylaxie, mais en grande majorité les bénéfices qu'apporte l'hirudothérapie sont beaucoup plus importants que les risques encourus lors de sa réalisation (72).

## X) Conclusion

L'hirudothérapie a beaucoup évolué : mise en pratique depuis l'antiquité, elle a connu un pic d'utilisation au XIX<sup>e</sup> siècle avant d'être abandonnée et considérée comme médication de maison non scientifique, pour revenir dans les centres d'intérêts de la médecine et constituer une thérapie à part entière qui est efficace et permet parfois d'éviter l'utilisation de médicaments synthétiques pouvant amener des effets indésirables (60).

Elle est de nos jours largement utilisée en thérapeutique, dans le traitement de nombreuses affections liées à la douleur et à la congestion sanguine. Elle tient une grande place dans le monde de la chirurgie réparatrice en permettant aux greffons de se revasculariser efficacement (61,62).

Il existe des recherches pour l'utiliser dans d'autres domaines : la gynécologie et l'asthme où elle n'est pas encore très développée mais pour lesquels il y a du potentiel. Egalement contre le diabète, les pathologies de la prostate, le lupus érythémateux disséminé, ainsi que le soulagement des douleurs des patients cancéreux (60).



Source : <http://www.shutterstock.com>

# CONCLUSION

Les parasites, malgré leur connotation pathologique très marquée, constituent une branche thérapeutique à part entière, non négligeable, reconnue, et qui pourrait prendre de l'ampleur dans les années à venir.

Aujourd'hui, c'est l'hirudothérapie la plus utilisée de part ses nombreux domaines d'application, que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire, et du fait que ce soit la plus connue du point de vue bénéfices/risques.

Mais la larvothérapie devrait elle aussi gagner de plus en plus de terrain dans la pratique quotidienne, étant donné les bons résultats des nombreuses études cliniques, elle pourrait devenir un choix thérapeutique à part entière et non plus une alternative de dernier recours.

De plus, d'autres formes de thérapies par les parasites pourraient voir le jour. On s'intéresse d'ores et déjà aux helminthes, ces vers intestinaux bien connus pour provoquer des pathologies digestives (les *Taenia* dont fait partie le ver solitaire, les Ankylostomes, les Trichures...). Ils pourraient aider à combattre les maladies auto-immunes (MAI) qui sont en forte recrudescence dans les pays développés, notamment les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), mais aussi le diabète, l'asthme et les allergies. Cela serait possible car leur présence dans l'organisme active certaines voies de l'immunité contribuant à apaiser le système immunitaire qui est surexprimé dans ces pathologies (101,102).

Certains évoquent aussi la théorie de l'hygiène : les MAI seraient en recrudescence dans les pays développés car la population n'est quasiment plus en contact avec certains pathogènes dont les helminthes. Le système immunitaire ne peut alors pas apprendre à reconnaître les antigènes<sup>43</sup> néfastes et il s'attaque par la suite aux cellules de l'organisme car il est incapable de les différencier des cellules pathogènes (103).

L'idée est donc d'administrer des vers qui permettraient de « réparer » le système immunitaire en le faisant réagir de part sa présence, mais qu'on aurait dépourvu de leur pouvoir pathogène (104).

Les helminthes ont encore beaucoup de chemin à parcourir pour faire partie de la médecine, mais ils montrent que les domaines d'utilisation des parasites dans les techniques modernes de thérapeutique ne cessent de se diversifier, et d'autres hypothèses pourraient voir le jour dans le futur.

---

<sup>43</sup> Molécule présente à la surface des cellules qui, lorsqu'elle est reconnue par un anticorps présent à la surface des cellules du système immunitaires, est capable de déclencher une réponse immunitaire dans l'organisme

# **Bibliographie**

1. Encyclopédie Larousse en ligne - Accueil. In [cité 23 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie>
2. MEDECINES NATURELLES : Guide des médecines douces [Internet]. [cité 20 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.medecines-naturelles.com/>
3. OMS. OMS | Maladie de Chagas (trypanosomiase américaine) [Internet]. WHO. 2016 [cité 20 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/fr/>
4. Runsten M. Introduction to Myiasis [Internet]. Stanford University. 2009. Disponible sur: [http://web.stanford.edu/group/parasites/ParaSites2009/MelissaRunsten\\_Myiasis/MelissaRunsten\\_Myiasis.htm](http://web.stanford.edu/group/parasites/ParaSites2009/MelissaRunsten_Myiasis/MelissaRunsten_Myiasis.htm)
5. Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhou J-J. Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques: Dermatologie et médecine, vol. 2. Springer Science & Business Media; 2009. 379 p.
6. Aliouat EM. Cours de Parasitologie [Internet]. 2013 [cité 17 oct 2015]. Disponible sur: [http://pharmaweb.univ-lille2.fr/apache2-default/cours\\_en\\_ligne/parasitologie/Internat/courspar/myiasis.html](http://pharmaweb.univ-lille2.fr/apache2-default/cours_en_ligne/parasitologie/Internat/courspar/myiasis.html)
7. John D, Petri W. Markell and Voges's Medical Parasitology, 9th Edition [Internet]. Saunders Elsevier. Missouri; 2006. Disponible sur: <http://www.elsevier.ca/ISBN/9780721647937/Markell-and-Voges-Medical-Parasitology>
8. Otranto D. The immunology of myiasis: parasite survival and host defense strategies. Trends Parasitol. 1 avr 2001;17(4):176-82.
9. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Les maladies d'origine parasitaire chez les petits ruminants [Internet]. [cité 20 oct 2015]. Disponible sur: [http://theses.vet-alfort.fr/Th\\_multimedia/ovins/htm/parasitaire/oestrose.htm](http://theses.vet-alfort.fr/Th_multimedia/ovins/htm/parasitaire/oestrose.htm)
10. Wyss C, Cherix D. Traité d'entomologie forensique: Les insectes sur la scène de crime. PPUR presses polytechniques; 2006. 320 p.
11. TOUSSAINT P. Larvothérapie. 2008; Disponible sur: <http://www.cicatrisation.info/>
12. Domp martin-Blanchere A. Intérêt de la larvothérapie dans le traitement des plaies chroniques. Rev Francoph Gériatrie Gérontologie. 2007;XIV(132):72-4.
13. Cartier E, Combemale P. Utilisation des larves de *Lucilia sericata* pour la détersion des plaies chroniques. Ann Dermatol Vénéréologie. oct 2008;135(10):685-8.
14. Sun X, Jiang K, Chen J, Wu L, Lu H, Wang A, et al. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. Int J Infect Dis. 1 août 2014;25:32-7.
15. Euro-Pharmat Lille. La Détersion Mécanique [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.euro->

pharmat.com/documents/journees\_lille/ateliers\_lille/4cicatrisation/3detersionmecaniquec  
icatrision2012.pdf

16. Gottrup F, Jørgensen B. Maggot Debridement: An Alternative Method for Debridement. *Eplasty*. 12 juill 2011;11.
17. Soares MO, Iglesias CP, Bland JM, Cullum N, Dumville JC, Nelson EA, et al. Cost effectiveness analysis of larval therapy for leg ulcers. *The BMJ* [Internet]. 19 mars 2009 [cité 25 févr 2017];338. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2659856/>
18. Wayman J, Nirojogi V, Walker A, Sowinski A, Walker MA. The cost effectiveness of larval therapy in venous ulcers. *J Tissue Viability*. juill 2000;10(3):91-4.
19. Société Step 3/Nivalis. Larvothérapie.com Une autre solution existe [Internet]. [cité 2 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.step3.fr/>
20. Jong Y, et al. Fauna Europaea - all European animal species on the web [Internet]. 2014. Disponible sur: [http://faunaeur.org/full\\_results.php?id=397109](http://faunaeur.org/full_results.php?id=397109)
21. Pinheiro MARQ, Ferraz JB, Junior MAA, Moura AD, da Costa MESM, Costa FJMD, et al. Use of maggot therapy for treating a diabetic foot ulcer colonized by multidrug resistant bacteria in Brazil. *Indian J Med Res*. mars 2015;141(3):340-2.
22. Wiegmann BM, Yeates DK. Tree of Life Web Project : Diptera [Internet]. 2007 [cité 6 janv 2016]. Disponible sur: <http://tolweb.org/>
23. Edwards HM. *Éléments de zoologie, ou leçons sur l'anatomie, la physiologie, la classification et les moeurs des animaux*. Société Typographique Belge; 1841. 634 p.
24. Gilles B. Passion Entomologie [Internet]. Passion Entomologie. 2016 [cité 11 juin 2016]. Disponible sur: <http://passion-entomologie.fr/passionne-d-entomologie-benoit-gilles/>
25. Bourbonnais G. Anatomie Générale des Insectes [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: [http://www2.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/entomo/3\\_anatomie.pdf](http://www2.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/entomo/3_anatomie.pdf)
26. Jodra S. Encyclopédie Imago Mundi [Internet]. 2015 [cité 22 sept 2015]. Disponible sur: <http://cosmovisions.com/>
27. Rogowski J. La Larvothérapie dans le traitement des plaies [Internet]. 2009 [cité 10 sept 2015]. Disponible sur: [http://scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA\\_T\\_2009\\_ROGOWSKI\\_JULIAN.pdf](http://scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA_T_2009_ROGOWSKI_JULIAN.pdf)
28. Dictionnaire. Encyclopaedia Universalis [Internet]. Encyclopædia Universalis. 2015 [cité 27 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/>
29. CDC-Centers for Disease Control and. CDC - Myiasis - Resources for Health Professionals [Internet]. [cité 16 oct 2015]. Disponible sur: [http://www.cdc.gov/parasites/myiasis/health\\_professionals/index.html](http://www.cdc.gov/parasites/myiasis/health_professionals/index.html)
30. Food and Agriculture Organization of the Unated Nations Corporate Document Repository. Screw worm flies as agents of wound myiasis [Internet]. [cité 16 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.fao.org/docrep/U4220T/u4220T07.htm>

31. K. Hill S, Connelly CR. Entomology & Nematology - Featured Creatures : Human bot fly - *Dermatobia hominis* - University of Florida [Internet]. 2014 [cité 16 oct 2015]. Disponible sur: [http://entnemdept.ufl.edu/creatures/misc/flies/human\\_bot\\_fly.htm](http://entnemdept.ufl.edu/creatures/misc/flies/human_bot_fly.htm)
32. West JK. Simple and Effective Field Extraction of Human Botfly, *Dermatobia Hominis*, Using a Venom Extractor. *Wilderness Environ Med.* 1 mars 2013;24(1):17-22.
33. Gourreau J-M. Les myases cutanées des ovins / Insectes n° 160 - i160gourreau.pdf [Internet]. 2011 [cité 19 oct 2015]. Disponible sur: <http://www7.inra.fr/opie-insectes/pdf/i160gourreau.pdf>
34. Aramel. INSECTES15-01 [Internet]. [cité 20 nov 2015]. Disponible sur: <http://aramel.free.fr/INSECTES15-01.shtml>
35. Martinez-Lancien N, Roux M-J. La luciliathérapie [Internet]. 2004 [cité 2 juin 2016]. Disponible sur: [http://www.sffpc.org/download.php?file=connaiss\\_memoire\\_2.pdf](http://www.sffpc.org/download.php?file=connaiss_memoire_2.pdf)
36. Steenvoorde P, Jacobi CE, Van Doorn L, Oskam J. Maggot Debridement Therapy of Infected Ulcers: Patient and Wound Factors Influencing Outcome – A Study on 101 Patients with 117 Wounds. *Ann R Coll Surg Engl.* sept 2007;89(6):596-602.
37. Evans R, Dudley E, Nigam Y. Detection and partial characterization of antifungal bioactivity from the secretions of the medicinal maggot, *Lucilia sericata*. *Wound Repair Regen.* 1 mai 2015;23(3):361-8.
38. Balédent F. Physiologie de l'hémostase [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10934.html>
39. Steenvoorde P, Jacobi CE, Oskam J. Maggot debridement therapy: free-range or contained? An in-vivo study. *Adv Skin Wound Care.* oct 2005;18(8):430-5.
40. Sherman RA. Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* août 2002;10(4):208-14.
41. Faculté de Médecine Pierre & Marie Curie. La peau et les phanères - Réparation d'une plaie cutanée [Internet]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.5.6.html>
42. Polakovičova S, Polák Š, Kuniaková M, Čambal M, Čaplovičová M, Kozánek M, et al. The effect of salivary gland extract of *Lucilia sericata* maggots on human dermal fibroblast proliferation within collagen/hyaluronan membrane in vitro: transmission electron microscopy study. *Adv Skin Wound Care.* mai 2015;28(5):221-6.
43. Le Touze A, Robert M. La cicatrisation et la cicatrice [Internet]. Disponible sur: <https://www.chu-brest.fr/documents/10156/82673/PLAIES-CICATRISATION.pdf>
44. Robinson W. Ammonium bicarbonate secreted by surgical maggots stimulates healing in purulent wounds. *Am J Surg.* 1 janv 1940;47(1):111-5.
45. Université Médicale Virtuelle Francophone. Structure et physiologie de la bactérie [Internet]. 2014 [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/microbiologie/enseignement/microbiologie\\_4/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/microbiologie/enseignement/microbiologie_4/site/html/cours.pdf)

46. Philippon A. Bactériologie Générale [Internet]. 2015 [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/anatomie.html>
47. Pöppel A-K, Koch A, Kogel K-H, Vogel H, Kollwe C, Wiesner J, et al. Lucimycin, an antifungal peptide from the therapeutic maggot of the common green bottle fly *Lucilia sericata*. *Biol Chem*. juin 2014;395(6):649-56.
48. Institut Pasteur. Institut Pasteur | Pour la recherche, pour la santé, pour demain [Internet]. 2016 [cité 16 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr>
49. Monarch Labs - Advanced Wound BioSurgery. How to Apply MDT Dressings [Internet]. 2016 [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.monarchlabs.com/mdtdressings>
50. Euro Pharmat. Larvothérapie [Internet]. 2012 [cité 6 août 2016]. Disponible sur: [http://www.euro-pharmat.com/documents/journees\\_lille/ateliers\\_lille/4cicatrisation/8larvotherapie/cicatrisation2012.pdf](http://www.euro-pharmat.com/documents/journees_lille/ateliers_lille/4cicatrisation/8larvotherapie/cicatrisation2012.pdf)
51. Toussaint P. Larvothérapie - DU Plaies & Cicatrisation Paris VII [Internet]. 2016 janv 20 [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: <file:///C:/Users/Charlotte/Downloads/la-larvotherapie-ztvas.pdf>
52. Sherman RA, Tran J, Sullivan R. Maggot therapy for venous stasis ulcers. *Arch Dermatol*. 1 mars 1996;132(3):254-6.
53. Sherman RA. Maggot Therapy for Treating Diabetic Foot Ulcers Unresponsive to Conventional Therapy. *Diabetes Care*. 1 févr 2003;26(2):446-51.
54. Wolff H, Hansson C. Larval therapy – an effective method of ulcer debridement. *Clin Exp Dermatol*. 1 mars 2003;28(2):134-7.
55. Steenvoorde P, Budding T, Oskam J. Determining pain levels in patients treated with maggot debridement therapy. *J Wound Care*. 1 nov 2005;14(10):485-8.
56. Dereure J. Relations hôtes-parasites - PCEM2 - Université de Montpellier [Internet]. 2008 [cité 28 août 2015]. Disponible sur: [http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_1/PCEM2/mod-base/MB7\\_Bio\\_Med/Ressources\\_locales/PARASITO-MYCO/PCEM2\\_MB7\\_Parasito-P3.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/PARASITO-MYCO/PCEM2_MB7_Parasito-P3.pdf)
57. Hildebrandt J-P, Lemke S. Small bite, large impact-saliva and salivary molecules in the medicinal leech, *Hirudo medicinalis*. *Naturwissenschaften*. déc 2011;98(12):995-1008.
58. Société Ricarimpex SAS. Sangsues médicinales - Ricarimpex [Internet]. 2010 [cité 25 août 2015]. Disponible sur: <http://sangsue-medicinale.com/>
59. Prat S. *Hirudo medicinalis*: intérêts pharmaceutiques de l'Antiquité à nos jours [Internet]. UNIVERSITE DE LIMOGES; 2013 [cité 25 août 2015]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/cb0e2e8f-0004-4597-8e23-0787efb93e21/blobholder:0/P20133310.pdf>
60. Abdullah S, Scholar Mvs, Parasitology D, Gbpuat G, Pantnagar P, Uttarakhand U, et al. Hirudotherapy Leech therapy: Applications and Indications in Surgery. *Arch Clin Exp Surg ACES*. 2012;1.

61. Zaidi SMA, Jameel SS, Zaman F, Jilani S, Sultana A, Khan SA. A systematic overview of the medicinal importance of sanguivorous leeches. *Altern Med Rev J Clin Ther.* mars 2011;16(1):59-65.
62. Bugnazet L, Pons JM, Karchen J. *Les Sangsues en Pratique Hospitalière - Lyon Pharmaceutique.* 2001 [cité 31 août 2015]; Disponible sur: <http://leechmenow.com/wp-content/uploads/2011/10/lyon-pharma-SANGSUES-application.pdf>
63. Baskova IP, Kostrjukova ES, Vlasova MA, Kharitonova OV, Levitskiy SA, Zavalova LL, et al. Proteins and peptides of the salivary gland secretion of medicinal leeches *Hirudo verbana*, *H. medicinalis*, and *H. orientalis*. *Biochem Mosc.* mars 2008;73(3):315-20.
64. Magro M. *Sous l'oeil d'Hippocrate.* First; 2014. 232 p.
65. Kaehler Schweizer D. *Thérapie par les sangsues* | Editions Jouvence [Internet]. 2008 [cité 10 août 2016]. Disponible sur: <https://www.editions-jouvence.com/livre/th%C3%A9rapie-par-les-sangsues>
66. François G. *Histoire de la saignée* [Internet]. [cité 1 sept 2015]. Disponible sur: [http://patrimoine-medical.univmed.fr/articles/article\\_saignee.pdf](http://patrimoine-medical.univmed.fr/articles/article_saignee.pdf)
67. Silverstein K. *Animal Diversity Web : Hirudo medicinalis* [Internet]. *Animal Diversity Web.* 2014 [cité 25 août 2015]. Disponible sur: [http://animaldiversity.org/accounts/Hirudo\\_medicinalis/](http://animaldiversity.org/accounts/Hirudo_medicinalis/)
68. Ebrard E. *Nouvelle monographie des sangsues médicinales: description, classification, nutrition ...* Baillière; 1857. 558 p.
69. Musée Canadien de la Nature. *Sangsues : Carnets d'histoire naturelle* [Internet]. 2015 [cité 28 août 2015]. Disponible sur: <http://nature.ca/notebooks/francais/sangsue.htm>
70. Parr CS, Wilson N, Leary P, Schulz KS, Lans K, Walley L, et al. *The Encyclopedia of Life v2: Providing Global Access to Knowledge About Life on Earth* [Internet]. 2014 [cité 25 août 2015]. Disponible sur: <http://eol.org/>
71. Ramzan M, Droog W, Sleeswijk Visser S, Van Roessel E, Meynaar I. Leech got your tongue? Haematoma of the tongue treated with medicinal leeches : a case report. *Neth J Crit Care.* mars 2010;
72. Sobczak N, Kantyka M. Hirudotherapy in veterinary medicine. *Ann Parasitol.* 2014;60(2):89-92.
73. Maltz MA, Bomar L, Lapierre P, Morrison HG, McClure EA, Sogin ML, et al. Metagenomic analysis of the medicinal leech gut microbiota. *Front Microbiol* [Internet]. 17 avr 2014 [cité 4 sept 2015];5. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029005/>
74. Whitaker IS, Izadi D, Oliver DW, Monteath G, Butler PE. *Hirudo Medicinalis and the plastic surgeon.* *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 1 juin 2004;57(4):348-53.
75. Fédération Mondiale de l'Hémophilie. *La coagulation - World Federation of Hemophilia* [Internet]. 2014 [cité 16 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1305>

76. Lavoisier. Information Hospitalière - L'actualité médicale et hospitalière en ligne... [Internet]. 2009 [cité 16 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.informationhospitaliere.com/index.php>
77. Effi-Science. Glucosamine, Chondroïtine, Curcuma et Boswellia [Internet]. 2016 [cité 22 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.ffi-science.com/cartilamine/glucosamine>
78. Laboratoire d'Immunologie Université de Lille 2. La réponse immunitaire [Internet]. CHRU Lille; 2001 [cité 20 nov 2015]. Disponible sur: <http://www3.univ-lille2.fr/immunologie/labo/Cours/msbm/cplmt2001.pdf>
79. Nephroblog. Le système du complément [Internet]. 2002 [cité 20 nov 2015]. Disponible sur: <http://nephroblog.org/2012/06/28/quelques-rappels-sur-le-systeme-du-complement/>
80. Hamitouche M. Hirudothérapie - Sangsues-therapie.ch [Internet]. 2016 [cité 15 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.sangsues-therapie.ch/home.html>
81. AEH. Académie Européenne d'Hirudothérapie [Internet]. 2012 [cité 11 août 2016]. Disponible sur: [http://www.hirudotherapie.ch/formation\\_fr.html](http://www.hirudotherapie.ch/formation_fr.html)
82. Godwin Y, Allison K, Waters R. Reconstruction of a large defect of the ear using a composite graft following a human bite injury. *Br J Plast Surg*. 1 mars 1999;52(2):152-4.
83. Bapat R, Acharya B, Juvekar S, Dahanukar S. Leech therapy for complicated varicose veins. 1998 [cité 3 nov 2016]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9701897>
84. Samadi-Shams S, Atashpaz S, Khani S. Microsurgeon *Hirudo medicinalis* as a Natural Bioshuttle for Spontaneous Mass Vaccination against Influenza A Virus. *BioImpacts BI*. 2011;1(3):189-91.
85. Costa SA, Pinho J, Brinholo M, C&#xe9 R, Pereira S, Silva R, et al. Surgical Treatment of Congenital True Macroglossia. *Case Rep Dent Case Rep Dent*. 5 déc 2013;2013, 2013:e489194.
86. E A Dolan JER. Macroglossia: clinical considerations. *Int J Orofac Myol Off Publ Int Assoc Orofac Myol*. 1989;15(2):4-7.
87. Lecoutey E. LEECH LAB | Sangsue médicinale et Hirudothérapie [Internet]. 2016 [cité 11 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.leechlab.com/>
88. VIDAL France SA. EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2016 [cité 11 nov 2016]. Disponible sur: <http://eurekasante.vidal.fr/>
89. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Base de données publique des médicaments [medicaments.gouv.fr](http://medicaments.gouv.fr) [Internet]. 2016 [cité 11 nov 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
90. Gazettelabo. BIORICA : la sangsue *Hirudo Medicinalis* au service de l'être humain [Internet]. 2006 [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.gazettelabo.fr/archives/prives/2006/106biorica.htm>
91. Mercer NS, Beere DM, Bornemisza AJ, Thomas P. Medical leeches as sources of wound infection. *Br Med J Clin Res Ed*. 11 avr 1987;294(6577):937.

92. Sartor C, Limouzin-Perotti F, Legré R, Casanova D, Bongrand M-C, Sambuc R, et al. Nosocomial Infections with *Aeromonas hydrophila* from Leeches. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juill 2002;35(1):E1-5.
93. Pietrzak A, Kanitakis J, Tomasiewicz K, Wawrzycki B, Kozłowska-Łój J, Dybiec E, et al. Cutaneous complications of improper leech application. *Ann Agric Environ Med AAEM.* 2012;19(4):790-2.
94. Litwinowicz A, Blaszkowska J. Preventing Infective Complications following Leech Therapy: Elimination of Symbiotic *Aeromonas* spp. from the Intestine of *Hirudo verbana* Using Antibiotic Feeding. *Surg Infect.* 1 déc 2014;15(6):757-62.
95. Etemadi J, Ardalan MR, Motavali R, Tubbs RS, Shoja MM. Thrombotic microangiopathy as a complication of medicinal leech therapy. *South Med J.* août 2008;101(8):845-7.
96. Buffet M. Cnr-mat - site de référence des microangiopathies thrombotiques [Internet]. 2009 [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.cnr-mat.fr/>
97. Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation. L'Hémodialyse [Internet]. 2012 [cité 13 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.sfnfdt.org/sn/index.php>
98. Karadag AS, Calka O, Akdeniz N, Cecen I. A case of irritant contact dermatitis with leech. *Cutan Ocul Toxicol.* 1 sept 2011;30(3):234-5.
99. Blaise S, Le Brun V, Sparsa A, Delrous J, Bonnetblanc J. Eczéma de contact à *Hirudo medicinalis*. *EM-Consulte* [Internet]. 2008 [cité 13 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/153722/alertePM>
100. Senthilkumaran S, Benita F, Menezes RG, Thirumalaikolundusubramanian P. Leech therapy and infection control: No clear window. *J Ayurveda Integr Med.* 2014;5(4):260.
101. Melançon F. Des parasites guérisseurs pour la maladie de Crohn ? 2007 [cité 11 sept 2015]; Disponible sur: <http://www.stacommunications.com/journals/leclinicien/2007/3-Mars%202007/021-DefiDiagnostic.pdf>
102. Smits HH, Everts B, Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Chronic Helminth Infections Protect Against Allergic Diseases by Active Regulatory Processes. *Curr Allergy Asthma Rep.* janv 2010;10(1):3-12.
103. Association d'information sur l'allergie et l'asthme. AIAA :: L'hypothèse hygiénique [Internet]. 2005 [cité 21 nov 2015]. Disponible sur: [http://www.aiaa.ca/fr/hygiene\\_hypothesis.htm](http://www.aiaa.ca/fr/hygiene_hypothesis.htm)
104. Laclotte C, Oussalah A, Rey P, Bensenane M, Pluvinage N, Chevaux J-B, et al. Helminthes et maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Gastroentérologie Clin Biol.* déc 2008;32(12):1064-74.

# Table des illustrations

## Photos :

|                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Photo 1 : Evolution d'une gangrène sous larvothérapie -----                                                                                                                      | 13 |
| Photo 2 : Myiase sous-cutanée provoquée par le ver de Calor ( <i>Cordylobia anthropophaga</i> )-                                                                                 | 14 |
| Photo 3 : Myiase oculaire provoquée par <i>Oestrus ovis</i> avec Larves d' <i>oestrus ovis</i> dans le cul<br>de sac conjonctival inférieur. Cliché Dr Jean-Michel Muratet ----- | 14 |
| Photo 4: Appareil buccal de type suceur d'un diptère -----                                                                                                                       | 17 |
| Photo 5 : Larve de diptère -----                                                                                                                                                 | 18 |
| Photo 6 : Point de pénétration de <i>Dermatobia hominis</i> dans la peau-----                                                                                                    | 19 |
| Photo 7 : Extraction de <i>Dermatobia hominis</i> à l'aide d'un extracteur de venin -----                                                                                        | 19 |
| Photo 8 : <i>Lucilia sericata</i> adulte femelle-----                                                                                                                            | 21 |
| Photo 9 : Grappe d'œufs de <i>Lucilia sericata</i> -----                                                                                                                         | 21 |
| Photo 10 : Larve de <i>Lucilia sericata</i> -----                                                                                                                                | 21 |
| Photo 11 : Pupes de <i>Lucilia sericata</i> -----                                                                                                                                | 21 |
| Photo 12 : Larve de <i>Lucilia Sericata</i> avec vue rapprochée des 2 extrémités -----                                                                                           | 22 |
| Photo 13 : Stérilisation des oeufs de <i>Lucilia sericata</i> -----                                                                                                              | 23 |
| Photo 14 : Gestion des conditions environnementales des oeufs au sein des couveuses-----                                                                                         | 23 |
| Photo 15 : Pot de larves libres -----                                                                                                                                            | 23 |
| Photo 16 : Sachets de larves -----                                                                                                                                               | 24 |
| Photo 17 : Larves libres sur plaie-----                                                                                                                                          | 24 |
| Photo 18 : Larves en sachet sur plaie -----                                                                                                                                      | 24 |
| Photo 19 : Crochets (bleu) de <i>Lucilia sericata</i> vus au microscope électronique -----                                                                                       | 25 |
| Photo 20 : Tête de <i>Lucilia sericata</i> vue au microscope électronique -----                                                                                                  | 26 |
| Photo 21 : Ulcère du pied avant traitement -----                                                                                                                                 | 27 |
| Photo 22 : Ulcère du pied 3 jours après larvothérapie-----                                                                                                                       | 27 |
| Photo 23 : Protection des contours de la plaie par pansement hydrocolloïde -----                                                                                                 | 31 |
| Photo 24 : Protection des contours de la plaie par pâte à l'eau -----                                                                                                            | 31 |
| Photo 25 : Plaie recouverte de larves libres et d'une compresse de gaze -----                                                                                                    | 32 |
| Photo 26 : Plaie recouverte de larves, compresse de gaze, l'ensemble maintenu par des bandes<br>-----                                                                            | 32 |
| Photo 27: Jambe du patient avant larvothérapie, présentant une escarre sur ulcère veineux --                                                                                     | 33 |
| Photo 28 : Jambe du patient après 3 semaines de larvothérapie -----                                                                                                              | 34 |
| Photo 29 : Jambe du patient 2 mois après larvothérapie -----                                                                                                                     | 35 |
| Photo 30 : Résorption d'un hématome par hirudothérapie -----                                                                                                                     | 43 |
| Photo 31: Pot à sangsues de 1850 -----                                                                                                                                           | 46 |
| Photo 32 : Anatomie d'une sangsue (genre <i>Hirudo</i> ) -----                                                                                                                   | 48 |
| Photo 33 : Sangsue adulte ( <i>Hirudo medicinalis</i> ) -----                                                                                                                    | 49 |
| Photo 34 : Ventouses de sangsue -----                                                                                                                                            | 50 |
| Photo 35 : Mâchoires de sangsue -----                                                                                                                                            | 50 |
| Photo 36 : Morsure de sangsue -----                                                                                                                                              | 50 |
| Photo 37 : Sangsue attachée à sa proie -----                                                                                                                                     | 51 |
| Photo 38 : Cocon de sangsue -----                                                                                                                                                | 53 |
| Photo 39 : Jeunes sangsues sortant du cocon -----                                                                                                                                | 53 |
| Photo 40 : Application d'une sangsue à l'aide d'un entonnoir -----                                                                                                               | 56 |
| Photo 41 : Oreille du patient lors de son admission à l'hôpital-----                                                                                                             | 65 |
| Photo 42 : Greffon présentant une congestion veineuse 48h après son implantation-----                                                                                            | 65 |

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Photo 43 : Traitement du greffon par hirudothérapie-----                                                                                    | 65 |
| Photo 44 : Oreille du patient 6 mois après la greffe -----                                                                                  | 65 |
| Photo 45 : Traitement de varices par hirudothérapie -----                                                                                   | 68 |
| Photo 46 : Traitement d'une ostéoarthrite du genou par hirudothérapie -----                                                                 | 69 |
| Photo 47 : Sangsues posées derrière l'oreille pour traiter une pathologie auriculaire -----                                                 | 70 |
| Photo 48 : Traitement de maux de tête par des sangsues placées à la base de la nuque-----                                                   | 70 |
| Photo 49 : Macroglossie avec intubation-----                                                                                                | 72 |
| Photo 50 : Hirudothérapie sur langue œdémateuse -----                                                                                       | 73 |
| Photo 51 : Langue après hirudothérapie -----                                                                                                | 73 |
| Photo 52 : Hirudothérapie au niveau d'une articulation chez le chien -----                                                                  | 76 |
| Photo 53 : Boîte d'Hirucrème telle qu'elle était commercialisée jusqu'en 2013 -----                                                         | 77 |
| Photo 54 : Boîte d'Hirucrem protect <sup>®</sup> telle qu'elle est commercialisée aujourd'hui -----                                         | 77 |
| Photo 55 : Lésion érythémateuse, oedémateuse et prurigineuse apparue sur la peau d'un patient après automédication par hirudothérapie ----- | 80 |

## **Figures :**

|                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Morphologie d'un diptère vu de dessus-----                                                                                                                                                                   | 17 |
| Figure 2 : Cycle de vie des Diptères-----                                                                                                                                                                               | 18 |
| Figure 3 : Schéma résumant les mécanismes d'action des larves de <i>Lucilia sericata</i> sur la cicatrisation des plaies-----                                                                                           | 30 |
| Figure 4 : Graphe représentant la surface de la plaie recouverte par du tissu nécrotique en fonction du temps, au cours de thérapie classique (ronds blancs) et larvothérapie (ronds noirs) ( $p < 0,05$ )-----         | 38 |
| Figure 5 : Graphe représentant le pourcentage de plaie recouverte par du tissu de granulation en fonction du temps, au cours de thérapie classique (ronds blancs) et de larvothérapie (ronds noirs) ( $p < 0,05$ )----- | 38 |
| Figure 6 : Thérapie au XVII <sup>e</sup> siècle : un docteur applique des sangsues sur une patiente -                                                                                                                   | 45 |
| Figure 7 : Tableau de Georges Walker représentant la pêche aux sangsues au XIX <sup>e</sup> siècle<br>-----                                                                                                             | 46 |
| Figure 8 : Extrémité antérieure d'une sangsue -----                                                                                                                                                                     | 48 |
| Figure 9 : Technique de déplacement d'une sangsue sur la terre -----                                                                                                                                                    | 50 |
| Figure 10 : Système digestif d'une sangsue -----                                                                                                                                                                        | 52 |
| Figure 11 : L'hémostase primaire -----                                                                                                                                                                                  | 58 |
| Figure 12 : Résultat de l'hémostase secondaire -----                                                                                                                                                                    | 58 |
| Figure 13 : Schéma représentant les zones d'application des sangsues en fonction de la pathologie traitée -----                                                                                                         | 67 |

## **Tableaux :**

|                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des patients inclus dans l'étude et de leurs plaies respectives -----                                                  | 36 |
| Tableau 2 : Résultats du suivi de différents marqueurs de guérison au cours de la thérapie conventionnelle vs larvothérapie (intervalle de confiance = 95%, $p < 0,05$ )----- | 37 |
| Tableau 3: Influence de différents facteurs suivis sur l'évolution des plaies (intervalle de confiance = 95%, $p < 0,05$ )-----                                               | 39 |
| Tableau 4: Tableau récapitulatif des substances salivaires de la sangsue et de leurs effets                                                                                   | 63 |
| Tableau 5 : Indications de l'hirudothérapie en médecine vétérinaire (58,72) -----                                                                                             | 74 |



Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : DANSOU Charlotte

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 30 05 2017 à 18 h. 15 Amphithéâtre ou salle : Amphi Curie  
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : DEXIANCHE

Prénom : Christino

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 07/03/2017

Signature: Dexianche

Avis du Président de Jury

Nom : ALIOUAT

Prénom : El Moukhtar

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 9/03/17

Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen  
[Signature]  
Doyen des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille  
UNIVERSITÉ DE LILLE 2

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2016/2017

**Nom : DANJOU**  
**Prénom : Charlotte**

**Titre de la thèse : UTILISATION DES PARASITES EN THERAPEUTIQUE**

**Mots-clés :**

Larvothérapie, hirudothérapie, parasitothérapie, larves, sangsues, plaies résistantes, ulcères, circulation veineuse, coagulation, inflammation, *Lucilia sericata*, *Hirudo medicinalis*

---

**Résumé :**

Dans cette thèse sont développées deux parasitothérapies : la larvothérapie et l'hirudothérapie.

La larvothérapie consiste à appliquer des larves de *Lucilia sericata* sur des plaies réfractaires aux autres formes de traitements afin de promouvoir leur cicatrisation. L'hirudothérapie a des applications très larges, en particulier dans les pathologies de la circulation veineuse et/ou dans les pathologies inflammatoires : varices, acouphènes, migraines, revascularisation de greffons.

Pour chacune sont passés en revue les parasites utilisés (espèces, anatomie, physiologie), les substances et mécanismes d'action responsables de leurs effets thérapeutiques, les pathologies pour lesquelles ils sont utilisés, de quelle manière ils sont utilisés et quelles sont leurs limites d'utilisation et effets indésirables éventuels.

---

**Membres du jury :**

**Président :** El Moukhtar ALIOUAT, Professeur de Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2

**Assesseur :** Christine DEMANCHE, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille 2

**Membres extérieurs :** Ariane GIBAUD, Docteur en Pharmacie, Landrecies  
Béatrice MONTAIGU, Pédicure-Podologue, Hautmont