

## CHRONIQUE HISTORIQUE

### La saignée en médecine : entre illusion et vertu thérapeutiques

MOTS-CLÉS : SAIGNÉE. INFLAMMATION. POLYGLOBULIE PRIMITIVE. DRÉPANOCYTOSE. PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE. HÉMOCHROMATOSE. MÉDECINE FACTUELLE. TRANSFUSION

### *The phlebotomy in medicine: between therapeutic illusion and virtue*

KEY-WORDS: PHLEBOTOMY. BLOODLETTING. INFLAMMATION. POLYCYTHEMIA VERA. SICKLE CELL DISEASE. PORPHYRIA CUTANEA TARDA. HAEMOCHROMATOSIS. EVIDENCE-BASED MEDICINE. TRANSFUSION

Pierre BRISSOT \*

**L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

## RÉSUMÉ

*La pratique de la saignée thérapeutique remonte à des temps très anciens mais sa légitimité médicale est due à Hippocrate et Galien. Basée sur la théorie des humeurs dont il fallait dériver les excès en cas d'inflammation, ce traitement a traversé les siècles pour atteindre son apogée au xvii<sup>e</sup>. La saignée était alors devenue la solution pour tout guérir et tout prévenir. Les sites de prélèvement veineux étaient multiples, la fréquence et le volume des soustractions souvent démesurés, à l'origine de complications parfois mortelles. De grandes voix médicales s'élevèrent alors pour s'opposer à ces dérives d'indications et de réalisations, dont celles de Pierre Louis et de Philippe Pinel. Un déclin rapide de la saignée s'amorça sans que cette approche thérapeutique ne disparaisse totalement. Elle demeure en effet aujourd'hui un moyen thérapeutique dans des affections telles que la polyglobulie primitive, la drépanocytose, la porphyrie cutanée tardive et surtout l'hémochromatose. Leçon d'humilité, cette histoire de la saignée thérapeutique est aussi une leçon d'espérance médicale puisque ce sont les excès mêmes de la saignée qui furent à la base de la médecine factuelle et, plus surprenant encore, de la médecine transfusionnelle...*

\* Faculté de médecine et Université de Rennes 1 — Unité Inserm 1241, Rennes.

Tirés à part : Professeur Pierre BRISSOT. Hépatologie. Faculté de médecine. 2, avenue du Pr. Léon Bernard 35000 Rennes.

Article reçu et accepté le 22 mai 2017

## SUMMARY

*The practice of therapeutic phlebotomy goes back to very ancient times but its medical legitimacy is due to Hippocrates and Galen. Based on the theory of the humors whose excesses had to be derived in case of inflammation, this treatment went through the centuries to reach its apogee in the 17th century. The bleeding then became the solution to all heal and prevent. The sites of venous sampling were multiple, the frequency and the volume of the subtractions often disproportionate, at the origin of complications sometimes fatal. Great medical voices arose to oppose these drifts, including those of Pierre Louis and Philippe Pinel. A rapid decline in bloodletting began, without disappearing completely. It remains, in fact, a therapeutic means today in diseases such as polycythemia vera, sickle cell disease, porphyria cutanea tarda, and especially hemochromatosis. A lesson in humility, this history of therapeutic phlebotomy is also a lesson in medical hope, since it was the very excesses of bleeding that formed the basis of evidence-based medicine and, even more surprising, of transfusion medicine...*

La pratique de la saignée thérapeutique remonte au fond des âges et a exercé un quasi-monopole jusqu'au xvii<sup>e</sup> siècle, époque de son apogée. Elle a ensuite très sensiblement décliné sans toutefois disparaître de l'arsenal thérapeutique actuel. Remonter l'histoire de la saignée c'est côtoyer les grandes périodes de la médecine française et c'est aussi retrouver une part de la vie quotidienne des Français à travers les siècles.

## LA GRANDE ILLUSION THÉRAPEUTIQUE ANCESTRALE

### Ses bases

Les fondements de la saignée reposent sur deux grandes notions.

### *Des bases lointaines*

Il est difficile de situer avec précision le tout début de la pratique de la saignée mais deux éléments factuels peuvent être pris en compte. C'est d'une part le contenu du papyrus d'Ebers, qui date du xvi<sup>e</sup> siècle av. J.-C. C'est d'autre part l'illustration picturale d'un vase grec datant du début du v<sup>e</sup> siècle av. J.-C et qui montre, de manière très explicite, un thérapeute en train de pratiquer une saignée (Musée du Louvre, Paris).

### *Des bases « sincères »*

Elles ont d'abord été « surnaturelles », trouvant leurs origines dans la mythologie et la métaphysique, bases qui étaient transmises par des devins, des mages ou des prêtres. Elles ont ensuite été « naturelles », tentant de se fonder sur l'observation

médicale ou « praxis ». Ces bases naturelles ont été définies et transmises par des médecins et deux grands noms ont marqué cette transmission : Hippocrate et Galien. La justification physiopathologique repose sur la théorie des humeurs. Quatre humeurs principales étaient retenues dont chacune avait un lien saisonnier privilégié : le printemps pour le sang, l'été pour la bile jaune, l'automne pour la bile noire et l'hiver pour le phlegme. On doit à Ambroise Paré d'avoir affiné la sémiologie de ces humeurs en précisant leur consistance, couleur et saveur respectives. Le concept originel fondamental était que la plupart des maladies étaient en rapport avec un processus inflammatoire, lequel était responsable d'un véritable barrage entraînant en amont une rétention, une congestion des humeurs. Celles-ci tentaient de s'évacuer par les sites excréteurs naturels tels que la bouche, le nez, le rectum et l'urètre. Ces voies d'évacuation devenaient insuffisantes en cas d'inflammation majeure, nécessitant de créer une dérivation réalisée au mieux par la saignée. Ces données hippocrato-galiéniques ont dominé la médecine pendant des siècles, traversant moyen-âge, pré-renaissance et renaissance.

### **Son apogée**

Elle se situe aux XVI<sup>e</sup> et surtout XVII<sup>e</sup> siècle et se marque par des dérives de deux types.

#### ***Dérives « indicationnelles »***

En cette époque le recours à la saignée est devenu généralisé. La saignée est censée tout traiter. C'est le tout curatif, encensé par des voix illustres telles celles du poète Joachim du Bellay (« Ô bonne, Ô sainte, Ô divine saignée », de Léonardo Botallo, médecin de Charles IX et de Henri III (« Seul vrai remède toutes les affections ») ou encore de Guy Patin, doyen de la faculté de médecine de Paris (« Point de remèdes au monde qui fassent tant de miracles »). Mais la saignée, c'est aussi le « tout préventif ». Ainsi, on recourt à la saignée « de précaution » dans toutes les couches de la société. Au sein de la noblesse, citons Richelieu, Louis XIII et Louis XIV. Le peuple est aussi concerné et il est rapporté que les ouvriers « qui ne pouvaient s'offrir le luxe de tomber malades » recouraient volontiers à la saignée préventive le dimanche... Quant au clergé, il était lui aussi impliqué dans ce tourbillon déplétif. La saignée était proposée dans les monastères trois à quatre fois par an et les moines semblaient ne pas se faire trop « prier » pour les accepter, d'autant — mais Dieu le leur pardonnait certainement- que le prélèvement sanguin permettait de bénéficier d'un repos de compensation et de repas améliorés...

#### ***Dérives « réalisationnelles »***

La saignée, que le médecin n'était pas autorisé par le clergé à effectuer, était réalisée par le barbier-chirurgien, qui recourait à des instruments dédiés, au premier rang desquels la lancette. Plusieurs dérives peuvent être identifiées dans la pratique des saignées. La première est la multiplicité des sites de prélèvements. Certes les veines du pli du coude étaient utilisées, mais aussi celles du pied, de l'oreille, du cuir chevelu

et bien d'autres encore puisque certains schémas synthétiques des voies veineuses utilisées indiquent 53 sites potentiels... La seconde dérive est représentée par la fréquence volontiers forcenée des saignées. Comme exemples, peuvent être cités les 47 prélèvements effectués en une année chez Louis XIII et surtout les 2000 saignées pratiquées à Louis XIV pendant sa vie... La troisième dérive consiste dans les modalités présidant au choix du moment de la saignée. Il existait en effet un ésotérisme temporel basé non seulement sur les saisons mais aussi sur les signes du zodiaque et sur les phases lunaires. Une quatrième dérive concerne la question de la latéralité du site de prélèvement. Depuis Hippocrate et Galien, le dogme était que la saignée devait être réalisée en controlatéral (pleurésie gauche signifiant ainsi prélèvement à droite). Quel ne fut pas l'émoi facultaire quand... Petrus Brissotus, professeur de philosophie et de médecine, conclut- après avoir retraduit les textes anciens — dans son livre « de Sanguinis missione in viscerum inflammationibus » (1622) que l'homolatéralité était en fait à retenir. D'abord vertement vilipendé par la Faculté pour une prise de position quasi hérétique, il fut, suite à des données cliniques probablement fortuitement favorables, encensé... mais là aussi de manière excessive.

### **Son déclin**

Les excès précédemment indiqués ne pouvaient que mal se terminer. Molière, grand analyste et visionnaire, fut certainement l'un des pionniers à les dénoncer. On sait combien il tourna en dérision dans le *Malade Imaginaire* (1673) les médecins Diafoirus père et fils qui ne pensaient que par la saignée. Les raisons de ce déclin peuvent... se décliner en trois grandes rubriques.

### ***Des considérations financières***

D'aucuns se sont interrogés sur le poids de l'argent dans l'extension de la pratique de la saignée. Autrement dit n'y avait-il pas un lien entre soif de sang et soif d'argent, entre soif de liquide sanguin et soif de... liquidités ? On cite ainsi le cas de ce grand préleveur de village qui, à raison d'une quinzaine de saignées journalières, se constituait annuellement une fortune appréciable. On ne peut aussi oublier la remarque perfide de Toinette dans le *Malade Imaginaire* (Acte 1, scène 5) déclarant à Argan que son médecin Purgon avait dû « tuer bien des gens pour s'être fait si riche » mais il convient de ne pas exagérer cette interférence financière qui ne concernait probablement qu'une minorité de thérapeutes.

### ***Des considérations scientifiques***

Ainsi les découvertes de William Harvey sur la circulation sanguine (1628) ont bouleversé la donne explicative, dénuée de réel fondement physiopathologique, qui jusque-là nourrissait la doctrine des saignées.

### ***Des considérations proprement médicales***

Elles furent essentielles. Les médecins ont commencé à s'émouvoir des effets secondaires de la saignée. Les complications pouvaient être modérées (hématomes, infections, blessures tendineuses voire artérielles) mais le risque de collapsus et d'évolution fatale est également nettement apparu. Deux personnages célèbres illustrent ce risque vital. Ainsi, l'épouse du roi Soleil, Marie-Thérèse d'Autriche, présenta apparemment, à l'âge de 45 ans, un abcès de la région axillaire. En l'absence d'incision mais avec la pratique de saignées, l'état général de la patiente s'aggrava rapidement. Si on ne peut écarter que le décès ait été avant tout en rapport avec une diffusion infectieuse systémique (septicémie), il est probable que les saignées aient contribué à l'issue fatale. Mais c'est surtout l'histoire dramatique du premier président des États-Unis, George Washington, qui vient démontrer la nuisance des saignées prescrites à l'extrême. Atteint, à l'âge de 67 ans, d'un syndrome d'allure grippale avec signes d'inflammation ou d'infection des voies aériennes supérieures, il subit près de 4 litres de soustraction en trois jours, soit la quasi-totalité de sa masse sanguine et mourut manifestement exsangue. Au vu de tant d'effets secondaires potentiellement graves, nombre de voix médicales finirent par s'élever. Certaines, relativement anonymes mais courageuses, telle celle du médecin de la Faculté de Montpellier, Pierre Boyer de Prébandier, qui écrivit dans son ouvrage, paru en 1759 et intitulé « Des Abus de la Saignée », cette phrase terrible : « *Détruire ceux (c'est-à-dire les partisans) de la fréquente saignée ne serait pas l'un des moindres services rendus à l'humanité* » (Fig. 1). Deux grands maîtres de la médecine française surent également se positionner, de manière courageusement éclairée, contre la saignée. Ainsi, Pierre-Charles Alexandre Louis (Fig. 2), membre de l'Institut, pionnier de la médecine factuelle et numérique, publia la première démonstration des nuisances de cette pratique médicale. Il s'opposait par là même de manière frontale à un autre grand maître de l'école médicale française qui jouissait à cette époque d'une aura remarquable tant en France qu'à l'étranger, François Broussais. Adeptes farouche de la déplétion sanguine, non pas par phlébotomie mais par hirudothérapie, il « consommait » annuellement plus de 100 000 sangsues dans son Service et c'est sous son égide que, dans les années 1830, la France importait annuellement plus de 40 millions de ces vers qui portaient ainsi bien leur autre nom, celui d'achètes...Il fut dit de Broussais qu'il avait fait couler plus de sang que Napoléon pendant toutes ses campagnes ! Une autre grande voix médicale mérite d'être citée, celle de Philippe Pinel. Grand psychiatre, il est notamment célèbre par la peinture qui le représente libérant les aliénés de *leurs fers* (Fig. 3). Il est moins connu pour avoir préservé les aliénés de *leur fer* ...en supprimant chez eux l'indication des saignées qui étaient jusque là considérées comme le seul traitement de la « folie ».

Toutes ces considérations finirent par calmer la frénésie évacuatrice, et la pratique des saignées décrût fortement et rapidement...sans toutefois totalement disparaître puisqu'aujourd'hui encore cet acte thérapeutique conserve de vraies indications. Ce sont ces indications que nous allons maintenant aborder.

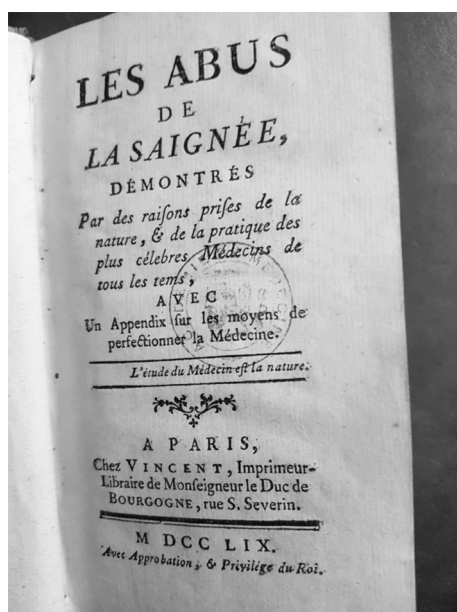


FIG. 1. — Ouvrage « Les Abus de la Saignée... » par Pierre Boyer de Brébandier (1759). Bibliothèque de l'Académie nationale de médecine.



FIG. 2. — Portrait de Pierre-Charles Alexandre Louis, pionnier de la médecine fondée sur la preuve. Académie nationale de médecine.



FIG. 3. — Philippe Pinel délivrant les aliénés de leurs fers à Bicêtre (1793). Tableau de Charles Louis Müller. Académie nationale de médecine.

## L'ESPACE THÉRAPEUTIQUE VERTUEUX RÉSIDUEL DE LA SAIGNÉE

Le champ des indications restantes peut être envisagé en deux temps.

### Les indications semi-récentes

Devenues obsolètes, elles ont cependant correspondu, en une proche période, à une réalité de l'exercice médical. Ainsi, au cours de l'anasarque du nouveau-né, la saignée a pu s'avérer efficace (communication du Pr Georges David, Académie nationale de médecine, qui en fut le pionnier). Surtout, nombre de médecins aujourd'hui conservent le souvenir, lors de leurs gardes, de l'efficacité spectaculaire sur la condition respiratoire des patients de la soustraction sanguine au cours de l'œdème aigu du poumon.

### Les indications toujours d'actualité

Elles sont au nombre de quatre, se partageant les domaines de l'hématologie et de la génétique métabolique.

En hématologie, la saignée demeure un atout thérapeutique dans la polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez. De même, au cours de la drépanocytose, les

saignées, qui doivent bien sûr être conduites avec discernement dans un contexte d'anémie chronique, ont montré leur efficacité pour diminuer la gravité et la fréquence des crises vaso-occlusives, parfois dramatiques, liées à l'effet obstructif vasculaire des hématies falciformes.

Dans le domaine génétique métabolique, la porphyrie cutanée tardive reste une grande indication des saignées. En effet, la symptomatologie dermatologique (bulles des parties découvertes, fragilité cutanée) est remarquablement améliorée par les saignées d'induction et prévenue par les saignées d'entretien. Mais ce sont bien sûr les hémochromatoses génétiques qui demeurent l'archétype des affections traitables par les saignées. Ce champ génétique inclut avant tout la forme la plus fréquente, l'hémochromatose liée au gène *HFE* (hémochromatose de type 1). Mais plusieurs autres formes, beaucoup plus rares, dites non liées au gène *HFE*, sont concernées. Il s'agit des hémochromatoses dites juvéniles (hémochromatoses de types 2A et 2B) par mutations respectivement des gènes de l'hémojuvéline (*HJV* ou *HFE2*) et de l'hepcidine (*HAMP*), ou l'hémochromatose par mutations du gène du récepteur de la transferrine 2 (*TFR2*) (hémochromatose de type 3). Au cours de ces différentes formes d'hémochromatoses (1, 2 et 3), c'est une baisse de la production hépatique de l'hormone du fer, l'hepcidine, qui est à l'origine de la surcharge en fer sanguine puis viscérale (essentiellement les parenchymes hépatique, pancréatique, hypophysaire et cardiaque). Une autre forme d'hémochromatose (hémochromatose 4) correspond à de rares mutations du gène de la ferroportine (*SLC40A1*) qui sont responsables d'une résistance cellulaire à l'hepcidine (la ferroportine ne jouant plus son rôle de « récepteur » de l'hepcidine circulante). Ce caractère réfractaire à l'hepcidine a les mêmes conséquences qu'un déficit quantitatif en hepcidine. L'efficacité et la tolérance des saignées, conduites, en cas de surcharge massive, pendant de nombreux mois sur un rythme hebdomadaire et avec des volumes conséquents (400 à 500 mL à chaque soustraction), sont dans toutes ces affections remarquables (la réserve principale en termes d'efficacité concernant la fréquente non réponse des symptômes articulaires). L'explication de ces excellents résultats d'ensemble réside probablement dans la performance fonctionnelle de la ferroportine, dont la grande propriété — à côté du rôle de récepteur de l'hepcidine précédemment évoqué — est d'être la seule protéine connue à ce jour pour assurer l'export du fer cellulaire dans le plasma. On peut ainsi remarquer que la baisse de l'hepcidine dans l'hémochromatose présente deux conséquences relativement opposées pour le malade : pour une part elle est la source même de la surcharge en fer en favorisant l'entrée du fer dans le plasma à partir des entérocytes (hyperabsorption digestive du fer) et des macrophages spléniques (hyperlibération du fer splénique provenant de l'érythrophagocytose) ; pour une autre part, elle permettrait, après la saignée, un recyclage très efficace du fer de la cellule dans le courant sanguin pour un adressage à la moelle osseuse afin de contribuer à y fabriquer de nouveaux érythrocytes de remplacement. Il est toutefois une forme particulière d'hémochromatose pour laquelle les saignées peuvent être problématiques. Il s'agit de la classique « maladie de la ferroportine ». Dans cette affection, les mutations de la ferroportine (*SLC40A1*) affectent la



propriété d'export cellulaire du fer, rendant compte d'une surcharge en fer par rétention de fer intracellulaire (surtout macrophagique) et non, comme dans les autres formes d'hémochromatoses, par hyperentrée de fer dans les cellules parenchymateuses. Cette donnée physiopathologique explique le risque de tolérance hématologique médiocre des saignées (risque d'anémie), la capacité de recyclage du fer en post-saignée étant réduite par le type d'atteinte fonctionnelle de la ferroportine (bridant la sortie du fer cellulaire). Une baisse du rythme et du volume des saignées permet cependant habituellement de mener à bien la déplétion viscérale en fer. Bien que pour nombre de formes d'hémochromatoses (types 1, 2 et 3) la manipulation thérapeutique de l'hepcidine représente une grande voie d'avenir, les saignées dans le traitement de l'hémochromatose ont sans doute encore de beaux jours, ou plutôt de belles années, devant elles.

## CONCLUSIONS

Cette histoire de la saignée, dont la richesse n'a été ici que partiellement abordée, permet de retenir une note teintée d'ironie ainsi que trois leçons. La note est liée à la nature même des indications restantes de la saignée. En effet, qu'il s'agisse de la maladie de Vaquez, de la drépanocytose, de la porphyrie cutanée tardive ou de l'hémochromatose, il s'agit d'éliminer respectivement un excès de globules rouges normaux, de globules rouges anormaux, de porphyrines et de fer, ce qui représente pour la théorie humorale un clin d'œil appuyé quant à notre exercice médical d'aujourd'hui. Quant aux leçons, elles pourraient être les suivantes : i) une certaine leçon d'humanité. En effet, qu'ils aient été défenseurs ou pourfendeurs de cette pratique médicale, il est frappant de voir combien les thérapeutes ont été animés par une passion qui trouvait sa justification dans la conviction très forte qu'ils rendaient service à leurs patients. Un positionnement au plus près de l'essence même de l'éthique médicale... ; ii) une évidente leçon d'humilité, cette histoire démontrant, s'il en était besoin, que l'intime conviction ne peut se substituer à la preuve ; iii) une double leçon d'espérance médicale. La première est que le traitement par saignées aura été le premier incitateur à la mise en œuvre d'une médecine fondée sur la preuve, bref à contribuer à « *evidence-based medicine* ». La deuxième leçon est non moins importante et surprenante. Reportons-nous trois siècles et demi en arrière. Nous sommes le 15 juin 1667 et le médecin du roi Soleil, Jean-Baptiste Denis, est fort préoccupé par l'évolution d'un jeune homme de 15 ans, posant le problème d'un état fébrile, et qu'il voit dépérir alors que 20 saignées ont été effectuées. Il a alors l'idée lumineuse de lui transfuser du sang d'agneau, procédure qui s'avéra des plus efficaces. Ce n'est pas là le moindre des paradoxes de cette histoire de la médecine que ce soient en définitive les excès de la saignée qui aient été à l'origine d'une autre aventure, tout aussi tourmentée mais qui devait s'avérer si bénéfique pour la santé humaine, celle de la transfusion sanguine...

Remerciements : L'auteur remercie les bibliothécaires de l'Académie nationale de médecine pour leur aide précieuse ainsi que l'association AFeMERS pour son soutien.

## RÉFÉRENCES

- [1] Brissot P. Hémochromatoses : un monde en pleine mutation. *Bull Acad Natle Med.* 2016; 200:309-25.
- [2] Chemla D, Abastado P. Pierre-Charles-Alexandre Louis : un pionnier de la médecine fondée sur les preuves. *La Lettre du Cardiologue.* 2012;451:29-32.
- [3] François G. Histoire de la saignée. Association des Amis du Patrimoine Médical de Marseille (AAPMM). [En ligne] Disponible sur : <<http://patrimoinemedical.univmed.fr>> (consulté le 29/05/2017)
- [4] Héritier J. La sève de l'homme. De l'âge d'or de la saignée aux débuts de l'hématologie. Paris: Editions Denoël, 1987.
- [5] Kim KH, Oh KY. Clinical applications of therapeutic phlebotomy. *J Blood Med.* 2016; 7:139-44.