

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



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, Birkhauser, 1996.

Le climat dans les glaces

RICHARD ALLEY • MICHAEL BENDER

La glace du Groenland, accumulée depuis des dizaines de milliers d'années, révèle le climat du passé.

Comment le climat de la planète changera-t-il dans les prochains siècles? L'Europe se réchauffera-t-elle comme il y a 1 000 ans, lorsque les Vikings s'établissaient au Groenland et que l'on cultivait la vigne dans les îles Britanniques? Le Sahara redeviendra-t-il plus humide, comme il y a 10 000 ans, ou se désertifiera-t-il davantage sous l'effet de la sécheresse? Alors que les peuples et les gouvernements s'inquiètent des conséquences de l'émission artificielle de gaz à effet de serre sur le réchauffement de la planète, nous avons plus que jamais besoin de comprendre les mécanismes naturels qui règlent les évolutions climatiques.

Pour prévoir l'avenir, les climatologues se tournent vers le passé. Les études géomorphologiques, puis, plus récemment, les prélèvements de sédiments marins avaient montré que le climat terrestre suit des cycles longs où alternent les périodes glaciaires, froides, et interglaciaires, chaudes. L'analyse des carottes de glace de plusieurs kilomètres de longueur, prélevées au Groenland, en Antarctique et ailleurs, précise les conditions qui régnaient à chaque époque : l'eau gelée depuis des dizaines de milliers d'années a piégé des impuretés, des gaz et des poussières qui sont des témoins du passé.

Les carottes de glace du Groenland ont révélé que des variations climatiques rapides (sur quelques centaines à quelques milliers d'années) et de grande amplitude se sont superposées à ces cycles. Au cours des échanges de chaleur entre les hémisphères Nord et Sud par l'océan Atlantique, les événements se sont produits en opposition de phase dans les deux hémisphères : le Groenland se réchauffait pendant que l'Antarctique refroidissait, et réciproquement.



1. LA CALOTTE GLACIAIRE, au centre du Groenland, résulte de l'accumulation de la neige depuis plus de 100 000 ans. Les climatologues extraient des informations sur les climats du passé en prélevant des carottes de glace de plusieurs kilomètres de longueur.

Des cycles astronomiques

Les grandes variations climatiques du passé ont des causes astronomiques. Pendant les années 1920 et 1930, l'astronome serbe Milutin Milankovitch a étudié comment l'attraction gravitationnelle des autres planètes modifie cycliquement l'orbite de la Terre. Comme la répartition et l'intensité du rayonnement solaire qui parvient à la surface de la Terre sont modifiées, le climat terrestre est perturbé. Selon Milankovitch, trois paramètres de l'orbite sont déterminants : l'inclinaison de l'axe de rotation de la Terre sur le plan de son orbite, la précession de cet axe (sa rotation autour de sa position moyenne) et l'excentricité de l'orbite autour du Soleil (c'est une ellipse plus ou moins allongée). Les variations de ces trois paramètres entraînent des oscillations, lentes mais perceptibles, des climats, avec des périodes respectives d'environ 40 000, 20 000 et 100 000 ans.

La théorie de Milankovitch fut contestée parce qu'elle ne s'appuyait pas sur des résultats précis d'observations. Puis l'étude des carottes sédimentaires prélevées au fond des océans, initiée par Cesare Emiliani,

en 1955, confirma que les derniers millions d'années ont été marqués par une succession de réchauffements et de refroidissements, au cours de laquelle les glaciers ont avancé ou reculé sur de vastes étendues, au rythme prédit par Milankovitch. Depuis au moins un demi-million d'années, le cycle climatique fondamental, d'un maximum glaciaire au suivant, est d'environ 100 000 ans ; des oscillations plus courtes, de 20 000 à 40 000 ans, s'y superposent.

Plus récemment, nous avons accédé à des enregistrements plus précis des climats du passé, contenus dans les grandes calottes glaciaires du Groenland et de l'Antarctique : par des forages, on a récupéré des carottes de glace dans des sites où la neige s'est accumulée, pendant des dizaines de milliers d'années, sur plusieurs kilomètres d'épaisseur et où, tassée sous son propre poids, elle a formé de la glace.

La première étape dans l'étude des carottes de glace ainsi obtenues est la datation de la glace aux différentes profondeurs : c'est seulement ainsi que l'on obtient, ultérieurement, une histoire du climat. Heureusement, dans les régions où il neige fréquemment, la glace forme des couches annuelles, que l'on compte comme les cernes de croissance annuels des arbres. Cette stratification est souvent perceptible à l'œil nu, parce que les cristaux de neige sont plus gros l'été que l'hiver. La glace est aussi généralement plus acide l'été (sans que l'on en connaisse la raison précise). En outre, la concentration en particules de poussière, mesurée par un laser, augmente généralement au printemps, car le vent souffle plus fort pendant cette saison.

En utilisant ces méthodes et d'autres, l'un d'entre nous (R. Alley) a établi, pour

une carotte prélevée au Groenland, une chronologie qui s'accorde avec plusieurs mesures indépendantes. En analysant la composition des cendres trouvées dans certaines couches de glace, par exemple, on a identifié les volcans d'où proviennent les cendres, et l'on a comparé les chronologies des glaces aux dates d'éruption : sur plusieurs siècles, on retrouve les mêmes dates par comptage des couches annuelles de glace. Pour les 11 500 dernières années, l'actuelle période chaude interglaciaire, le comptage des couches donne des dates précises à un pour cent près. Bien que la précision soit un peu moins bonne pour la glace plus ancienne des époques plus froides, elle vaut celle d'autres techniques de datation jusqu'à 50 000 ans au moins.

Les déformations de la glace

Au-delà de 100 000 ans, les couches annuelles restent visibles, mais elles sont souvent déformées : les glaciers et les calottes glaciaires s'étalent et s'amincissent sous leur propre poids. Ce mouvement se poursuivant sur des dizaines de milliers d'années, les couches de glace situées près du socle rocheux s'amincissent jusqu'à disparaître et sont plissées par les déplacements du glacier sur le sol. Ainsi, dans les carottes obtenues par l'équipe américaine au Groenland, les couches annuelles étaient successivement, de haut en bas, horizontales, ondulées, marquées d'un pli en forme de Z et, enfin, pour celles de plus de 110 000 ans, inclinées à des angles de plus de 20 degrés. Les carottes prélevées à proximité par les chercheurs européens ont révélé des formes tout aussi complexes, mais différentes.

Ces déformations empêchent le comptage continu des couches annuelles au-delà d'une certaine profondeur et compliquent leur datation. Ainsi, les climatologues qui étudiaient les carottes prélevées par le forage européen avaient annoncé que, lors de la précédente période interglaciaire, l'Éémien, qui s'est terminé il y a environ 120 000 ans, le climat terrestre avait connu des oscillations fréquentes et rapides : c'était très surprenant, car on pensait que les périodes interglaciaires étaient plutôt stables. La comparaison avec les résultats issus du forage américain a rassuré les climatologues : tandis que les deux séries

Steve Starr. SABA

Des tranches de temps

Les carottes de glace obtenues par forage au Groenland ou en Antarctique sont analysées par plusieurs méthodes.



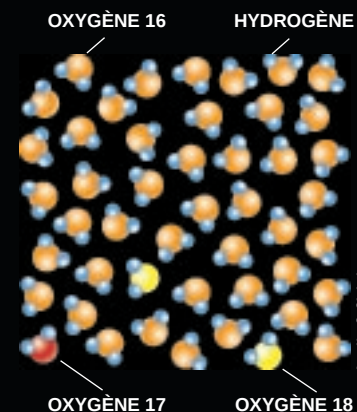
Richard B. Alley

LES COUCHES ANNUELLES de neige indiquent le temps écoulé depuis le dépôt. Souvent visibles à l'œil nu, elles sont généralement horizontales, mais de lents mouvements du glacier les plissent parfois.



Richard B. Alley

DES BULLES D'AIR sont piégées dans la neige lorsque celle-ci se transforme en glace, sous le poids des couches supérieures. Ces échantillons de l'atmosphère du passé montrent l'évolution des concentrations en différents gaz de l'atmosphère, tels le dioxyde de carbone et le méthane.



Jennifer C. Christensen

LES ATOMES D'OXYGÈNE de la glace ont 16, 17 ou 18 nucléons (neutrons et protons). La teneur relative des différents types d'oxygène renseigne sur la température au moment de la précipitation.