

# Les substituts sanguins déçoivent car ils augmentent la mortalité de 30 %

20 MAI 2008 | Dr Muriel Gevrey

**Bethesda, MD, E-U** — Une étude de **Charles Natanson** (Critical care medicine département, Bethesda, Maryland) publiée par le *Journal of the American Medical Association* conclut que des substituts sanguins étudiés au Canada et aux États-Unis augmentent la mortalité de 30 % et multiplient par 2,7 le risque d'infarctus. Au-delà des résultats décevants, c'est (encore) les dysfonctionnements, le manque de réactivité et de transparence de la FDA qui sont pointés du doigt [1].

Depuis plus de vingt ans, les chercheurs s'échinent à découvrir un substitut sanguin qui pourrait être utilisé en période de guerre ou en région éloignée. Ce produit pourrait être conservé longtemps sans réfrigération, éliminerait le risque infectieux et pourrait être administré sans tenir compte des compatibilités du groupe sanguin.

Dans leur introduction, les auteurs signalent que tous les produits partagent les « mêmes mécanismes d'action et la même toxicité apparente ». L'hémoglobine qui n'est pas contenue dans une membrane est rapidement consommatrice de monoxyde d'azote (NO) qui provoque une vasoconstriction, une réduction du flux sanguin et des circonstances favorisant l'organisation du thrombus. Récemment, ce mécanisme a été confirmé dans les syndromes hémolytiques au cours desquels l'hémoglobine est libérée dans la circulation.



Pr Audran

« L'hémoglobine, même hautement purifiée, est trop toxique pour être utilisée en tant que substitut sanguin. Qu'elle soit d'origine humaine, bovine ou génétique, elle doit être modifiée. Trois types de modifications ont été testées : liaisons intramoléculaires, polymérisation, liaison à des macromolécules » note le **Pr Michel Audran** (Laboratoire de biophysique et bioanalyse, Faculté de pharmacie, Montpellier) pour **heartwire**. « Même si on polymérise, la vasoconstriction est toujours présente. On essaie maintenant de combiner l'hémoglobine avec du polyéthylène glycol par pégylation, des essais cliniques sont en phase I et II en Europe. »

L'équipe de Natanson a conduit une revue systématique de tous les essais publiés ou non concernant les substituts sanguins à base d'hémoglobine modifiée. Après un difficile rassemblement des données, les auteurs ont réussi à disposer de 16 études cliniques sur cinq substituts sanguins : **HemAssist**, **Hemopure**, **PolyHeme**, **Hemolink** et **Hemospan**.

**Signes de toxicité dès 2000**

Les résultats de la méta-analyse montrent que les patients ayant reçu ces substituts sanguins ont un risque de décès augmenté de 30 % par rapport aux patients du groupe contrôle. Le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par presque trois (2,71). Surtout, le circuit d'approbation de la FDA est sévèrement critiqué car, selon les chercheurs, il existait des signes avant-coureurs de toxicité dès 2000.

Ce cas d'école souligne à la fois l'inefficacité scientifique et les risques réels sur les patients de ne pas rapporter les données rapidement.

« Si l'agence avait placé un moratoire, les décès et les infarctus ultérieurs auraient pu être évités » écrivent les auteurs. Les résultats des sept essais d'HemAssist finis en 1998 ont été rendus publics entre 1999 et 2003. Les données d'Hemopure disponibles en 2000 ont attendu d'être divulgués en 2006 jusqu'à ce qu'un organisme poursuive la FDA. Idem pour les industriels de PolyHeme qui n'ont communiqué qu'après avoir été épinglés par un journal grand public, six ans après la fin des essais.

Les chercheurs estiment que les gouvernements devraient contraindre les compagnies pharmaceutiques à publier plus rapidement les résultats de leurs études cliniques. Néanmoins, cinq études continuent et une est planifiée malgré ces résultats. Seule l'Afrique du Sud a approuvé officiellement l'utilisation d'un substitut sanguin. Dans leurs conclusions, les auteurs écrivent : « Ce cas d'école souligne à la fois l'inefficacité scientifique et les risques réels sur les patients de ne pas rapporter les données rapidement ».

### **Pas d'effet sur les capacités physiques donc pas de mésusage possible pour le dopage**

« J'ai fait un essai clinique avec Hemopure sur des volontaires sains. J'ai eu des effets secondaires relativement minimes. 100 % des volontaires avaient des maux d'estomac et des ballonnements probablement par captation du NO par le substitut sanguin » précise le Pr Michel Audran. « Mais il s'agissait d'une étude pour mettre au point un test de dépistage de dopage » précise le spécialiste.

Car, comme tout transporteur d'oxygène, ces produits suscitent la convoitise des sportifs en mal de performance. Sur ce point, la cause est entendue : « Nous n'avons vu aucune différence en performance entre les sportifs qui recevaient de l'Hemopure et ceux sous solution de remplissage » indique le Pr Audran.

Concernant l'étude de Natanson, il ajoute « je n'ai pas le recul suffisant pour juger de la méta-analyse mais il me semble difficile de l'interpréter car il n'y avait pas d'uniformité des sujets inclus dans ces études. Je ne suis pas surpris car HemAssist a été arrêté en phase III avec davantage de décès dans ce groupe que celui traité par des solutés de remplissage. Où en est-on aujourd'hui ? » Actuellement, le sang des transfusions est de plus en plus sûr dans les pays occidentaux. Donc, l'intérêt pour les substituts sanguins a baissé sauf pour l'armée. Il faut noter que ce sont des produits qui restent très chers donc peu accessibles aux pays en développement. »



Dans un article récent, une équipe nancéenne explique [2] : « Un grand progrès dans le développement des substituts sanguins a été réalisé au cours des dernières années, mais aucun d'entre eux n'est mis sur le marché ni aux Etats-Unis, ni au

Canada, ni même en Europe. Les différentes formes d'hémoglobine développées jusqu'à ce jour n'ont pas fait la preuve clinique de leur capacité à remplacer les globules rouges.» Les conclusions préfigurent les résultats de la méta-analyse : « elles se heurtent aux difficultés de compréhension des effets secondaires d'ordre hémodynamique et oxydatif. » Reste que l'avancement du développement clinique risque d'être plus difficile compte tenu de ce profil de tolérance.

## Un effet homogène

Les éditorialistes saluent le travail de l'équipe de Natanson pour leur volonté d'exhaustivité puisque chaque essai n'a pas la puissance suffisante pour détecter les effets négatifs [3]. « L'effet délétère est homogène quel que soit le type d'hémoglobine de synthèse (cross-linked, polymérisée ou conjuguée), ce qui suggère que les données sont robustes » écrivent les éditorialistes. Ils posent la question du déroulement de ces essais : y avait-il des indices précliniques évocateurs d'un effet délétère des substituts sanguins ? La réponse est « oui » mais les différentes étapes de régulation n'ont pas fait leur travail. Ils soulignent l'insuffisance de prise en compte des effets indésirables potentiels qui étaient connus dans les études pré-cliniques.

## Références

1. Natanson C, Kern S, Lurie P et coll. Cell-free haemoglobin based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA* 2008;299(19): Publié en ligne : doi:10.1001/jama.299.19.jrv80007. 
2. Smani Y, Labrude P, Vigneron C. Les transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine et les tentatives de substituer les globules rouges. *Transfus Clin Biol.* 2007;14(5):464-73. 
3. Fergusson D A, McIntyre L. the future of clinical trials evaluating blood substitute. *JAMA* 2008;299 Publié en ligne : doi:10.1001/jama.299.19.jed80027. 