

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

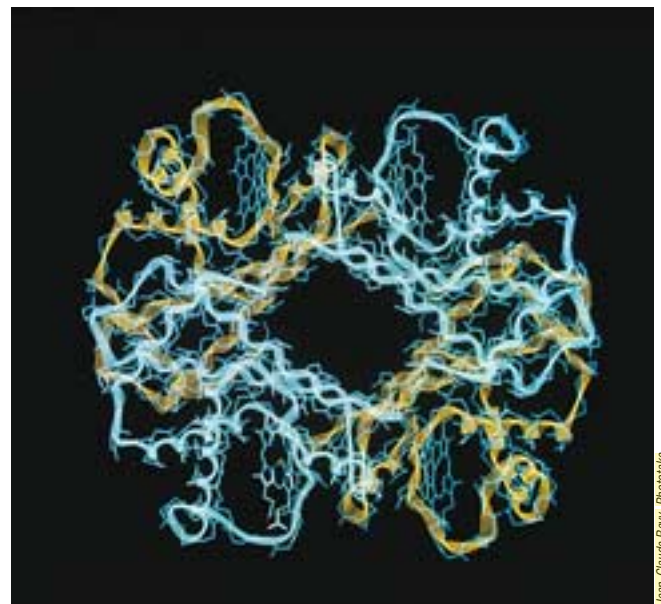
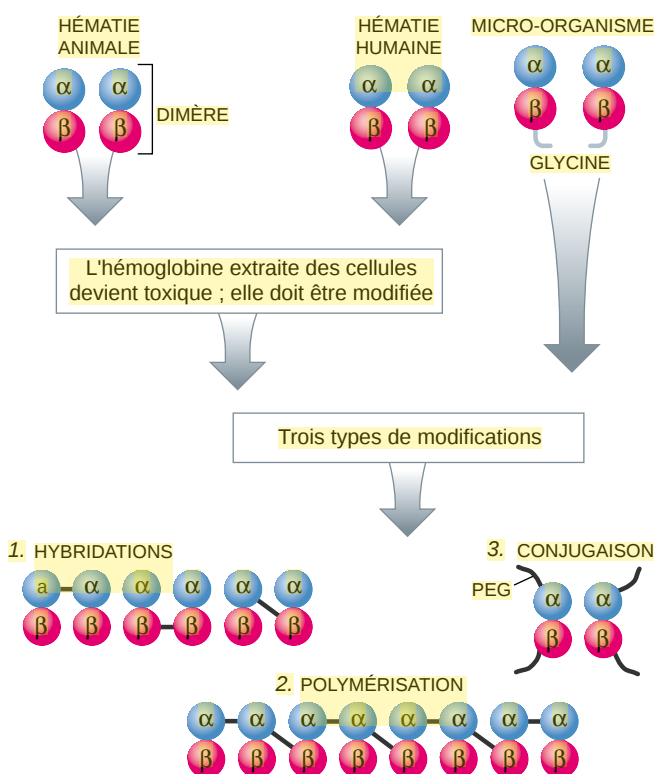
L'autre voie, la production d'hémoglobine, a été beaucoup plus étudiée. L'administration d'hémoglobine en solution dans l'eau a été testée pour la première fois, en 1868, sur des chiens, mais les animaux tombèrent malades :

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



Jean-Claude Ravy, Photostake

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).

On a ensuite trouvé que plusieurs types de modifications étaient efficaces : liaisons chimiques entre des chaînes alpha, entre des chaînes bêta, ou entre des chaînes alpha et bêta ; liaison de plusieurs molécules d'hémoglobine ; ou encore, association de l'hémoglobine à une grosse molécule nommée polyéthylène glycol. Ces modifications, qui augmentent généralement la taille des molécules d'hémoglobine, évitent les atteintes rénales et l'évacuation trop rapide de la molécule.

Aujourd'hui, cinq produits à base d'hémoglobine sont testés aux États-Unis. Plusieurs d'entre eux sont fabriqués à partir de sang trop ancien pour être utilisé. Le *PolyHème*, fabriqué par les Laboratoires *Northfield*, est composé d'hémoglobine humaine polymérisée, que l'on teste dans les cas de transfusion opératoire. Ce produit est préparé par pyridoxylation, une opération qui déforme la molécule, augmentant

sa capacité de transport de l'oxygène, puis qui augmente sa taille, par polymérisation. L'*HemAssist* de la Société *Baxter International* est également préparé à partir de sang humain périmé ; cette forme d'hémoglobine, composée de plusieurs chaînes liées, est en cours d'essai en chirurgie cardiaque, ainsi que chez des personnes ayant subi un choc hémorragique ou traumatique.

D'autres produits résultent d'approches différentes. La Société *Somatogen* fabrique l'*Optro* à partir de sous-unités d'hémoglobine humaine liées, qu'elle fait produire par la bactérie *Escherichia coli*. La Société *Bio-pure* fabrique l'*Hemopure* à partir d'hémoglobine polymérisée provenant de sang de bovins. Ce substitut est à l'étude dans les cas de traumatismes, d'interventions chirurgicales et d'anémie falciforme.

Pour nos travaux, nous utilisons également l'hémoglobine bovine, qui est peu coûteuse, disponible en quantité et qui, contrairement à l'hémoglobine humaine, ne nécessite pas de 2,3-DPG pour libérer de l'oxygène. En associant cette hémoglobine bovine à du polyéthylène glycol, nous avons obtenu une molécule stable et plus grosse que l'hémoglobine pure.

L'évaluation de l'hémoglobine couplée au polyéthylène glycol est testée



Synthetic Blood International, Inc.

5. CETTE SOURIS respire dans un récipient plein d'un fluorocarbure : les composés de ce type dissolvent de grandes quantités d'oxygène. Ce sont des substituts du sang que les biochimistes cherchent aujourd'hui à améliorer.

chez des personnes souffrant de tumeurs solides. En administrant l'hémoglobine couplée au polyéthylène glycol, des médecins sont parvenus à oxygéner les tumeurs et à les rendre sensibles à la radiothérapie. La molécule est également utilisée dans le traitement des infarctus et des accidents vasculaires cérébraux : comme la molécule est plus petite qu'un globule rouge, elle circule même dans des vaisseaux sanguins obstrués et apporte ainsi de l'oxygène à des cellules qui en sont privées.

Sécurité et substituts

Malgré les progrès, les recherches se poursuivent, car aucun substitut parfait n'a été trouvé. En raison de la grande quantité de substitut qui doit être administrée lors des transfusions, les biochimistes doivent tenir compte d'effets secondaires qui ne se manifestent pas lors d'administration de petites doses. Alors qu'on administre seulement quelques milligrammes des divers médicaments, les substituts du sang doivent être fournis en quantités de l'ordre de 50 à 100 grammes.

On ignore les effets secondaires de ces composés. Tous ceux qui sont en cours de test se sont révélés toxiques à court terme, provoquant des hypertensions, des atteintes rénales, des tachycardies, des douleurs gastro-intestinales. Comme la plupart des substituts sanguins seront administrés quand la vie du malade est en jeu, les chercheurs doivent démontrer que les bénéfices immédiats sont supérieurs aux risques.

Chaque type de substitut sanguin a ses inconvénients : les fluorocarbures sont mal éliminés, toxiques, trop instables dans le sang, et ils assurent une oxygénation excessive. Les substituts sanguins fabriqués à partir de sang humain périmé sont en quantité insuffisante. Pour les fabriquer par génie génétique, on devra trouver des procédés de fabrication en masse.

Enfin, les substituts d'origine bovine ne doivent pas transmettre de maladies comme l'encéphalopathie spongiforme bovine ou d'autres maladies non encore identifiées. Les fabricants éviteront naturellement d'utiliser le sang provenant de vaches qui ont été nourries avec les produits d'origine animale responsables de l'épidémie récente, mais ils doivent aussi s'assurer qu'aucun autre agent pathogène n'est présent.

Les substituts qui sont en cours d'essais cliniques seront commercialisés dès qu'ils en auront reçu l'autorisation, mais seront-ils acceptés par le public ? Quel prix acceptera-t-il de payer pour ces produits ? D'autre part, en raison du coût élevé de leur mise au point, ces produits seront sans aucun doute deux à cinq fois plus coûteux que le sang. Les systèmes de soins accepteront-ils ce coût ?

Mary NUCCI et Abraham ABUCHOWSKI travaillent pour la Société *New Paradigm Consulting*.

T.M.S. CHENG, *Blood Substitutes*, Marcel Dekker, 1989.

R.M. WINSLOW, *Blood Substitutes : Physiological Basis of Efficacy*, Springer-Verlag, 1995.

Blood Substitutes : New Challenges, sous la direction de R.M. Winslow, K.D. Vandegriff et M. Intaglietta, Birkhäuser, 1996.