

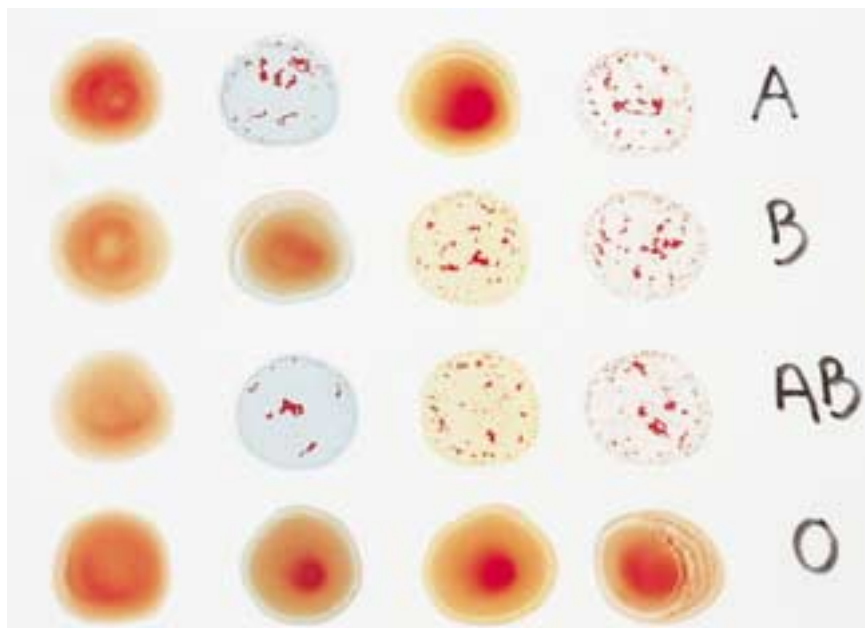
gène nommé *Rh* : ce type de sang est alors *Rh+*. Quand l'antigène *Rh* est absent, le sang est de type *Rh-*. Le sang *Rh+* ne peut être donné qu'à des patients *Rh+* ; en revanche, le sang *Rh-* peut être donné aussi bien à des personnes *Rh+* que *Rh-*.

En France, plus de cinq millions d'unités de sang sont transfusées chaque année. Le risque de décès par suite d'une transfusion sanguine est d'environ un pour 100 000, deux fois inférieur au risque de décès après un accident de voiture et dix fois inférieur au risque de décès par suite d'une grippe (dans le risque de décès des suites d'une transfusion, on inclut l'éventualité d'erreurs de groupe sanguin ou d'infections d'origine virales ou bactériennes). Toutefois les médecins et les services de santé, qui craignent la propagation d'épidémies, telle celle du SIDA, ou, plus généralement, des contaminations par des virus présents dans le sang (les virus des hépatites B ou C, par exemple), préféreraient utiliser des produits dont l'innocuité serait assurée.

L'artificiel et le synthétique

Pour être un substitut du sang, un produit doit remplir des conditions draconiennes : il ne doit pas être toxique ; il ne doit pas transmettre de maladie ; il ne doit pas provoquer de réaction immunitaire ; il doit être facilement transportable ; il doit être compatible avec tous les groupes sanguins ; il doit rester dans la circulation sanguine jusqu'à ce que l'organisme soit en mesure de reconstituer son propre sang ; il doit ensuite être éliminé sans effets secondaires. Des conditions secondaires s'ajoutent : notamment le sang artificiel doit pouvoir se stocker (conservé à 4 °C, le sang ne reste frais que pendant 42 jours), et il doit remplir plusieurs des fonctions du sang.

Les substituts sanguins qui sont déjà commercialisés, comme ceux qui le seront bientôt, ambitionnent de satisfaire toutes ces exigences sauf la dernière ; ils ne reproduisent toutefois que la fonction la plus fondamentale du sang, le transport de l'oxygène (ils diffèrent de ce qu'on nomme des diluants – telles les solutions salines, le plasma ou les solutions de dextrose – dont la seule fonction est seulement d'accroître le volume de sang dans l'organisme).



3. LE GROUPE SANGUIN est défini par la présence ou l'absence d'antigènes (*A*, *B* et *Rh*) à la surface des globules rouges. Le sang est du groupe *A* quand il contient l'antigène *A* ; il est du groupe *B* quand il contient l'antigène *B* ; le sang du groupe *AB* contient les deux, antigènes *A* et *B* ; le sang du groupe *O* ne contient aucun de ces deux antigènes. D'autre part, le sang est dit *Rh+* s'il contient l'antigène *Rh* ; il est de type *Rh-* dans le cas contraire. Le sang transfusé à un malade ne doit contenir aucun antigène que le système immunitaire du receveur reconnaîtrait comme étranger, ce qui conduirait à une destruction du sang et à la mort du receveur (zones irrégulièrement colorées). Ici les colonnes correspondent aux receveurs *AB*, *B*, *A*, *O*, et les lignes aux donneurs.

Ces dernières années, les biochimistes ont principalement étudié deux types de sang artificiel : les substances chimiques et l'hémoglobine.

Les partisans de la voie chimique, d'une part, se sont intéressés aux composés transporteurs d'oxygène de la famille des fluorocarbures, cousins du Téflon. Les partisans de l'utilisation de l'hémoglobine, d'autre part, affirment que l'aptitude du sang à capter et à transporter des gaz ne peut être reproduite que par l'élément qui en est directement responsable. D'autres recherches en cours n'ont pas encore conduit à des produits au stade des essais cliniques : elles visent à faire produire de l'hémoglobine par des animaux transgéniques, à modifier la surface des globules rouges pour les transformer en ceux d'un donneur universel, à lyophiliser des globules rouges ou à encapsuler l'hémoglobine dans des néo-hématies, c'est-à-dire des sphères de molécules de matière grasse.

Les fluorocarbures sont des molécules composées d'atomes de carbone, d'hydrogène et de fluor. Ils forment des liquides qui dissolvent des quantités importantes de gaz tels que l'oxygène et le dioxyde de carbone. Leur intérêt a été démontré en 1960, lorsque

Leland Clark, de l'Université de l'Alabama, montra qu'une souris immergée dans un fluorocarbure liquide respirait presque normalement. Plus récemment, le film *Abyss* a montré l'un des personnages qui survivait à une plongée dans les profondeurs océaniques en «respirant» un liquide qui dissolvait de l'oxygène. Comme les fluorocarbures sont chimiquement inertes et ne se dissolvent pas dans le plasma, ils ne sont pas toxiques, mais on doit les «émulsionner» en particules que l'on peut ensuite disperser dans le sang.

Contrairement à l'hémoglobine – qui capte et libère l'oxygène de façon active –, les fluorocarbures assurent des transferts passifs de gaz : l'oxygène passe directement des poumons aux fluorocarbures en suspension dans le plasma, sans transiter par les globules rouges ; ensuite, les fluorocarbures se répartissent dans tout l'organisme, échangeant progressivement l'oxygène qu'ils ont dissous contre du dioxyde de carbone.

Les fluorocarbures dissolvent une quantité d'oxygène directement proportionnelle à la quantité d'oxygène inspirée : si l'on fait respirer à un malade un mélange gazeux où la pression d'oxygène est supérieure à celle

de l'air ambiant, l'organisme est mieux oxygéné. Par ailleurs, le transport des gaz par les fluorocarbures est rapide, car la diffusion n'est pas gênée par la membrane des globules rouges (les molécules d'hémoglobine, pour leur part, ne véhiculent que quatre molécules d'oxygène à la fois – quelle que soit la quantité d'oxygène disponible – et le gaz doit traverser la membrane des cellules sanguines avant de passer dans le sang).

Les fluorocarbures quittent le sang par le système réticulo-endothélial, qui stocke les gouttelettes dans la rate et dans le foie, d'où elles sont ensuite éliminées. Cette évacuation se fait quatre à douze heures après l'injection des fluorocarbures dans l'organisme, mais on ignore les effets à long terme de la rétention de fluorocarbures.

Lorsque les fluorocarbures furent utilisés pour la première fois comme substituts du sang chez des souris, dans les années 1960, ils présentaient un inconvénient majeur : mal éliminés par l'organisme, ils s'accumulaient dans les tissus. Toutefois, dans les années 1980, un nouveau type de fluorocarbures fut introduit et testé cliniquement. L'utilisation de ce produit, le *Fluosol-DA* (fabriqué par la Société *Croix verte*, à Osaka, au Japon),

fut agréée pour quelques patients sélectionnés, notamment pour des personnes qui refusaient les transfusions sanguines pour des motifs religieux. En raison de la faible stabilité du produit, de ses effets secondaires et de sa faible efficacité, ce produit fut peu utilisé.

Quelques sociétés testent aujourd'hui une autre gamme de substituts du sang à base de fluorocarbures. L'*Oxygent* de la Société pharmaceutique *Alliance*, par exemple, est stable pendant deux ans quand il est conservé au froid. D'autres fluorocarbures plus récents fournissent jusqu'à quatre fois plus d'oxygène que leurs prédécesseurs, mais l'accroissement de la capacité de transport d'oxygène par le sang conduit parfois à une accumulation excessive d'oxygène dans les tissus. Des études cliniques de ces substituts à base de fluorocarbures sont en cours ; les biochimistes cherchent à réduire leurs effets secondaires.

Du côté de l'hémoglobine

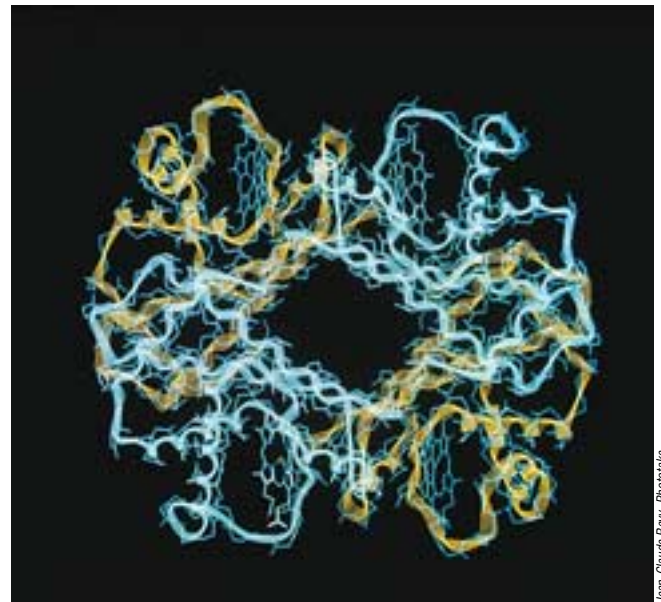
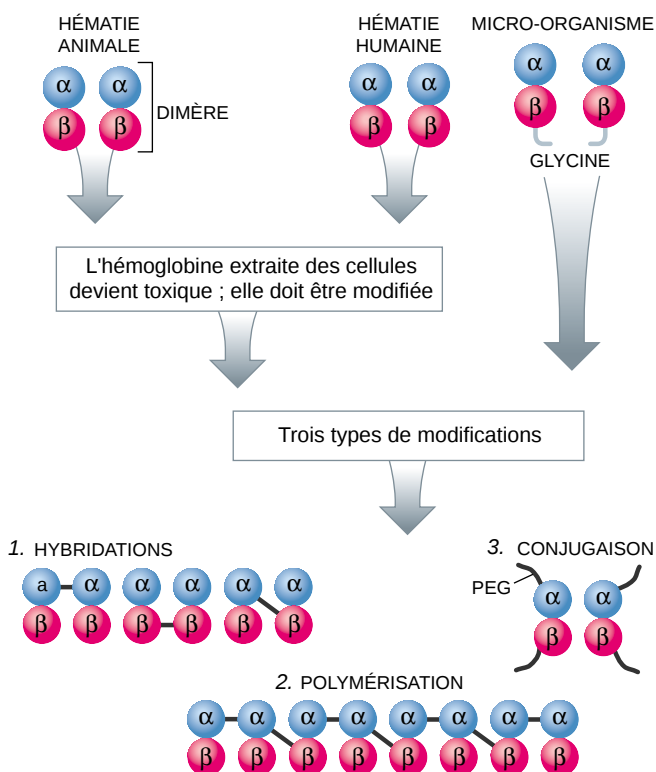
L'autre voie, la production d'hémoglobine, a été beaucoup plus étudiée. L'administration d'hémoglobine en solution dans l'eau a été testée pour la première fois, en 1868, sur des chiens, mais les animaux tombèrent malades :

leurs reins furent gravement endommagés, et leur sang perdit une partie de ses capacités de transport. Les analyses montrèrent que, lorsque l'hémoglobine des chiens était libre, c'est-à-dire dissoute dans le sang au lieu d'être intégrée à des globules rouges, elle devenait instable, se fractionnait en dimères, pénétrait dans les reins, qu'elle endommageait ; elle était éliminée en quelques heures seulement, parce que les sous-unités étaient trop petites pour être retenues par les reins.

L'hémoglobine humaine a le même inconvénient. En outre, elle n'est active que si elle est liée à un composé nommé 2,3 diphosphoglycérate (2,3-DPG en abrégé), qui n'est présent que dans les globules rouges. En l'absence de 2,3-DPG, l'hémoglobine se charge en oxygène dans les poumons, mais elle ne le libère pas dans l'organisme. En outre, sans 2,3-DPG et d'autres éléments des globules rouges, l'hémoglobine humaine subit une «auto-oxydation» : ses atomes de fer changent d'état d'ionisation et perdent définitivement leur faculté de fixer des molécules de gaz.

En 1969, des biochimistes réussirent à rendre la transformation réversible en modifiant chimiquement l'hémoglobine dissoute dans l'eau.

SOURCES D'HÉMOGLOBINE



4. LES SUBSTITUTS DU SANG à base d'hémoglobine sont de trois types. L'hémoglobine (ci-dessus, un modèle informatique de la molécule) obtenue lors de dons de sang, lors de prélèvements à des animaux ou à partir d'organismes génétiquement modifiés est toxique lorsqu'elle n'est pas enfermée dans un globule rouge. Pour éviter sa toxicité, les biochimistes modifient la molécule en liant chimiquement des dimères (1), en polymérisant ceux-ci (2), ou en associant les dimères à du polyéthylène glycol (3).