

Université de Limoges

Faculté de médecine



Année 1996



Thèse n° *AM/1*

**« DE LA DECOUVERTE
DES GROUPES SANGUINS ABO
ET SYSTEME RHESUS »**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 2 avril 1996

par

Christophe CHEMIN

né le 18 janvier 1963 à BEGLES (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BAUDET

Président

Madame le Professeur BORDESSOULE

Juge

Monsieur le Professeur BOUQUIER

Juge

Monsieur le Professeur TREVES

Juge

Université de Limoges
Faculté de médecine



Année 1996

Thèse n° 111

**« DE LA DECOUVERTE
DES GROUPES SANGUINS ABO
ET SYSTEME RHESUS »**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 2 avril 1996

par

Christophe CHEMIN
né le 18 janvier 1963 à BEGLES (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BAUDET	Président
Madame le Professeur BORDESSOULE	Juge
Monsieur le Professeur BOUQUIER	Juge
Monsieur le Professeur TREVES	Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur J. BAUDET

**Professeur des Universités
de Clinique obstétricale et Gynécologie
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux
Chef de Service**

*Nous vous remercions du très grand honneur
que vous nous faites en acceptant de présider
notre jury de thèse.*

*Vous nous avez prodigué en enseignement
de qualité exemplaire.*

*Lors de notre passage dans votre service,
Nous n'avons eu qu'à nous féliciter de votre
grande disponibilité pour nous faire partager
votre savoir.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre
reconnaissance et de notre profond respect.*

A nos Juges,

Madame le Professeur D. BORDESSOULE

**Professeur des Universités
d'Hématologie et Transfusion
Chef de Service**

*La clarté de votre enseignement
—surtout lors des staffs lors de notre passage
dans votre service—
a su rendre plus limpide une discipline
qui, jusqu'alors, était loin de l'être pour nous.*

*Recevez ici le témoignage de notre profond
respect.*

Monsieur le Professeur J. J. BOUQUIER

**Professeur des Universités
de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux**

*Nous vous remercions pour la qualité
de votre enseignement et pour avoir su rendre
si vivants et si captivants les cours
dits "magistraux".*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre
profond respect.*

Monsieur le Professeur R. TREVES

**Professeur des Universités
de Rhumatologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service**

*Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.
Nous vous en remercions.*

Respectueusement.

A mes parents

*Vous m'avez permis de réaliser mon rêve.
Vous m'avez accordé une confiance sans faille.
Vous m'avez soutenu tout au long de mes études
Et dans tous les moments de ma vie.
Que ce travail soit le symbole de tous vos sacrifices
Et de l'amour que je vous porte.*

A ma soeur Nadine, à Michel, à mon neveu Sylvain

*Que les liens qui nous unissent soient toujours aussi forts.
Avec toute mon affection.*

A la mémoire de mes grands-mères

A toute ma famille

A mes amis

Pou les bons souvenirs lors de toutes ces années.

*Un merci spécial à Jean-Yves pour ses judicieux
conseils*

Et à Myriam pour sa constante bonne humeur.

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I :

LE SANG DANS L'HISTOIRE :
DE SES PREMIERES REPRESENTATIONS A SES ROLES SUPPOSES

CHAPITRE II :

PREMIERES EVOCATIONS SCIENTIFIQUES DU SANG

CHAPITRE III :

MICROSCOPE, SAIGNEE
ET DEBUT DE LA TRANSFUSION SANGUINE

CHAPITRE IV :

XIX^{ème} siècle : UN NOUVEL ESSOR DE LA TRANSFUSION
SANGUINE

CHAPITRE V :

DECOUVERTE DES GROUPES SANGUINS ABO

CHAPITRE VI :

DECOUVERTE DE L'ALLO-IMMUNISATION RHESUS

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Les découvertes par Karl LANDSTEINER des groupes sanguins, en 1900, puis en 1940, du système rhésus, marquent une véritable révolution dans l'histoire des sciences médicales.

Nous nous efforcerons dans un premier temps de montrer que le sang, au cours de l'histoire, a longtemps représenté un mystère et que des propriétés tantôt bénéfiques, tantôt maléfiques, lui ont été prêtées.

Nous évoquerons l'évolution des différentes théories scientifiques se rapportant au sang au cours de l'histoire, et les méthodes thérapeutiques qui en découlent.

Nous nous pencherons ensuite sur la découverte des groupes sanguins A, B, O, sur le contexte dans lequel s'inscrivent les travaux de Karl LANDSTEINER et sur les conséquences de sa découverte sur le développement de la transfusion sanguine.

Nous aborderons enfin la découverte du système rhésus, la compréhension qu'il apporte vis-à-vis du mécanisme de survenue de la maladie hémolytique du nouveau-né, et par voie de conséquence la mise au point rapide d'une thérapeutique.

CHAPITRE I

Le sang dans l'histoire

**De ses premières représentations
à ses rôles supposés**

A - LE SANG : SES PREMIERES REPRESENTATIONS :
(1, 11, 15)

L'image du sang apparaît dès la Préhistoire. Le pigment rouge employé n'est pas forcément en relation avec le sang, car l'homme préhistorique ne dispose que de deux couleurs : le noir et le rouge.

Cependant, des taches à l'intérieur du corps des animaux, et les signes de blessures d'animaux occasionnées par des lances ou des flèches semblent bel et bien figurer les premières images du sang.

Dans l'étude de Georges BATAILLE, la représentation de l'animal blessé permet à l'homme préhistorique de résoudre la question lancinante de la mort.

Regarder, figurer un animal -ou un homme- blessé revient à lui faire face et à dépasser la terreur de la mort.

Dans la théorie des signes et des animaux, A. LEROI-GOURHAN a cherché à dépasser ces interprétations subjectives. *"Il y a en fait, dans les bisons blessés, deux séries de symboles : celle de la mort (sagaie, blessure) et celle de la vie suggérée par les signes des sexes. Le sang devient comme le tout puissant symbole de la naissance et de la mort"*.

B - ETYMOLOGIE DU MOT "SANG" :

(2, 11, 15)

Il est frappant de constater que le sang n'a pas de nom commun indo-européen.

Les plus anciens noms connus, le hittite ESHHAR et le sanscrit ASR-K datent du II^{ème} millénaire avant J. C.

C'est à partir de ces deux modèles que le mot "sang" est véhiculé dans différents peuples : asiatique, turque, chinois, indien, lettonien, lituanien, arménien...

Ces deux mots n'apparaissent que sous des formes très remaniées dans les langues grecques et latines : EAR en grec et ASSIR en latin.

Dans la Grèce Classique :

* le terme EAR sera lui-même remplacé par HAIMA.

HAIMA désigne le sang du corps et les liens familiaux, avec une connotation mystérieuse, une ritualisation (boire le sang d'un ennemi, mêler deux sangs dans la fraternisation).

C'est lui qui est à l'origine des termes des sciences du sang, comme hématologie, hématie, hémoglobine, hématurie, hématome...

En latin, deux termes vont apparaître : ils vont définir le sang selon son état.

* SANGUIS désigne le sang de la chair sanglante, du corps vivant.

Les romains le rapprochent de SANIES, c'est-à-dire le sang corrompu, le sang des règles.

* CRUOR, à l'opposé, désigne le sang mort, qui ne coule plus, le sang issu des blessures et des sacrifices, la flaque de sang..

Dans toutes les langues indo-européennes, le mot "sang" n'apparaît jamais isolé. Il existe toujours d'autres significations : la vie, la mort, les dieux et les présages.

SANGUIS a donné logiquement le mot SANG en français, ainsi que de nombreux adjectifs : "sang froid", "bon sang", "mauvais sang", "lien du sang", "voix du sang", "mon sang n'a fait qu'un tour", "le sang se glace dans mes veines", "le sang bleu".



Fraternisation par le sang

A propos de cette expression, "*le sang bleu*", il est amusant de souligner que l'erreur qui attribue du sang bleu aux familles royales fut répandue par les hidalgos de l'Espagne Médiévale. A l'origine, l'expression signifiait simplement que la personne en question était un pur espagnol, de sang préservé des apports juifs ou étrangers. Il fut déduit par la suite que cette personne appartenait à la maison régnante. En effet, les familles aristocratiques avaient la peau beaucoup moins tannée que les paysans et les veines plus apparentes.

Dans la nature, le sang bleu n'est retrouvé que dans deux circonstances : quand une personne est proche de l'asphyxie totale et dans la famille des langoustes.

C - SANG : SOURCE DE VIE - SACRALISATION :
(2, 3, 10, 11, 15, 34)

C1 - En Mésopotamie, les mythes de l'origine du monde et de la création de l'homme réservent une place toute particulière au sang..

Selon plusieurs récits, l'espèce humaine fut créée à partir d'un mélange d'argile, de chair et de sang d'un dieu mis à mort.

L'homme porte en lui une parcelle divine, comme le raconte un poème akkadien du XVIIème siècle avant notre ère :

*"Ils égorgèrent dans leur assemblée WE,
Un dieu qui avait de l'esprit ;
A sa chair et à son sang,
NINTOU mélangea de l'argile.
De la chair du dieu, il y eut un Esprit.
Vivant, il révéla l'homme par ce signe".*

C2 - Pour les Hébreux, le sang est synonyme de vitalité, de propriétés miraculeuses. Il sera donc destiné aux offrandes à Dieu.

Par le sang, les transgressions du mortel peuvent être rachetées :

"Si c'est le prêtre consacré par l'onction qui pèche et qui par là-même rend le peuple coupable, il présente au Seigneur, en raison du péché qu'il a commis, un taurillon sans défaut, en sacrifice pour le péché. Il amène le taurillon à l'entrée de la tente de la rencontre, devant le Seigneur, il impose la main sur la tête du taurillon, et il égorge le taurillon devant le Seigneur. Le prêtre consacré par l'onction prend du sang du taurillon et l'amène à la tente de la rencontre. Le prêtre trempe son doigt dans le sang et, de ce sang, devant le Seigneur, il asperge sept fois le côté visible du voile du lieu saint. Puis le prêtre met de ce sang sur les cornes de l'autel, du parfum aromatique qui se trouve dans la tente de la rencontre devant le Seigneur, et il déverse tout le reste du sang du taurillon à la base de l'autel des holocaustes qui est à l'entrée de la tente de la rencontre" (Levitique 4, 3 - 7).

Dans l'Ancien et le Nouveau Testament, l'alliance entre l'Eternel et le peuple est fondée sur le sang.

* Dans l'Ancien Testament, c'est le sang d'un agneau immolé qui marque les maisons des Hébreux et épargne leurs enfants quand l'"Eternel" frappe tous les premiers-nés d'Egypte.

* Dans le Nouveau Testament, c'est le sang du Christ, représenté symboliquement par le vin, qui est versé pour fonder et perpétuer une nouvelle alliance entre l'humanité et Dieu. *"Ceci est mon sang, livré pour vous"*. Par sa Passion, Jésus abolit tous les autres sacrifices sanglants et sauve l'humanité.

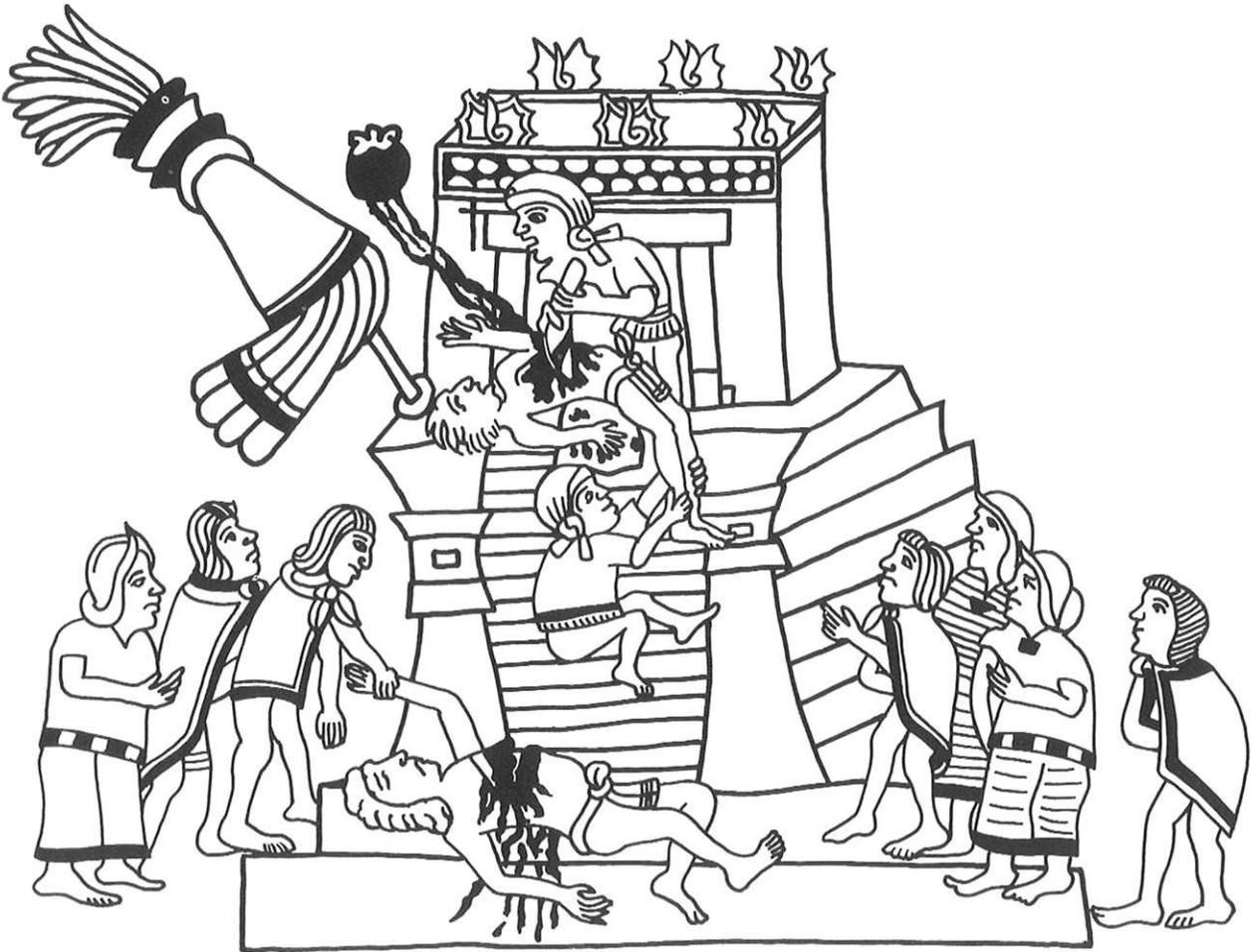
Le Christianisme offre des valorisations religieuses du sang, notamment par le biais de l'Eucharistie.

"Or, tandis qu'ils mangeaient, Jésus prit du pain, le bénit, le rompit et le donna à ses disciples en disant : ""Prenez et mangez, ceci est mon corps"". Puis, prenant une coupe, il rendit grâce et la leur donna en disant : ""Buvez-en tous car ceci est mon sang, le sang de l'alliance qui va être répandu pour une multitude en rémission des péchés. Je vous le dis, je ne boirai plus désormais de ce produit de la vigne jusqu'au jour où je le boirai avec vous, dans le royaume de mon père" (Evangile selon St-Matthieu).

C3 - Chez les aztèques, le soleil, né de la Terre, a anéanti les ténèbres et effacé les étoiles. Mais pour commencer sa route, il lui a fallu du sang. Les dieux se sont sacrifiés et c'est de leur mort que le soleil a tiré la vie.

C'est en se nourrissant d'"Eau précieuse", c'est-à-dire de sang, par le biais des sacrifices humains que le soleil trouve la force nécessaire pour poursuivre sa course.

Cette pratique des sacrifices humains s'insère dans un système à la fois religieux et cosmologique où les offrandes régulières de sangs et de coeurs assurent la survie du monde et de la société.



Sacrifice humain par éviscération thoracique. Au sommet de la pyramide, un prêtre incise la poitrine de la victime dont le cœur s'élève vers le dieu du Soleil. Aux pieds des marches conduisant au sanctuaire gît un autre prisonnier exécuté. (d'après le codex Magliabecchi XIII, Bibliothèque Nationale de Florence).

D - SANG ET ROLE SOCIAL :

(11, 15, 21)

Dans les sociétés antiques, sang et ordre social sont intimement mêlés.

D1 - En temps de guerre, le sang versé est valorisé.

Dans l'Iliade, seuls les blessures et le sang des héros sont décrits. Le sang versé par les autres guerriers étant, lui, anonyme.

"Agamemnon parcourut les rangs des ennemis, les attaquant à coup de lance (...) tant qu'un sang chaud coula encore de la blessure. Mais quand la plaie eut séché et cessa de saigner, de perçantes douleurs endolorirent l'ardeur de l'Atride".

"Alors retentirent à la fois plaintes et cris de triomphe des guerriers frappant ou frappés, et le sang ruisselait sur terre".

L'homme grec est viril à la mesure du sang qu'il répand et qui coule de ses blessures et de celles de ses ennemis.

Par contre, dans l'enceinte de la cité, on ne fait pas saigner. On se bat hors des murs.

D2 - Dans l'empire romain, on considère que les défunts ont besoin de sang afin que leur âme ne rôde plus dans le monde des vivants.

Les combats de gladiateurs (qui sont des esclaves ou des prisonniers de guerre) font d'abord figure de rite funéraire qui s'accomplit dès que le sang est versé.

Ainsi, le spectacle des arènes n'offre pas seulement au peuple un spectacle sauvage. Il assure aussi au citoyen la paix de leurs morts. Il garantit la séparation entre la société des vivants et celle des morts.

E - LE SANG, FLUIDE NUISIBLE :

(1, 7, 11, 14, 21, 34)

E1 - Le sang est un bien étrange liquide.

Il est si mystérieux qu'il apparaît tantôt lié à la vie, tantôt à la mort, tantôt pur, tantôt impur, tantôt bienfaisant, tantôt dangereux.

Il peut traduire la souillure, la vengeance, l'enchaînement du destin.

Ainsi dans la tragédie grecque, la malédiction pèse sur la lignée des Atrides et coule dans les veines de chacun de ses membres : Clytemnestre, femme d'Agamemnon, mère d'Oreste, d'Iphigénie et de Chrysothémis -ne pardonnant pas à son mari d'avoir sacrifié Iphigénie- égorgera son royal époux.

Pour Eschyle : *"les sanglantes gouttes, une fois répandues à terre, réclament un sang nouveau"* et *"le meurtre appelle l'Erinye pour qu'au nom des premières victimes, elle fasse au malheur succéder le malheur"* (Réf. : Eschyle - Les Choéphores).

Les pythagoriciens, soucieux de pureté, fuient la compagnie des chasseurs et des bouchers.

De même, dans l'Europe Médiévale, les bourreaux sont tenus à l'écart du reste de la population et doivent résider hors des murs de la ville.

E2 - Le sang des femmes a longtemps revêtu un aspect maléfique :

Voici quelques exemples de prescription du Lévitique :

"Lorsqu'une femme deviendra enceinte, et qu'elle enfantera un mâle, elle sera impure pendant sept jours ; elle sera impure comme au temps de son indisposition menstruelle. Le huitième jour, l'enfant sera circoncis. Elle restera encore trente trois jours à se purifier le sang ; elle ne touchera aucune chose sainte et elle n'ira point au sanctuaire, jusqu'à ce que les jours de sa purification soient accomplis. Si elle enfante d'une fille, elle sera impure pendant deux semaines, comme au temps de son indisposition menstruelle ; et elle restera soixante-six jours à se purifier le sang" (12, 2-5).

"La femme qui aura un flux, un flux de sang en sa chair, restera sept jours dans son impureté. Quiconque la touchera sera impur jusqu'au soir. Tout lit sur lequel elle couchera pendant son impureté sera impur, et tout objet sur lequel elle s'assiera sera impur. Quiconque touchera son lit, lavera ses vêtements, se lavera dans l'eau sera impur jusqu'au soir (...)

Si un homme couche avec elle et que l'impureté de cette femme vienne sur lui, il sera impur pendant sept jours et tout lit sur lequel il couchera sera impur (15, 19-25).

E3 - L'ethnologue, Yvonne VERDIER, a recensé certaines croyances encore bien vivantes dans la France contemporaine, relatives au sang des femmes :

Une femme réglée ne réussira pas à monter une mayonnaise, s'approchant du saloir, elle fera "tourner" le lard, le vin se piquera si elle entre dans la cave...

F - LES VERTUS CURATIVES DU SANG :

(1, 7, 11, 14, 21, 34)

Un très ancien texte hébraïque relate le fait suivant : *"NAAM, prince de l'armée de BEN ADA, roi de Syrie, atteint de lèpre, eut recours à des médecins, qui, pour le guérir, ôtèrent du sang de ses veines et en remirent d'autre"*.

Hébreux et syriens utilisaient le sang comme médicament.

De même, quand les princes d'Egypte s'affaiblissaient, la coutume était de leur faire prendre un bain de sang.

Le sang était considéré comme si revigorant qu'il convenait aussi de le boire: Hérodote raconte le cas de mercenaires grecs au service de l'Egypte, qui saignèrent les fils de leur ennemi PAHNES et mélangèrent leur sang au jus de la treille pour se donner du courage et de la force.

A Rome, certains médecins comme CELSE, conseillent aux vieillards de boire le sang chaud qui coulait des blessures des gladiateurs.

On retrouve le sang dans la pharmacopée du Moyen-Age.

Le sang menstruel vient calmer les douleurs de la goutte, tarir l'écoulement des écrouelles ou guérir les fièvres tierces.

Il n'y a pas très longtemps encore, En France, les personnes souffrant de tuberculose ou d'épilepsie, fréquentaient les abattoirs pour se procurer leur ration de sang frais à boire.

CHAPITRE II

PREMIERES EVOCATIONS SCIENTIFIQUES DU SANG

A - LA CHINE ANTIQUE :

(15)

Loin de l'Occident, les médecins et savants chinois pressentirent très tôt l'existence de la circulation sanguine.

L'Empereur HWANG TI, dans son livre de médecine (NEI CHING), qui date de 2650 ans avant J.C., écrit :

"tout le sang du corps est contrôlé par le coeur... Le flux du sang coule continuellement en cercle, sans jamais s'arrêter".

Des affirmations aussi justes sont remarquables pour l'époque, d'autant plus que la dissection des cadavres était formellement interdite dans la Chine Antique.

Dans le Nei Ching, les vaisseaux sont décrits avec précision et il apparaît que dès cette date, les médecins chinois connaissent le pouls.

B - L'EGYPTE ANTIQUE :

(10, 15)

Dans le bassin méditerranéen, les hommes acquièrent peu à peu des connaissances sur le sang et le système circulatoire.

Ainsi, en Egypte, le papyrus EBERS (1550 av. J.C) nous livre que

"la tête de l'homme a vingt deux vaisseaux... On compte deux vaisseaux aux seins... deux autres aux jambes... quatre dans les narines, quatre qui vont au foie, et six au bras : trois au bras droit et trois au gauche".

Bien que fantaisistes, ces observations témoignent de l'intérêt porté au sang à l'époque.

Les égyptiens avaient certainement constaté l'existence du pouls et avaient dû le mettre en relation avec le coeur

"Il y a aussi les vaisseaux qui transportent simplement le sang, ce qui permet au coeur de parler en battant".

C - LA GRECE ET L'ERE HIPPOCRATIQUE :

(du Vème siècle av. J.C au IIème siècle après J.C.)

(4, 7, 11, 15, 21)

Dans le "*Corpus Hippocratique*", collection d'ouvrages écrits par Hippocrate et ses disciples, à la fin du Vème siècle avant Jésus-Christ, le sang apparaît comme l'une des humeurs normales constitutives du corps (bile jaune, bile noire, phlegme et sang) à côté des autres liquides du corps (urine, sperme, lait, ichor).

Le sang se présente en général dans un état "*conforme à la nature*", c'est-à-dire non pathologique, rouge, coulant bien, d'une certaine chaleur en rapport avec celle du corps. Il peut être au contraire "*impur*", sombre, voire presque noir, trop épais ou trop fluide, voire trop abondant.

Hippocrate constate que le sang est inhomogène : il se sépare en deux phases, une épaisse et une fluide si on le laisse reposer.

Les médecins hippocratiques se contentant de la description de corps morts, certains de leurs raisonnements et observations sont erronés : on croit par exemple que la mort est due à un refroidissement brutal du sang, que les oreillettes du corps sont des soufflets qui ont pour rôle d'attirer l'air, qu'il n'y a pas de sang dans les artères. le nom même d'artère (qui viendrait du grec aër, air) perpétue cette fausse croyance.

Il faudra attendre CELSE, médecin gréco-romain du Ier siècle après J.C. pour que la présence du sang dans les artères soit reconnue

"lorsqu'elle a été ouverte, l'artère ne peut ni se réunir, ni guérir et parfois même le sang s'en échappe avec violence".

D - L'ERE GALENIQUE :

(4, 7, 11, 15, 21)

GALIEN (131 - 201 après Jésus-Christ) est le dernier des grands médecins grecs. Ce "Prince des Médecins", "Maître de PERGAME" est un grand expérimentateur, anatomiste, physiologiste, clinicien. Pendant quinze siècles, son oeuvre fait autorité, avec un bonheur très inégal !

Ce n'est qu'au moment de la Renaissance, avec les travaux de Léonard DE VINCI et surtout d'André VESALE, qu'enfin le monument galénique va se lézarder.

GALIEN pratique la dissection sur des animaux, soigne les gladiateurs blessés aux combats.

Il conclut de ses observations que les artères contiennent, comme les veines, du sang et non de l'air. Il trouve le sang artériel pur et "*subtil*" par opposition au sang veineux "*épais et nébuleux*".

Il décrit les valvules du coeur, mais commet une grosse erreur à propos de la cloison interventriculaire, en affirmant qu'elle est percée de trous "*qu'on peut parfaitement voir*".

De même, il pense que le sang est constitué dans le foie, qu'il y reçoit l'esprit naturel (ou pneuma) puis acquiert l'esprit vital dans le coeur et l'esprit animal dans le cerveau.

On doit cependant à GALIEN de nombreuses remarques intéressantes et exactes celles-là, sur le système circulatoire.

Il souligne par exemple l'automatisme des mouvements du coeur; Les vaisseaux coronaires sont assez bien distingués. GALIEN estime qu'artères et veines sont réunies par des anastomoses extrêmement fines : c'est par elles que veines et artères échangent tout à la fois l'air et le sang.

Entre GALIEN et la Renaissance, les connaissances sur l'appareil circulatoire ne progresseront guère.

Au XIIIème siècle pourtant, IBN-AN-NAFIS, médecin de l'hôpital du Caire, donne une description troublante de la petite circulation :

"Il n'existe pas de passage entre les deux ventricules". "Le passage du sang dans le ventricule gauche s'opère par les poumons, après que ce sang a été réchauffé et est remonté du ventricule droit".

Cette importante constatation sera pourtant oubliée pendant des siècles et il faudra attendre William HARVEY pour avoir une description rationnelle de la circulation sanguine.

اسی وقت فساد حاضر کیا
پہا ہاتھ میں ہاتھ اسکا دیا



لیا انی نشتر کو جون ایکبار
کر می شک مردم سی صی کیز
لکا کہنی مجہر کر و مت ستم
ہو آس ز بی تاب خستیا
کر نران ہوا سی پتہ
میر سی جسم لایق ہمین بہ الم

E - LES IDEES NOUVELLES DE LA RENAISSANCE :
(4, 7, 11, 15)

E1 - La Renaissance va être marquée par la multiplication de recherches nouvelles et la résurgence de vieilles croyances :

* L'humaniste italien Marcile FICIN écrit ainsi

"Et pourquoi nos vieillards... ne suceront-ils pas le sang d'un adolescent" ?

Le Pape, INNOCENT VIII se soumet à l'expérience : c'est la première description de transfusion sanguine ; elle date de 1492.

SISMONDI rapporte :

"Les forces du pape Innocent VIII tombaient rapidement. Il était depuis quelque temps dans une somnolence telle que, par instant, il semblait mort. Tous les moyens de réveiller sa vie épuisée avaient été mis en usage.

Un médecin juif proposa d'obtenir le résultat recherché par la transfusion au moyen d'une personne jeune. Alors on fit échange du sang du vieux débile pontife contre celui d'un jeune homme. On recommença trois fois l'expérience contre la vie de trois jeunes hommes. Probablement il était entré de l'air dans les veines de ceux-ci. Mais aucun effet ne fut obtenu, le pape mourut le 25 avril 1492".

* En 1523, dans son ouvrage, Isagogoe, DA CARPI préconise l'injection d'eau tiède dans les artères pour suivre leur trajet.

E2 - LEONARD DE VINCI :

L'apport de Léonard de VINCI est digne d'intérêt.

Sur ses cent quatre vingt dix planches anatomiques, une cinquantaine représentent le coeur et les vaisseaux.

Léonard de VINCI a, dans l'ensemble, une bonne connaissance de la circulation.

Il corrige certaines erreurs de GALIEN : il montre que, contrairement à ce que croyait celui-ci, les bronches n'aboutissent pas au coeur mais au poumon (il avait essayé d'envoyer de l'air dans le coeur à partir des bronches, mais sans succès).

En disséquant les coeurs, il s'aperçoit que les valvules sont destinées à assurer la circulation du sang dans une seule direction.

Cependant, ses observations minutieuses ne l'empêchent pas de continuer à croire en un passage du sang entre les deux moitiés du coeur.

En tout cas, il figure fort bien la naissance des artères coronaires, les sigmoïdes aortiques et les sinus aortiques.

On peut regretter que Léonard de VINCI, s'il a beaucoup dessiné, n'ait pas davantage décrit l'appareil circulatoire.

E3 - André VESALE (1514 - 1564) :

Au contraire de Léonard de VINCI, VESALE ne dessine pas, mais il décrit avec justesse.

Etudiant à Montpellier, puis Paris, puis Padoue, il fait de nombreuses dissections sur l'homme et est nommé professeur d'Anatomie à 22 ans. Son oeuvre maîtresse "*DE CORPORIS HUMANI FABRICA*" est publiée en 1543. Cet ouvrage, divisé en huit livres, consacre le troisième aux artères et aux veines et le sixième au coeur et au poumon.

Pour VESALE : "*La surface de chacun des ventricules est très irrégulière et se trouve parsemée d'une sorte de fossettes (fovea) qui sont en grande quantité et qui pénètrent profondément dans la masse charnue... Aucune de ces fossettes ne pénètre du ventricule droit dans le ventricule gauche (ce que l'intelligence ne peut guère saisir), de sorte que nous sommes bien contraints d'admirer l'art du Créateur grâce auquel le sang suinte du ventricule droit dans le gauche par des canaux invisibles*".

Ainsi, en 1543, VESALE constate qu'il n'existe pas de canaux visibles dans le septum interventriculaire.

C'est en 1555, avec la deuxième édition de "*DE FABRICA*" qu'il met en doute le passage direct du sang du ventricule droit dans le gauche.

"Aucune de ces fosses, qui pourtant sont bien visibles, ne pénètre du ventricule droit dans le gauche, pour autant qu'on puisse le percevoir par les sens. Pour ma part, ces conduits qui traverseraient la cloison, même s'ils étaient de la plus grande finesse, je ne les ai jamais rencontrés, bien que des professeurs les décrivent au cours de leurs dissections, persuadés qu'ils sont que le sang passe du ventricule droit au gauche. Pour ces raisons -et je vais l'expliquer plus exactement ailleurs- je doute fort du rôle du coeur en ce point".

Cependant, A. VESALE ne donne pas d'explication dans son livre. Il préfère s'en tenir à l'observation... et à la prudence.

A l'époque, s'élever contre GALIEN, c'est risquer le bûcher.

"Dans la description du corps, j'ai suivi en grande partie les dogmes de GALIEN, non pas que je crois que tout soit conforme à la vérité, mais parce que, dans un nouvel usage donné aux organes, je n'ai pas assez de confiance en moi, que je n'oserais m'écarter de longtemps, même de la longueur d'un ongle, de la doctrine de GALIEN, prince des médecins".

Il sera cependant rattrapé par l'inquisition lors d'une dernière dissection en public. Envoyé à Jérusalem, il mourra sur le chemin du retour.

F - LE SANG EN MOUVEMENT - William HARVEY (1578 - 1657) :
(4, 7, 11, 15)

Etudiant à Padoue, Professeur au Collège Royal de Londres, puis médecin de Charles Ier, il démontre l'existence et le sens d'une double circulation du sang en circuit fermé actionnée par les battements du coeur : pour établir sa théorie, il a appliqué au corps humain les principes de l'hydraulique :

"Le mouvement du coeur est en somme une contraction musculaire".

Le coeur est décrit comme une pompe, avec un temps actif, la systole, qui chasse le sang dans les deux circuits séparés -celui de l'artère pulmonaire vers le poumon et celui de l'aorte vers tous les autres organes- et un temps passif, la diastole, où le coeur se dilate.

L'idée du retour du sang par le circuit veineux lui vient lorsqu'il apprend l'existence de valves sur la face interne des veines ; la dilatation des veines, après la pose d'un garrot, lui confirme cette intuition.

Il manque cependant, à ces travaux, la preuve d'une communication entre les artères et les veines. HARVEY la déduit de ses calculs sur les débits sanguins.

Il faudra attendre l'utilisation du microscope pour que MALPIGHI, en 1661, prouve l'existence des capillaires dans les poumons.



— Portrait gravé de William Harvey.

CHAPITRE III

MICROSCOPE, SAIGNEE ET DEBUT DE LA TRANSFUSION SANGUINE



Antoni VAN LEEUWENHOEK

A - LES APPORTS DU MICROSCOPE :

(7, 11, 15)

Inventé au début du XVIIème siècle, et d'abord utilisé en Hollande, le microscope va permettre une découverte capitale : celle des globules rouges.

Antoni VAN LEEUWENHOEK, marchand drapier hollandais, taille lui-même les lentilles des microscopes qu'il fabrique. Il atteint ainsi un grossissement de 160. Il observe et décrit des protozoaires, des bactéries, des spermatozoïdes et des globules rouges.

« J'ai enfin observé, après avoir tiré un peu de sang de ma propre main, qu'il était composé de petits globules rouges nageant dans un fluide cristallin semblable à de l'eau ».

Il observe également la déformation de ces globules et précise leur taille:

"Les globules rouges sont si petits que cent d'entre eux placés côte à côte atteignent à peine le diamètre d'un grain de sable commun"

ce qui est à peu près exact.

Un autre grand nom de la biologie fait également progresser, grâce au microscope, les connaissances sur le sang : c'est l'italien Marcello MALPIGHI.

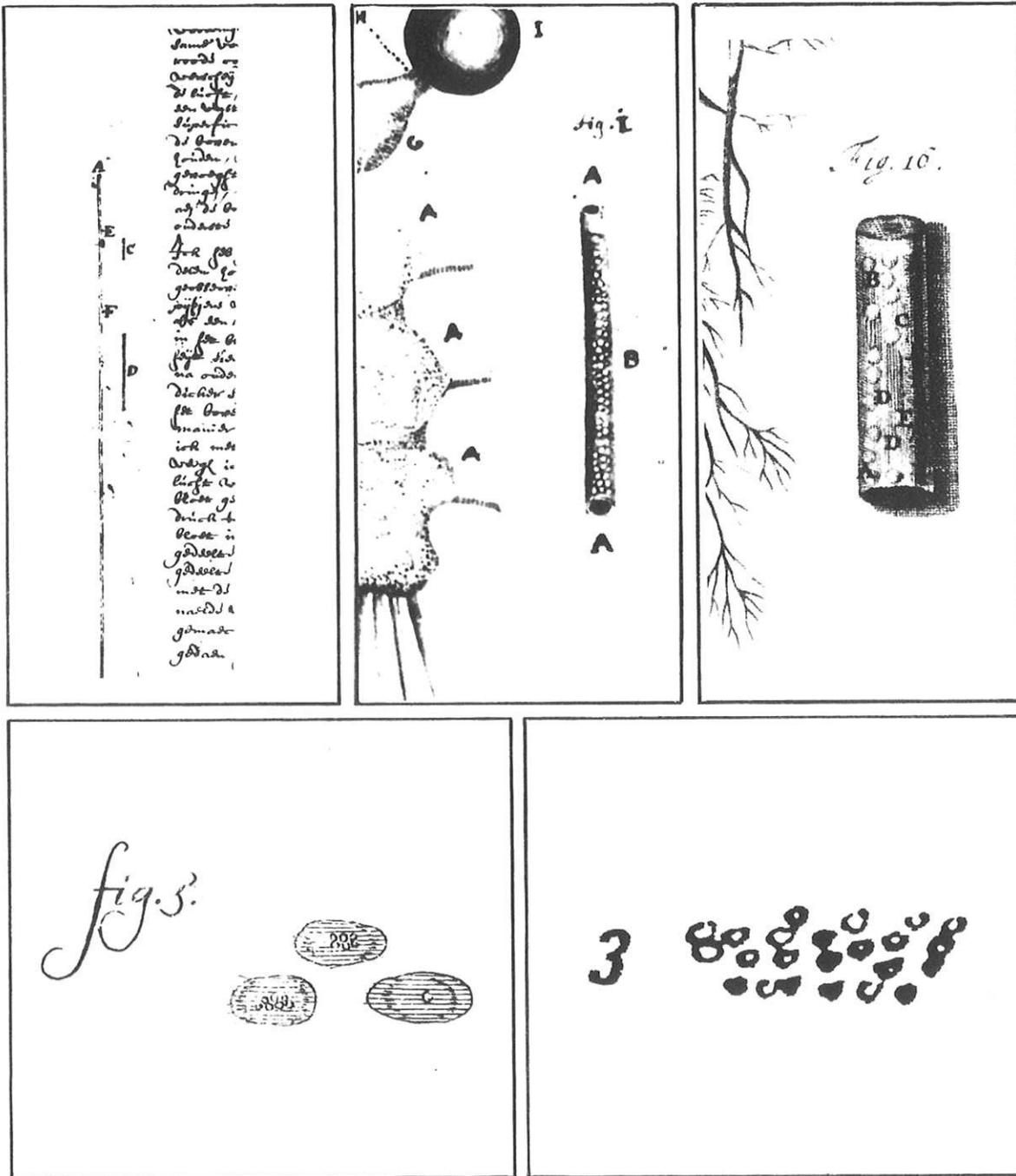
Il observe sur le vivant, la circulation, elle-même, apportant lui aussi une éclatante confirmation de la découverte de HARVEY.

Cent ans après VAN LEEUWENHOEK, c'est au tour des globules blancs d'être vus par SPALLANZANI (en 1768) et décrits par William HEWSON.

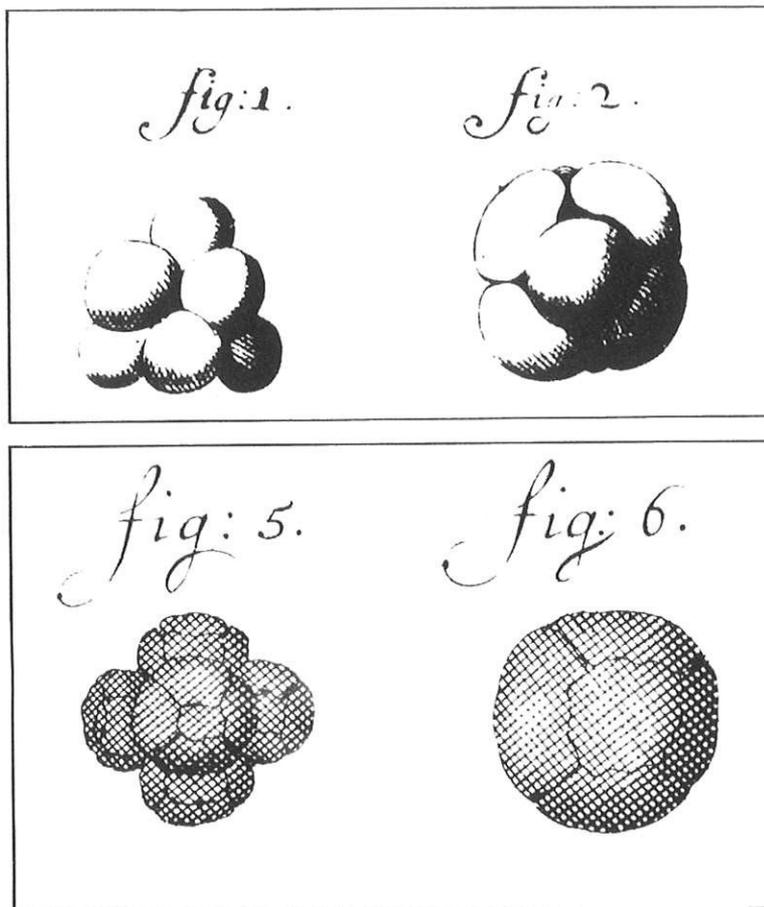
Ceux-ci, presque mille fois moins nombreux que les globules rouges, incolores, étaient jusqu'alors passés inaperçus.

Il faudra attendre 1840 pour qu'Alfred DONNE, médecin de l'Hôtel-Dieu, de Paris, découvre et décrive le troisième élément du sang : la plaquette sanguine.

Il faut attendre NEUMANN, à Königsberg, à la fin du XIXème siècle, pour que le rôle de la moëlle osseuse dans l'hématopoïèse soit confirmé et que les fonctions majeures de la rate et des ganglions lymphatiques soient reconnues.



— Premiers dessins de globules rouges. *En haut* : sur la manière d'observer le sang humain. Van Leeuwenhoek, 1674. Globules rouges recueillis dans l'intestin du pou. Swammerdam, 1678. (Ms Bibliotheek Rijksuniversiteit de Leiden). Détail de la planche XVI de l'Atlas de Bidloo, 1685, officialisant en quelque sorte cette technique. *En bas* : globules rouges de saumon montrant un corps central (noyau). Van Leeuwenhoek, 1682. Globules du sang de l'homme dessinés par Swammerdam, 1678 (d'après Lindeboom, 1975).



— Van Leeuwenhoek tente d'expliquer la formation des globules rouges humains. Il compare avec la formation d'un globule de levure de bière, formé de 6 petits globules qui s'agglomèrent et dont il a réalisé un modèle en cire d'abeille. (fig. 1 et 2). De même les globules de sang humain, de taille semblable, seraient formés dans les veines à partir de la nourriture digérée et passée dans le sang : celle-ci s'agglomère en petits globules qui se réunissent par 6 pour former les globules du sang. 14 juin 1680. Cette première hypothèse erronée, suggérée dès le 14 janvier 1678, est représentée dans les figures 5 et 6 publiées le 7 juillet 1700. C'est le début de la théorie globulaire.

B - LA SAIGNEE : UNE DANGEREUSE MANIE :

(15, 22, 33)

Le XVIIème siècle voit se développer à l'excès, la manie -presque la folie- de la saignée. La pratique de celle-ci découle en droite ligne des idées de GALIEN : selon celui-ci, toutes les maladies provenaient des humeurs.

Aussi, pour soigner les malades n'y avait-il que deux méthodes : la saignée et la purgation.

Au moyen-âge, les règles monastiques obligent à se faire saigner à certaines époques.

Plus tard, BOTAL ne craint pas d'écrire :

"Le sang dans le corps humain est comme l'eau d'une bonne fontaine : plus on en tire et plus il s'en trouve".

Alors on saigne : Louis XIII est saigné quarante sept fois en un an, RICHELIEU est saigné, Louis XIV aussi.

Guy PATIN se surpasse : il saigne treize fois en 15 jours un enfant de sept ans.

On saigne 32 fois pour une fièvre, le double pour un rhumatisme.

Cependant, des réticences apparaissent.

Un médecin, Gui de la BROSSE, refuse de se laisser saigner sur son lit de mort : PATIN s'exclame à son propos :

"Le diable le saignera en l'autre monde, comme le mérite un fourbe, un athée".

La découverte de la circulation sanguine portera un coup fatal à la saignée.

A la fin du XVIIème siècle, le savant flamand VAN DER HEYDEN critique la saignée dont les seuls effets sont pour lui le rafraichissement du sang.

Dès lors, les jours des "saigneurs" en lesquels on a pu voir des meurtriers légaux, sont comptés.



La saignée au poignet

C - TRANSFUSION SANGUINE : TENTATIVES et INTERDICTION :
(11, 15, 16, 19, 22)

OVIDE, dans "*Les Métamorphoses*", décrit les moyens utilisés par MEDEE pour rajeunir PELEAS : elle commence par extraire le sang usé du corps fatigué de PELEAS et le remplace, avec l'aide des filles du vieillard, par du sang d'agneau.

Un médecin allemand, inspiré par cette légende, évoque au début du XVIIème siècle, la transfusion d'un animal à l'autre.

C'est sans doute lui qui incite d'autres chercheurs à passer aux actes.

En 1652, Francis POTTER effectue des transfusions entre deux poulets. Huit ans plus tard, Francesco FOLLI publie un livre sur la transfusion sanguine.

En 1665, l'anglais Richard LOWER fait des transfusions de chien à chien, au moyen d'un court tuyau de plume d'oiseau.

Le médecin de Louis XIV, le Docteur Jean DENIS affirme que les hommes malades peuvent recouvrer la santé en recevant le sang d'animaux sains.

* Il va injecter du sang d'agneau chez un jeune homme atteint de forte fièvre qui a été abondamment saigné.

* Puis il renouvelle l'expérience chez un homme en bonne santé, qui s'est vendu comme cobaye.

Dans les deux cas, les patients ont ressenti une chaleur très vive le long du bras où s'est effectuée la transfusion, mais ont survécu.

* Le Baron BOND, fils du Premier Ministre du roi de Suède, aura moins de chance.

* Le 19 décembre 1667, c'est au tour de Pierre MAUROY, un être violent, probablement psychopate, mais en bonne santé physique, d'être transfusé.

Le Docteur DENIS considère encore le sang comme siège de l'âme, de la bravoure, de la force et de la sagesse. Le sang de veau est choisi : il devrait calmer les ardeurs du malade. A la troisième transfusion, MAUROY est pris de convulsions et meurt. DENIS est poursuivi de meurtre puis est relaxé.

Mais la justice s'est emparée du dossier de la transfusion et la pratique de celle-ci est déconseillée, sauf sur recommandation de la faculté de médecine. Elle sera interdite totalement par le Parlement en 1678.

La transfusion reprendra au début du XIXème siècle, sur des bases un peu plus sérieuses.



— La gravure représente un chirurgien transfusant à un patient le sang d'un agneau. Matthaeus Gothfred Purmann (1692). Bibl. Fac. Méd. Paris.

CHAPITRE IV

XIXème siècle :

**UN NOUVEL ESSOR
DE LA TRANSFUSION SANGUINE**

A - LA TRANSFUSION SANGUINE VA AVOIR LE VENT EN POUPE entre 1860 et 1875.

(12, 15, 16, 19, 22) :

Pour le Docteur ORE :

« l'avenir appartient à l'introduction directe de substances médicamenteuses par les veines ».

Le sang étant pour lui un médicament, il va pratiquer la transfusion sur l'être humain, de sang d'animaux.

Pour lui, il n'y a pas de danger. Il affirme que les rares incidents observés, sont transitoires.

Suite à ses travaux, il conseille de recourir à la transfusion dans toutes les hémorragies, et d'utiliser du sang animal lorsque des transfusions répétées sont nécessaires (comme dans le traitement de la rage).

En 1869, l'allemand CREITE constate que lors de l'injection, non plus de sang total, mais de sérum sanguin d'un animal dans les veines d'un animal d'une autre espèce, les hématies du receveur s'agglomèrent en amas.

Son compatriote, LANDOIS, démontre que les globules rouges agglutinés laissent échapper leur hémoglobine. Le terme d'hémolyse est créé pour décrire ce phénomène. L'hémoglobinurie post-transfusionnelle est expliquée.

Dans son mémoire paru en 1873, LANDOIS démontre que le sang d'un animal et le sang humain sont incompatibles. Il constate que le seul moyen de sauver des malades par la transfusion est d'utiliser du sang humain, mais que, même en respectant cette règle, les accidents restent nombreux. Ses conclusions sur l'avenir des transfusions sont pessimistes.

B - LA TRANSFUSION SANGUINE PEUT MEME SAUVER DES VIES :
(12, 15, 19, 22)

La transfusion sanguine d'homme à homme a pourtant parfois contribué à sauver des vies.

Ainsi, J.J. BLUNDEL (1790 - 1877), obstétricien à LONDRES, est persuadé de pouvoir sauver des patientes victimes d'hémorragies utérines par transfusion sanguine. Il va injecter du sang à des chiens saignés. Il obtient des résurrections.

Les résultats semblent moins favorables sur l'homme.

Cependant, il annonce dans The Lancet, en 1829, que pour la première fois, une vie humaine est sauvée par transfusion sanguine : victime d'une hémorragie utérine, une patiente est sauvée par l'injection d'un quart de litre de sang frais de son mari.

En 1851, le Docteur MARMONIER, en Isère, dans les mêmes circonstances, sauve une malade. C'est une voisine qui a accepté de donner son sang.

CHAPITRE V

DECOUVERTE DES GROUPES SANGUINS ABO

A - LES PRECURSEURS :
(11, 22, 32, 34, 39)

En Europe, de 1880 à 1890, le français Georges HAYEM se livre à toute une série d'expériences.

Ses études établissent qu'à partir d'une certaine quantité de sang perdu, la transfusion est seule indiquée.

Cependant, en se penchant sur les problèmes d'agglutination du sang, HAYEM va devenir lui-même plus réticent envers l'usage de la transfusion sanguine : il observe que si on injecte du sérum d'une espèce à une autre, on y provoque ou non l'agglutination. Ces phénomènes ne suivent pas la loi du hasard. Selon la série de sérums et de globules observés, le résultat est toujours le même : on obtient une agglutination ou une non agglutination.

HAYEM finit par dire :

"si la transfusion sanguine reste le remède héroïque de certaines affections, elle demeure souvent inapplicable".

En 1889, les français CHARRIN et ROGER et en 1891, le russe METCHNIKOV constatent que les sérums d'animaux auxquels on injecte régulièrement certains microbes renferment des substances capables d'agglutiner ces mêmes microbes.

En 1898, les belges BORDET et GENGOU remplacent, dans cette même expérience, les microbes par des globules rouges provenant d'autres espèces animales. La réponse est la même : alors que globules rouges et sérum sont choisis dans une série décrite comme non agglutinante par G. HAYEM, le sérum de l'animal receveur devient capable d'agglutiner les globules du donneur.

(En 1898, dans le BRITISH MEDICAL JOURNAL, l'anglais, S.C. SHATTOCK décrit le même phénomène, mais il considère l'agglutination comme un fait pathologique et anormal).

Ainsi, on peut faire apparaître dans le sang, et plus précisément dans le sérum, des agglutinines, substances capables de provoquer l'agglutination des globules rouges.

L'ensemble de ces travaux aurait dû sonner le glas de la transfusion de sang d'animaux.

B - LES GROUPES ABO DU GLOBULE ROUGE : DECOUVERTE DES GROUPES SANGUINS :

(17, 20, 26, 28, 32, 35, 38)

B1 - La découverte de Karl LANDSTEINER, en 1900 :

Une des étapes primordiales dans l'histoire de la médecine a les apparences d'un travail d'artisan.

En 1900, Karl LANDSTEINER est assistant à la chaire d'Anatomie Pathologique de la faculté de Médecine de Vienne.

Il prélève des échantillons de son propre sang et celui de cinq de ses collaborateurs.

Il prépare des suspensions salines de leur globules rouges, après les avoir séparées du sérum.

Chaque sérum est mélangé avec chacune des suspensions de globules rouges : dans quelques uns des mélanges, les globules rouges sont agglutinés, dans d'autres ils ne le sont pas.

Il est donc clairement mis en évidence des différences dans les sangs humains.

Après avoir simplement mentionné cette agglutination du sang de sujets humains différents, dans un article paru en 1900, LANDSTEINER va multiplier les prélèvements sanguins (à partir de 22 donneurs) et reproduire ses expériences.

• En 1901, il consacre un article entier à la découverte du fait que cette agglutination est un phénomène normal chez des hommes en bonne santé.

"Le sérum d'hommes en bonne santé n'a pas seulement un effet d'agglutination chez des espèces animales, mais également sur les corpuscules sanguins d'individus différents".

Il est intéressant de noter qu'au début, LANDSTEINER n'exclut pas le fait que l'agglutination puisse éventuellement être liée à une maladie. Il poursuit dans la note :

"il reste à déterminer si ce phénomène est dû à des différences individuelles originelles ou à l'influence de blessures ou d'éventuelles infections bactériennes. J'ai observé que ce comportement était particulièrement accentué dans le cas de sang provenant de patients gravement malades".

B2 - Cependant quel que puisse être le mécanisme à l'origine de leur différence d'agglutinabilité, ces globules rouges peuvent être classés (1902).

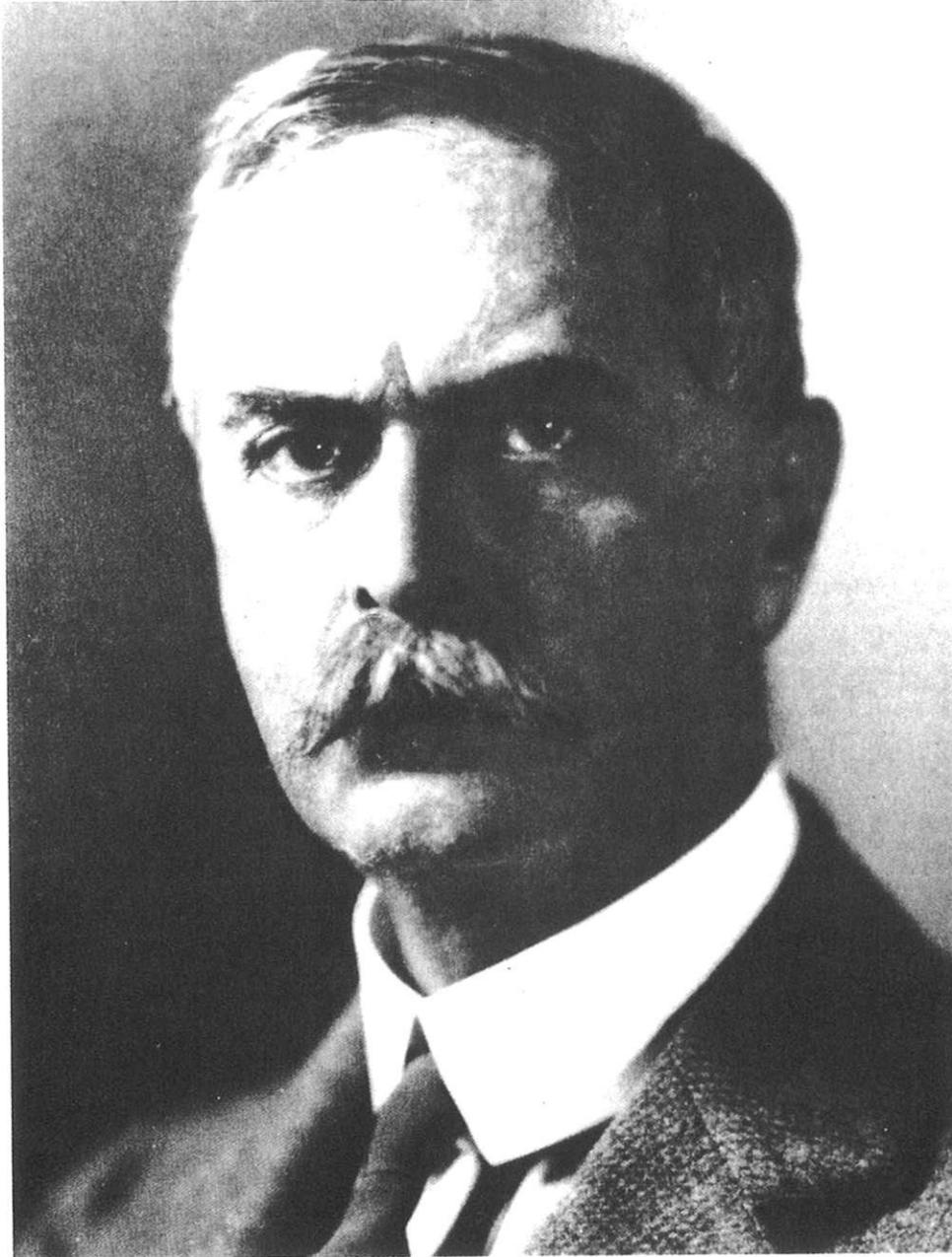
K. LANDSTEINER va en définir 3 types :

- * Les deux premiers sont nommés tout naturellement **A** et **B**.
- * Le troisième, qui n'est agglutiné par aucun sérum, sera d'abord désigné par la lettre "C". LANDSTEINER l'appellera plus tard 0 (zéro). Par la suite, et en concordance avec l'utilisation des lettres A et B pour les deux autres groupes, ce 0 (zéro) deviendra la lettre **O**.

LANDSTEINER est presque immédiatement conscient de la valeur de ses découvertes : il en souligne l'importance pour la médecine légale : le sang séché conserve ses propriétés d'agglutination. Il affirme aussi l'importance du système ABO pour les transfusions : les accidents survenant lors des transfusions sanguines seront désormais expliqués.

Le quatrième groupe, le groupe **AB**, -dont les globules rouges sont agglutinés par le sang des groupes A et B et dont le sérum, par contre, n'agglutine pas les globules rouges des autres groupes- va échapper à la perspicacité du chercheur autrichien.

Il n'en soupçonne même pas l'existence.



— Portrait de Karl Landsteiner.

1868 - 1943

Prix Nobel de Médecine en 1930

A la décharge de LANDSTEINER, il convient de préciser que ce groupe AB est le plus rare des quatre (en France, 3 % de la population seulement) et du fait même de sa rareté et du nombre peu élevé de donneurs expérimentaux dont il disposait, les chances qu'il avait de découvrir ce phénotype lors de ses travaux, étaient infimes.

B3 - La découverte de ce quatrième groupe, le groupe AB survient en 1902.

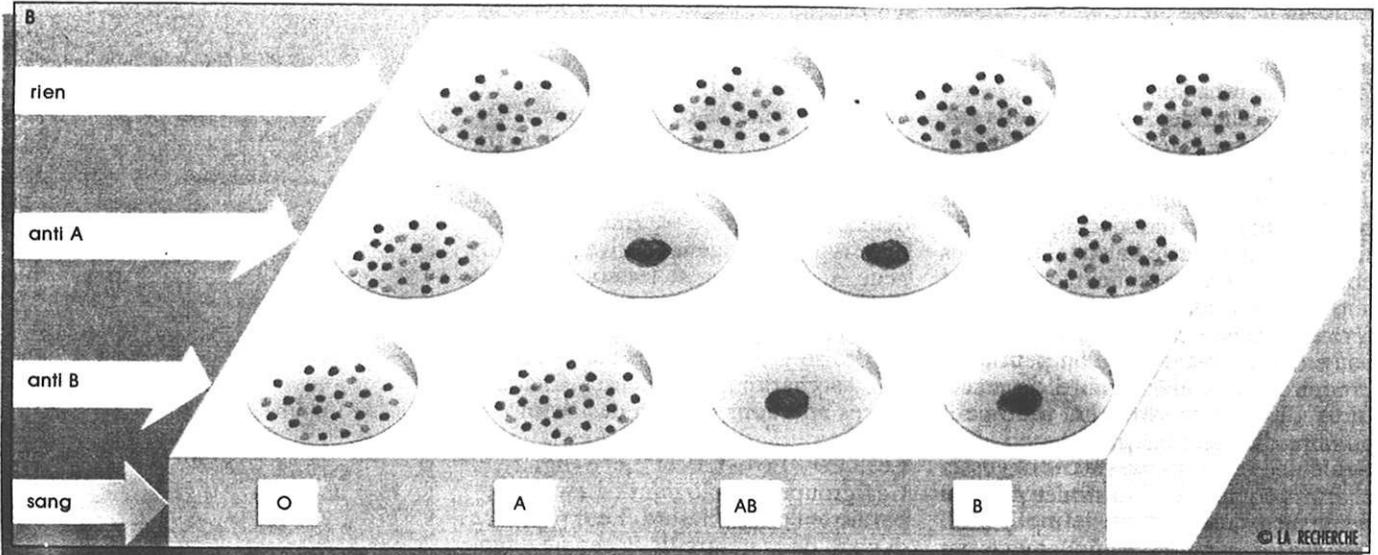
Elle est l'oeuvre de deux collaborateurs de Karl LANDSTEINER : DECASTELLO et STURLI.

En examinant plus en détail les différents groupes :

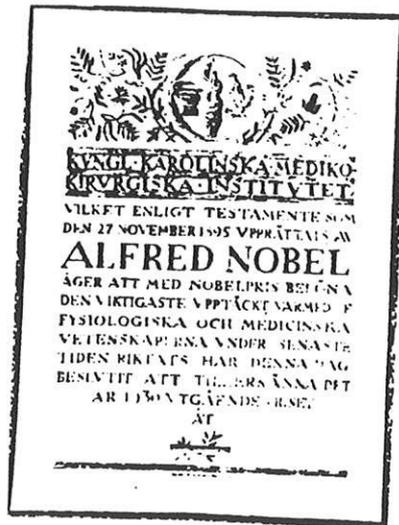
- * Le groupe A correspond aux sujets qui portent le seul facteur A sur leurs globules rouges.
- * Le groupe B correspond à ceux qui ne portent que le facteur B sur leurs globules rouges.
- * Le groupe AB représente les sujets qui portent à la fois le facteur A et le facteur B.
- * Le groupe O définit les individus dont les hématies sont dépourvues du facteur A et du facteur B.

Par analogie avec le phénomène d'agglutination bactérienne, déjà connu en présence d'un sérum de convalescent, l'agglutination des globules rouges observée hors du mélange de sang d'individus différents a été rapidement rattachée à une réaction immunologique.

La découverte de LANDSTEINER est rendue possible par le fait que, à l'état normal, des anticorps anti-A et anti-B existent dans le sérum humain, chez tout sujet qui ne porte pas l'antigène correspondant sur les hématies.



En 1930, le prix Nobel de médecine couronne les travaux de Landsteiner.



C'est ainsi que les sujets du groupe A ont toujours dans le sérum un anticorps anti-B, les sujets du groupe B ont toujours dans leur sérum un anticorps anti-A, les sujets du groupe O ont toujours dans leur sérum des anticorps anti-A et anti-B.

Les sujets du groupe AB ne portent dans leur sérum ni anticorps anti-A, ni anti-B (Cf. : schéma).

Lors de leur découverte, les anticorps anti-A et anti-B sont considérés comme des anticorps "naturels". Ils semblent être des molécules d'apparition naturelle, sans stimulation par l'antigène correspondant.

On sait maintenant que les antigènes A et B sont très largement distribués dans la nature. Par exemple, on les trouve dans la membrane des bactéries saprophytes de l'intestin, et ceci est à l'origine de la formation soi-disant "naturelle" des anticorps correspondants.

B4 - En 1902, les quatre groupes du système ABO sont définis.

Mais l'importance des découvertes successives de LANDSTEINER, CASTELLO et STURLI n'est pas immédiatement comprise et acceptée par l'ensemble du corps médical.

* Dans sa formulation même, la nomenclature ABO est contestée. JANSKY, en 1906 et MASS, en 1910, soutenus par l'American Medical Association, recommandent une désignation en chiffres romains (le groupe O devient le groupe I). Et malgré la prise de position de la Société des Nations qui, en 1928, adopte la dénomination ABO, il ne sera pas rare, jusqu'à la dernière guerre mondiale de rencontrer l'une ou l'autre des deux nomenclatures.

* Malgré la découverte de LANDSTEINER, beaucoup de médecins, jusqu'en 1914, n'établiront pas les relations entre les accidents transfusionnels et les groupes sanguins.

Ainsi, certains comme l'allemand VORT, constatent encore en 1910, que le sang d'un même donneur peut être toléré par certains receveurs et provoquer des accidents chez d'autres, mais sans faire le rapprochement avec les groupes sanguins.

Groupes sanguins	% dans la population française	Antigène présent sur l'érythrocyte	Anticorps présent dans le sérum
A	45	A	Anti-B
B	9	B	Anti-A
AB	3	A et B	ni Anti-A , ni Anti-B
O	43	ni A , ni B	Anti -A et Anti- B

Définition des groupes sanguins de base à la fois en fonction de l'antigène (ou des antigènes) portés par l'hématie et en fonction des anticorps présents dans le sérum

Certains continueront à répandre les erreurs les plus grossières, longtemps encore après qu'elles aient été démontrées.

En 1908, LITRE dans son "*Dictionnaire de Médecine, de Chirurgie, de Pharmacie et des Sciences qui s'y rapportent*", ouvrage entièrement revu par A. GILBERT, Professeur à la faculté de Médecine de Paris, définit ainsi la transfusion sanguine :

« opération par laquelle on fait passer du sang dans les veines d'un individu dans celles d'un autre individu, des veines d'un animal dans celles d'un autre animal ou bien encore des veines d'un animal dans celles d'un homme pour remplacer le sang qui a été perdu par une hémorragie. Opération reprise en honneur au XIXème siècle et qui donne d'excellents résultats ».

Définition d'autant plus étonnante que depuis 1873, LANDOIS et MULKER ont démontré de façon formelle que le sang humain ne peut en aucun cas se mélanger avec celui d'un animal.

B5 - Parallèlement à cette ignorance, les recherches continuent :

En 1911, VON DUNGEN et HIRSZFELD découvrent :

* que l'antigène A est dédoublé et qu'il existe en réalité deux types d'hématies :

- . Les hématies A₁ (80 % des sujets du groupe A),
- . et les hématies A₂ (20 % des sujets du groupe A).

Le sérum anti-A contient en réalité un mélange de deux anticorps,

- . l'un anti-A₁, actif contre les hématies A,
- . l'autre anti-A₂, actif à la fois contre les hématies A₁ et A₂.

Alors que le sérum des sujets du groupe AB ne contient aucune agglutinine, le sérum des sujets A₂B peut contenir une agglutinine anti-A₁.

C - AUTRES VOIES DE RECHERCHE :

D'autres voies de recherches sont dirigées vers l'utilisation potentielle des groupes sanguins dans la génétique médicale.

C1 - Quelques exemples :

C'est ainsi qu'en 1923, Raymond TURPIN en France et PENROSE en Angleterre, essaient de démontrer une relation entre mongolisme et groupe sanguin et qu'en 1926 Edouard TOULOUSE cherche à dépister une corrélation entre maladie mentale et groupes sanguins.

Les résultats sont négatifs et le thème de recherche abandonné.

C2 - Groupe ABO et notion de race :

Mais les grands débats scientifiques de l'époque concernent surtout l'existence de races primordiales.

On s'interroge sur les origines de populations comme les Amérindiens ou les Tziganes.

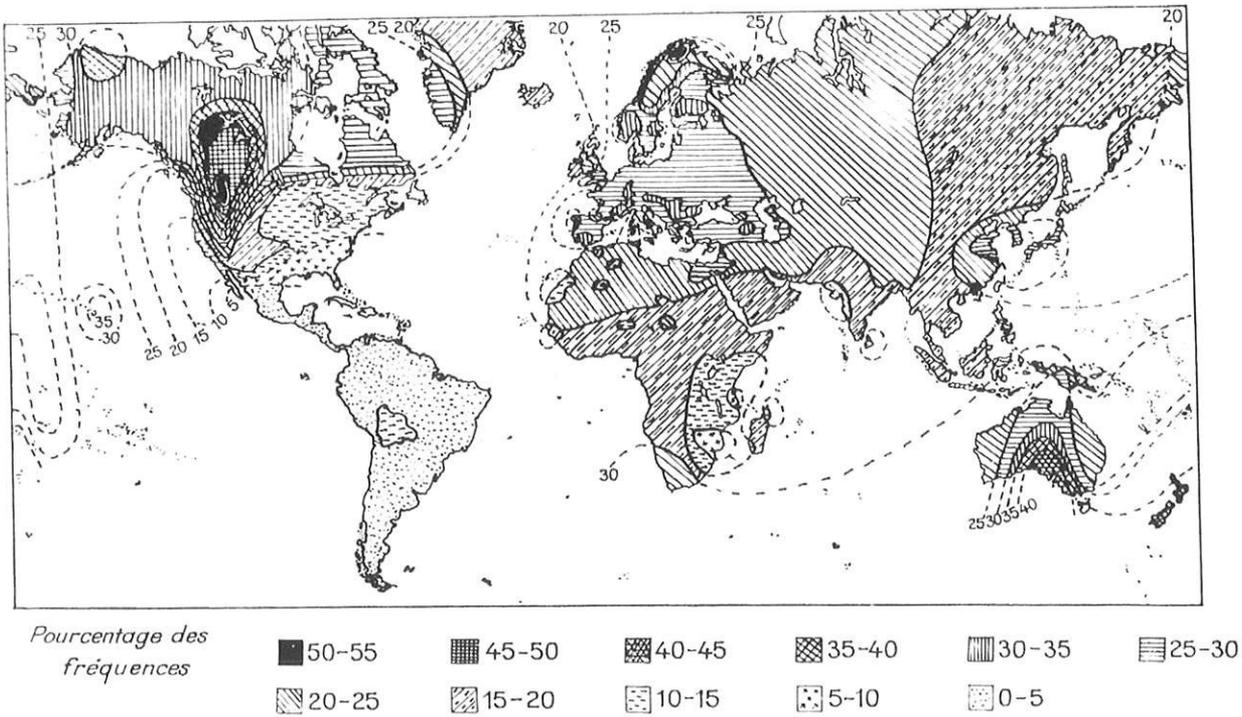
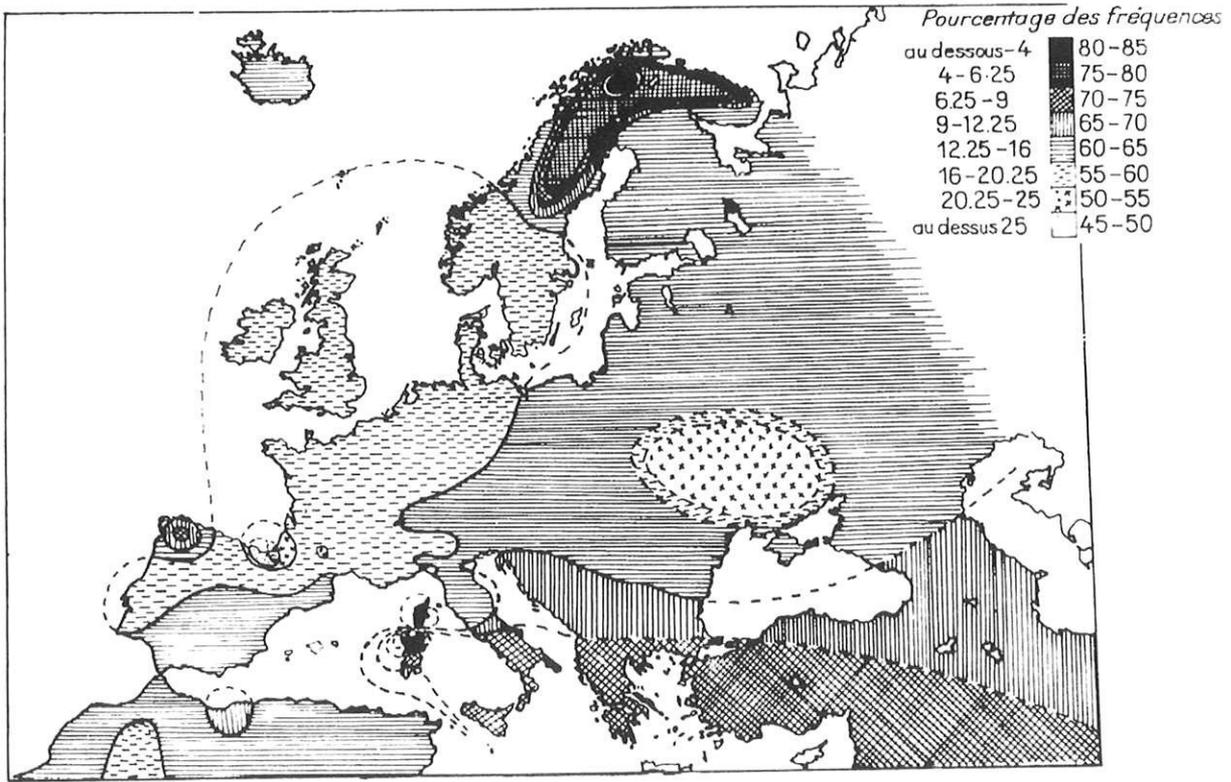
La question est aussi de savoir si les Juifs constituent une race distincte.

Des xénophobes extrémistes, tels René MARTIAL, expliquent qu'il faut pratiquer des tests sanguins sur les candidats à l'immigration, originaires de l'Est, pour empêcher l'entrée en France de personnes du groupe B.

La raison essentielle pour laquelle les races suscitent tant d'attention tient à la découverte par les polonais Ludwik et Anna HIRSZFELD, des différences de distribution des groupes sanguins sur la planète. Comme pour la découverte réalisée par LANDSTEINER, en 1900, ces différences furent trouvées soudainement et sans signes avant coureur.

Ludwik HIRSZFELD a été chargé, pendant la première guerre mondiale, à Salonique, de s'occuper de plusieurs milliers de soldats alliés provenant de nombreux pays et colonies et qui servent sur un front où l'activité militaire est des plus réduite.

Il teste au moins 500 sujets de 16 groupes ethniques et essaie de déterminer parmi cette population, la fréquence des groupes sanguins A et B à mesure qu'on traverse le continent Eurasien.



— Distribution du gène A dans le monde (d'après A.E. Mourant (modifié)). In The distribution of the human blood group. Ed. Blackwell Scientific publications Oxford.

Les résultats, publiés en 1919, sont frappants. Il existe une nette différence de fréquence de A et de B. Les A sont majoritaires dans le Nord-Ouest de l'Europe, et les B en Asie Centrale.

La répartition des groupes sanguins ne coïncide pas forcément avec les classifications classiques des races qui reposaient jusqu'alors sur des critères morphologiques : taille, couleur de la peau, forme du crâne, chevelure, etc...

HIRSZFELD conclut qu'il existe deux races primordiales, dont les origines coïncident avec la concentration la plus élevée de groupe A et de groupe B.

Ce n'est qu'un point de vue... mais l'impact est tel qu'on lance une vague d'études autour du monde pour confirmer et élargir les résultats de HIRSZFELD.

La découverte, en 1923, chez les Amérindiens, d'un pourcentage très élevé de groupe O (jusqu'à 90 %) accroît l'intérêt et renforce les spéculations selon lesquelles des populations -où sous-groupes- atteints de maladies, pourraient montrer une distribution particulière des groupes sanguins.

D - VERS LA DEFINITION DE L'HOMME :

De façon quasi prophétique, LANDSTEINER prévoit dès 1904 qu'
*« un jour viendra où les groupes sanguins définiront l'homme
mieux que les empreintes digitales ».*

Dans les années qui suivent sa découverte, des constatations sont faites qui vont dans ce sens :

D1 - Le groupe sanguin ABO d'un homme demeure le même de la naissance à la mort
(et même très longtemps après la mort, comme l'a montré l'étude de certaines momies égyptiennes) :

Les quelques exceptions à cette règle, signalées récemment au cours des leucémies aiguës demeurent extrêmement rares et ont une origine thérapeutique.

D2 - Les facteurs du groupe sanguin ne sont pas limités au sang, on les retrouve en effet dans les autres tissus de l'organisme.

D3 - Le système ABO n'est pas le seul qui existe.

LANDSTEINER et son élève LEVINE découvrent en 1927 de nouveaux systèmes de groupe sanguin dit MN et P, qui résultent de l'immunisation de lapins par des érythrocytes humains. Les groupes sanguins sont donc susceptibles de se combiner.

Convaincus qu'il en existe d'autres, les deux chercheurs vont alors persévérer dans leurs travaux.

D4 - Les groupes sanguins ABO se transmettent de façon héréditaire :

La découverte que les groupes sanguins étaient des caractères transmis héréditairement de génération en génération, selon les lois mendéliennes, a beaucoup renforcé leur intérêt biologique.

OTTENBERG et EPSTEIN ont suggéré, en 1908, que les groupes étaient transmis héréditairement :

"La coïncidence qu'un frère et une soeur, dont les sangs ont été étudiés, appartenaient au même groupe d'agglutination, a conduit les auteurs à se renseigner sur le point de savoir si cette caractéristique du sang -qui d'après les travaux de HEKTOEN et GRAY paraît être un caractère permanent de l'individu- était héréditaire.

HEKTOEN a testé une famille et a trouvé que la mère et trois des enfants appartenaient au groupe I et l'autre enfant du groupe II. Les auteurs ont étudié deux familles. Dans l'une on a trouvé que la mère et sept enfants appartenaient au groupe II ; le père n'a pu être étudié.

Dans une autre famille, père, mère et quatre enfants appartenaient tous au groupe III.

Il a paru que c'était probablement une coïncidence que la mère et le père soient du même groupe, mais que cela pouvait être une question d'hérédité que les enfants le soient aussi.

Avant que des conclusions précises puissent être tirées sur ce sujet, une grande quantité de travail consciencieux doit être entrepris et les auteurs espèrent présenter d'autres études par la suite. Il semble toutefois que, du fait de leur nature nettement opposée, ces caractéristiques sanguines, si elles sont vraiment héréditaires, doivent constituer un très bon exemple des lois mendéliennes de l'hérédité".

BATESON, dans son livre, MENDEL'S principles of heredity, publié en 1909, commence le chapitre intitulé "Preuves de l'hérédité mendélienne chez l'homme" par ces mots :

"De la transmission héréditaire mendélienne des caractères normaux chez l'homme, on a encore peu de preuves. Un seul cas a été établi avec quelque netteté : à savoir celui de la couleur des yeux".

Il fallut attendre 1924 pour que le mode de transmission soit décrit par BERNSTEIN.

Pour BERNSTEIN, les groupes du système ABO sont conditionnés par trois gènes allélomorphes :

- * Le gène A qui conditionne l'apparition du facteur A sur l'hématie .
- * Le gène B qui conditionne l'apparition de facteur B sur l'hématie.
- * Le gène O (appelé initialement R par l'auteur) qui ne conditionne l'apparition d'aucun facteur. C'est un gène "muet".

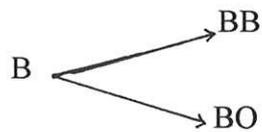
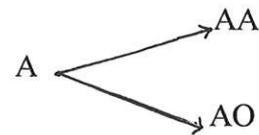
A et B sont eux sans dominance (gènes codominants).

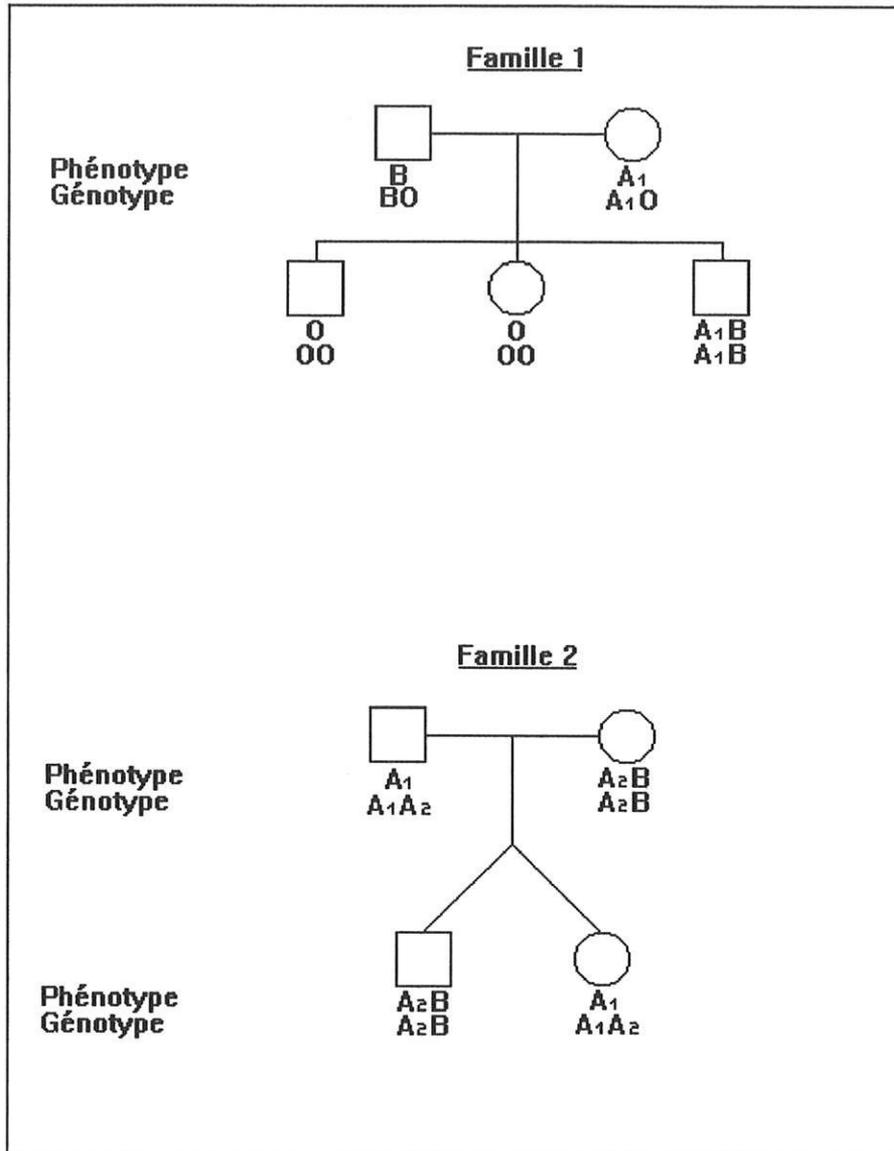
Chacun domine O. Les groupes A et B pourront donc correspondre à deux génotypes : l'un, homozygote (AA ou BB), l'autre hétérozygote (AO ou BO).

Le groupe O, toujours formé de deux gènes récessifs, est nécessairement homozygote, tout comme le groupe AB formé de deux gènes codominants.

Le tableau illustre les différentes combinaisons :

Phénotypes Génotypes





Hérédité des groupes A₁, A₂, B, O montrant comment les génotypes peuvent être révélés par les phénotypes des personnes apparentées

En 1930, THOMSEN, FRIEDENREICH et WORSACE ont avancé la théorie des quatre allèles pour y inclure les sous-groupes A₁ et A₂, ce qui élargit la théorie de BERNSTEIN. La théorie des quatre allèles a été confirmée par des études portant sur 103 familles (FRIEDENREICH et ZACHO, 1931).

Un enfant reçoit de chacun de ses parents l'un des quatre gènes A₁ - A₂ - B ou O, qui se combinent pour constituer dix génotypes (Cf. : tableau).

En utilisant les antisérums anti-A, anti-B, anti-A₁, on peut distinguer six phénotypes.

En dehors des informations qui peuvent être obtenues par les groupages des familles, on ne peut différencier les génotypes A₁A₁, A₁A₂ et A₁O, ni les génotypes BB et BO, ni A₂A₂ et A₂O.

Le génotype exact apparaît chez les sujets A₁B, A₂B et O.

Bien qu'il soit impossible de reconnaître le génotype exact des sujets A₁, A₂ et B, en utilisant des sérums anti-A, anti-B et anti-A₁, les génotypes sont souvent révélés par le groupage d'autres membres de la famille. Par exemple dans la première famille, il est clair, d'après les groupes sanguins des deux enfants les plus âgés, que chacun des parents doit posséder le gène O. Le père, par conséquent, est de groupe BO et la mère A₁O.

Dans la seconde famille, le père et la fille jumelle sont de phénotype A₁ et, sans la preuve apportée par les phénotypes de la mère et du garçon jumeau, leurs génotypes n'auraient pu être précisés. Le garçon a reçu B de sa mère et A₂ lui est venu de son père, dont le génotype doit être A₁A₂.

La fille, de phénotype A n'a pas de B et doit par conséquent avoir reçu A₂ de sa mère ; le génotype de la fille jumelle est par conséquent A₁A₂.

E - LE SANG CITRATE :

(8, 11, 15, 23, 24, 38)

La coagulation du sang représente toutefois un obstacle technique à l'essor de la transfusion.

E1 - Historique :

Les travaux d'Alexis CARREL (lauréat du prix Nobel en 1912), montrent qu'une triple suture assure une anastomose parfaite des vaisseaux et que, en préservant la continuité de l'endothélium vasculaire, elle permet d'éviter la thrombose.

Un américain, George CRILE, met au point un procédé de transfusion sanguine directe, en reliant l'artère du donneur à une veine du receveur, soit par l'intermédiaire d'une canule, soit en effectuant une suture (ce qui entraîne la perte définitive de l'artère radiale).

On se rend compte que la continuité endothéliale n'est pas indispensable et que les résultats sont les mêmes en utilisant un raccord entre les vaisseaux : les risques de coagulation, phlébites, embolies sont considérablement réduits.

Des vaisseaux d'animaux fixés dans la paraffine (PAYR, 1912), des tubes métalliques ou de verres paraffinés vont être utilisés.

En France, on préfère le tube aux parois d'or paraffinées de TUFFIER et CARREL.

On va réintroduire la méthode de la seringue. Avec l'appareil de UNGER, qui emploie une injection continue de solution salée à travers l'instrument, le sang n'a pas le temps de coaguler.

Vers 1910, on transfuse du sang frais (environ 300 ml).

Cependant, injecter du sang frais présente des inconvénients :

- * Le receveur s'expose à la contamination par diverses maladies (la syphilis ou la malaria).
- * Le blocage des aiguilles et seringues est toujours possible par coagulation du sang.

La découverte d'un procédé chimique assurant la fluidité du sang à transfuser pourrait permettre son stockage, et sa disponibilité à tout moment.

Il serait même possible d'éliminer les échantillons porteurs de germes pathogènes en en faisant l'analyse.

Depuis le XVIIIème siècle, on sait que l'addition de certaines substances dans le sang le rend incoagulable.

* En 1770, HEWSON rapporte que des bouchers maintiennent à l'état liquide le sang des bêtes abattues en y ajoutant simplement du sel de cuisine.

* En 1892, LANDOIS suggère l'hirudine, extraite des glandes salivaires de sangsues -sans résultat concluant-. L'héparine est également utilisée.

Mais l'apport de ces substances entraîne bien souvent des réactions toxiques.

E2 - La découverte :

En 1895, PEKELHARING découvre que le citrate de soude ajouté au sang empêche sa coagulation.

Il comprend que cette action est due à une modification des sels de calcium du sang.

Les travaux du français SABATTINI, en 1902, permettent de préciser la nature de ces modifications.

Le citrate, contrairement aux oxalates et aux fluorures, ne décalcifie pas le sang. En quelque sorte, il immobilise le calcium.

Le belge Albert HUSTIN, en 1914, va être le premier à utiliser le sang citraté en vue d'une transfusion.

Après des expériences menées sur l'animal, il conclut que le meilleur additif pour conserver la fluidité du sang est une solution de citrate de soude et de glucose.

Ces deux substances sont encore utilisées actuellement.

Le 27 mars 1914, la première transfusion de sang citraté est réalisée sans problème.

Le déclenchement de la première guerre mondiale va cependant empêcher la découverte de HUSTIN d'avoir le retentissement immédiat qu'elle mérite.

D'autres chercheurs vont même tenter de s'attribuer le mérite de sa découverte.

Après HUSTIN, WEILL et LEWISOHN, de New-York "découvrent", pour leur propre compte, la transfusion citratée.

LEWISOHN détermine les limites supérieures et inférieures du dosage en citrate de soude, par une technique simple utilisée pendant de nombreuses années.

Pour cette raison, dans son pays, on lui attribue la découverte de cette technique.

Voici comment il la décrit :

"Je fais simplement couler le sang par une canule ordinaire dans un récipient de verre contenant cinq centimètres cubes d'une solution à 10 % de citrate de soude. Pendant que le sang coule dans le récipient, il est agité avec un baton de verre, pour assurer un bon mélange du sang et de la solution de citrate. Le sang est alors versé dans un bocal ordinaire de verre qui est relié à une autre canule par un tube en caoutchouc".

De nombreuses publications se succèdent alors :

AGOTE, à Buenos-Aires, réalise avec succès deux transfusions de sang traité avec du citrate trisodique.

L'Argentine, qui n'est pas informé des autres travaux sur le sujet, imagine que sa découverte peut aider à résoudre les problèmes d'hémorragies et de transfusions aux Armées. Il communique ses expériences aux représentations diplomatiques des nations belligérantes en Argentine, qui n'y prêtent guère attention.

Ensuite, cette technique est apportée sur le front par un médecin américain d'origine anglaise, Oswald ROBERTSON.

C'est au Centre de triage et de premiers soins de Doullens, que sera réalisée la première transfusion de sang citraté sur un blessé de guerre. Ce geste aura par la suite, l'occasion d'être répété bien des fois.

En France, HEDON réalise une étude complète et définitive sur le sang citraté.

Il démontrera la quasi innocuité de cette technique en se fondant sur des expérimentations méthodiques.

C'est d'après le travail de HEDON que JAMBRAU s'intéresse à la transfusion citratée.

La méthode du "*bras à bras*" ne lui permettant pas de sauver tous les blessés devant être transfusés, Emile JAMBRAU décide de recourir à des transfusions de sang citraté à 4 pour 1000, recueilli et conditionné dans des ampoules de KIMPTON.

Les résultats sont communiqués le 11 juillet 1917 à la Société de Chirurgie et de très nombreux chirurgiens adoptent le principe défini par JAMBRAU, que WEILL et AMEVILLE rendent encore plus pratique.

Le 4 avril 1917, les américains se rangent aux côtés des armées de l'Entente et immédiatement, sur les conseils de BERNHEIM, le service de santé de l'armée des Etat-Unis d'Amérique utilise la transfusion de sang citraté.

HUSTIN résume l'histoire de sa découverte de la façon suivante :

"Née en Belgique au début de 1914, utilisée par les allemands en 1916, elle ne parvient en France qu'en 1917".

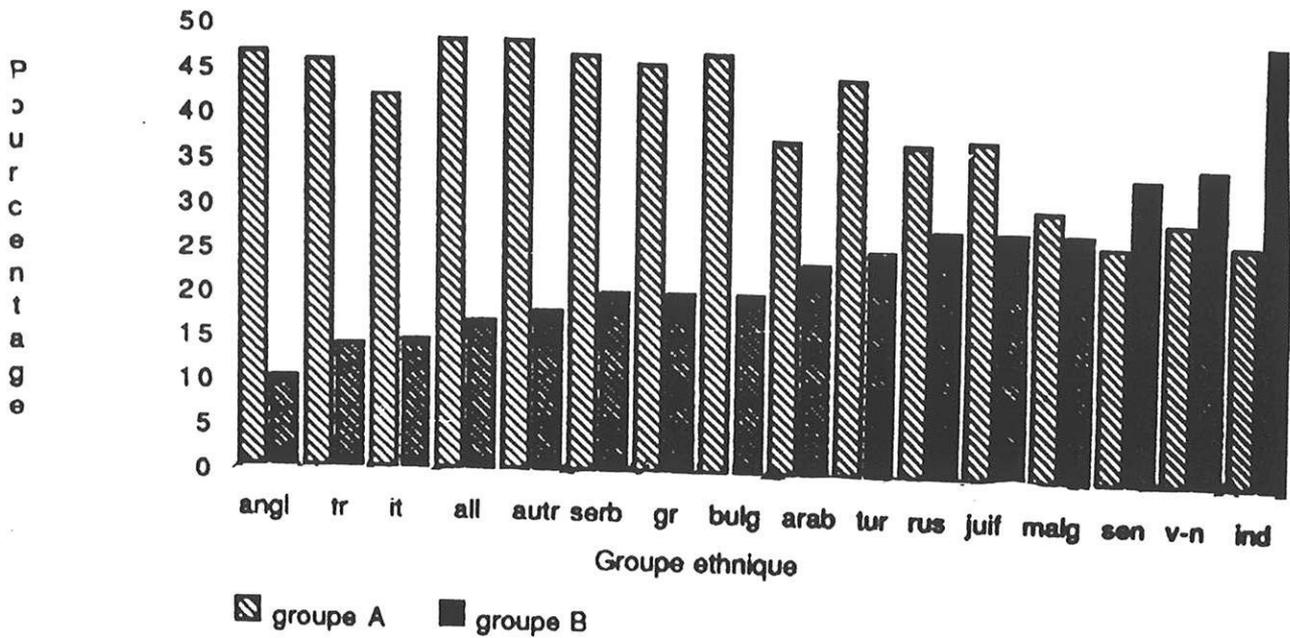
"Nous disons que nous (HUSTIN) avons conçu, réalisé et méthodisé les premiers la transfusion de sang citraté. Quant au mérite de sa vulgarisation, LEWISOHN doit le partager avec un grand nombre de ses collègues américains, qui prirent connaissance de notre travail en même temps que lui".

E3 - Conséquences de la découverte :

Les techniques de transfusion sanguine se sont simplifiées. De chirurgicales (dénudation des vaisseaux), elles sont devenues médicales (ponctions veineuses).

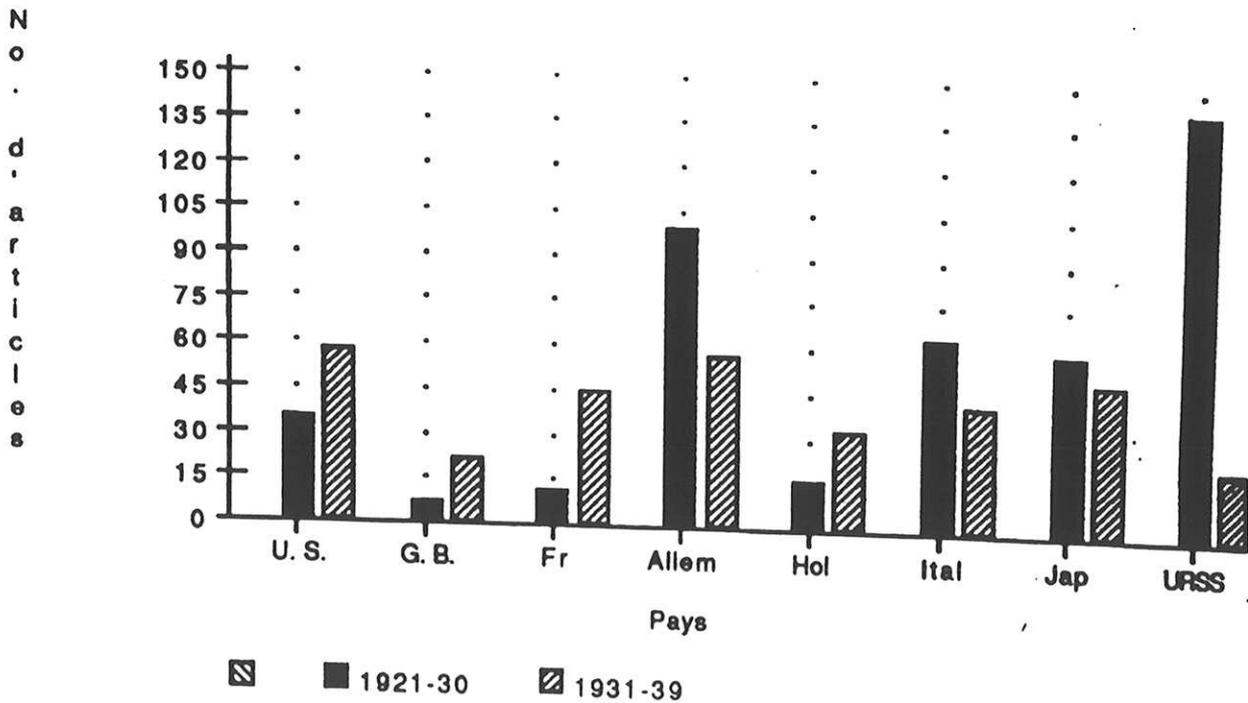
Grâce à la découverte des groupes sanguins ABO par LANDSTEINER, grâce à la découverte de HUSTIN sur les propriétés du sang citraté, la transfusion sanguine va pouvoir répondre à des indications de plus en plus nombreuses.

Diagramme . Résultats des Hirszfelds, 1919.



Source : Ludwig et Hannah Hirszfeld, « Essai d'application des méthodes sérologiques au problème des races ». *Anthropologie*, 29 (1919), p. 534.

Diagramme . Articles et pays d'auteur, 1921-1939.



F - LA DIFFUSION DES TRAVAUX PORTANT SUR LES GROUPES SANGUINS :

(11, 15, 17, 20, 23, 24, 27, 37, 38)

Un domaine scientifique tout nouveau appelle son lot de résultats et de notes qu'il faut disséminer sans retard aux sociétés savantes.

Aux Etats-Unis, en Italie, dans la jeune Union Soviétique, il y a eu un gros effort pour tenir les chercheurs informés.

Les publications se multiplient.

En Allemagne, une bibliographie sur la recherche des groupes sanguins fut publiée en 1932. Elle énumérait 3000 articles.

HESCH, le compilateur, soulignait la croissance gigantesque du nombre d'articles parus depuis le début du siècle :

- * Jusqu'en 1909 par exemple, il citait 40 articles,
- * puis pour la période 1909 - 1917 : 130 articles,
- * 1918 - 1923 : 430 articles,
- * 1924 - 1931 : 2369 articles.

Dans la tranche 1924 - 1931, 410 articles étaient parus pendant la seule année 1927 et 530 en 1928, avant un déclin et une stabilisation à 460 en 1929.

Un examen systématique pratiqué dans les principales revues médicales et anthropologiques américaines, anglaises, françaises et allemandes, révèle que plus de 1250 articles ont été publiés entre 1919 et 1939 sur le dépistage des groupes sanguins.

Une expression graphique de ces résultats montre en premier une courbe en croissance puis déclinante et stabilisée, suggérée par l'étude allemande de 1932.

On peut concevoir que les découvertes, leur diffusion, leur nouveauté, leur effet d'attraction auprès des chercheurs se traduisent par un pic de la courbe.

Le nivellement reflèterait alors les limites des découvertes réalisées et peut-être une saturation de l'intérêt.

Mais l'absence d'effondrement suggère qu'un pôle de recherche a été mis en place, que le travail s'est poursuivi autant du fait de l'élan premier que dans l'attente de découvertes majeures.

La découverte du groupe Rhésus, en 1940, sera l'occasion d'un regain d'intérêt de la part de la communauté scientifique pour l'étude des groupes sanguins.

CHAPITRE VI

DECOUVERTE DE L'ALLO-IMMUNISATION RHESUS

A - LES PRECURSEURS :

(4, 5, 8, 25)

A1 - Le produit de la conception peut-il, par ses constituants, induire des réactions chez sa mère?

L'hypothèse est ancienne.

Dès le début du XXème siècle, certains auteurs ont cru pouvoir décrire une réaction protéolytique spécifiquement antiplacentaire et pensent en tirer une méthode de diagnostic biologique de la grossesse.

"Que la mère puisse élaborer des substances susceptibles d'agir contre son oeuf propre n'est pas une idée nouvelle" (M. LACOMME).

A2 - Peu de temps après la découverte des groupes sanguins ABO, la découverte d'incompatibilités sanguines entre mère et enfant va se préciser.

Cependant, des auteurs tels que DIENST (1905) et Mc QUARRIE (1923), qui ouvrent cette voie de recherche, s'égarent en y cherchant en vain l'explication de la dysgravidie.

Pourtant, en étudiant l'hémolyse du sang de la mère par le sérum de l'enfant, BANSILLON (1925), envisage une relation entre ce phénomène et l'ictère physiologique.

En 1928, HIRSZFELD, constatant que les agglutinines maternelles franchissent le placenta, prononce le mot de

"grossesses hétéro-spécifiques".

En 1936, JOHSON affirme la possibilité d'une immunisation anti-A et anti- B au cours de la grossesse.

Enfin, en 1938, Ruth DARROW va affirmer que certains états pathologiques du nouveau-né sont liés à une de ces réactions maternelles anti-foetales dont l'antigène ne peut être qu'un élément du sang du fœtus.

L'hypothèse de Ruth DARROW va être en effet rapidement confirmée.

B - LA DECOUVERTE DU SYSTEME RHESUS :

(5, 17, 20, 29, 30, 31, 32, 35)

Le groupe Rhésus est le propre de l'homme, cependant il porte le nom d'un animal, le singe *Macacus Rhésus*.

Il nous faut expliquer ce paradoxe, car il s'agit réellement d'une méprise, qui fut consacrée par l'histoire.

**B₁ - La découverte de LEVINE et STETSON : l'anticorps de la femme
(ou Rh ou D) :**

B₁ - 1) On vient tout juste de comprendre que les accidents très divers : hydropisie, ictère, anémie, observés chez les enfants successifs de certains couples, appartiennent à la maladie dite "*Erythroblastose du nouveau-né*", notée à la naissance de certains enfants.

B₁ - 2) En 1939, LEVINE et STETSON publient un article historique décrivant comment une femme qui vient d'accoucher d'un enfant mort-né et macéré avait présenté une réaction hémolytique sévère due à la transfusion du sang de son mari.

On découvre ensuite que le sérum de la mère agglutine les globules de son mari et de l'enfant, mais non les siens.

Ce sérum agglutine également les globules de 80 sur 104 sangs de donneurs compatibles en ABO, MN et P.

Des essais d'immunisation de lapin à son égard ne donnèrent pas de résultat.

B₁ - 3) LEVINE et STETSON proposent une explication originale, presque révolutionnaire à la découverte de cette "agglutinine irrégulière".

La mère ne possédant pas le "*nouvel*" antigène, a été immunisée par son foetus porteur de l'antigène qu'il a reçu de son père.

Lorsque le sang du mari a été transfusé, l'anticorps maternel a réagi avec ce même antigène, présent sur les globules du père.

B1 - 4) Dans l'euphorie de la découverte, Philip LEVINE ne se soucie pas de donner un nom au système anticorps-antigène qu'il vient de reconnaître.

B2 - La découverte de LANDSTEINER et WIENER (1940)
(l'anticorps de cobaye-lapin) :

B2 - 1) Les événements en Europe Centrale ne lui permettant plus de travailler en Autriche, Karl LANDSTEINER a émigré. Il poursuit ses recherches dans un laboratoire de New-York et il est alors âgé.

Associé à WIENER, il poursuit une vaste expérimentation dans le but de découvrir des facteurs sanguins communs à l'homme et à certains animaux (en particulier les primates).

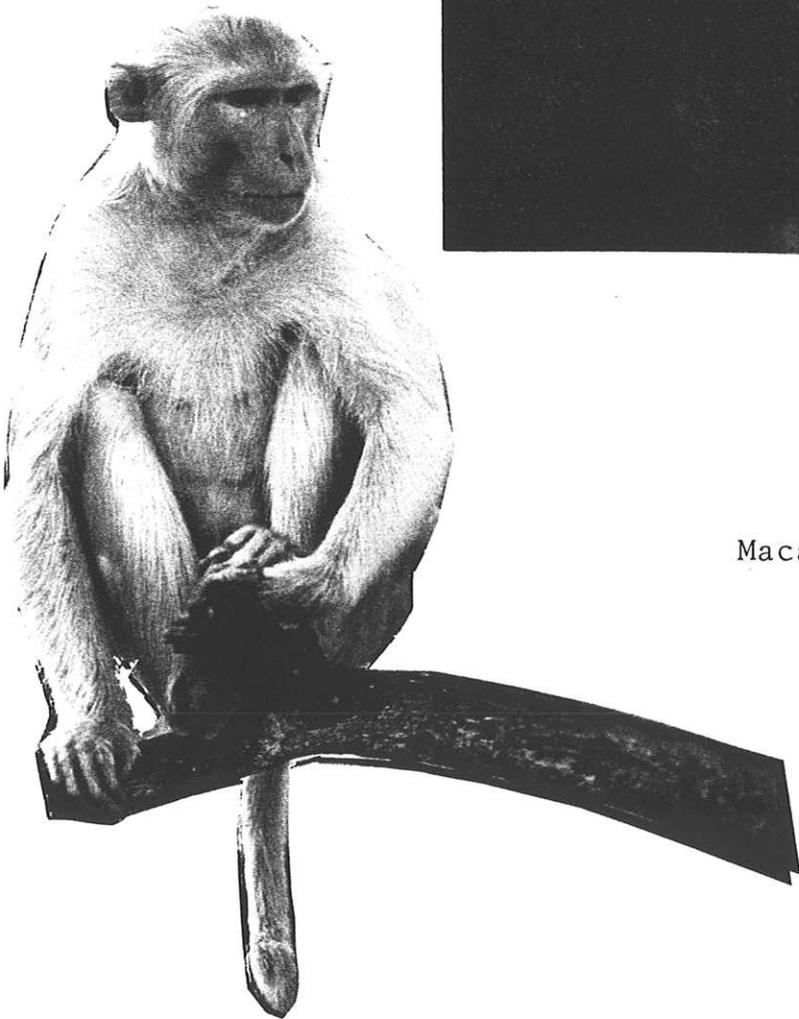
En injectant des globules de singe *Macacus Rhésus* à des lapins et des cobayes, LANDSTEINER et WIENER obtiennent un anticorps de cobaye ou lapin contre les globules rouges du singe et l'appellent anti-Rhésus.

Ils ont alors l'idée d'étudier le comportement de cet anticorps contre les hématies humaines.

Ils constatent alors que l'anticorps anti-rhésus agglutine parmi les hommes les globules rouges de 85 % des sujets de New-York.

Les auteurs appellent Rhésus positif (ou Rh⁺) les 85 % de sujets dont les globules rouges sont agglutinés par le sérum anti-Rhésus de ces lapins ou cobayes et Rhésus négatif (ou Rh⁻) les 15 % restants.

B2 - 2) L'étape suivante a été la démonstration par WIENER et PETERS, dès 1940, qu'un anticorps anti-Rh, apparemment identique à celui qui était produit par les lapins et cobayes contre les globules du singe, pouvait être trouvé dans le sérum de certains sujets ayant présenté des réactions transfusionnelles d'incompatibilité à la suite de transfusions de sang dont le groupe ABO était correct.



Macaque Rhésus

De nombreux accidents transfusionnels de ce type furent décrits.

La première observation en Europe est due à MOUREAU qui rapporte, en 1941, le cas d'une malade décédée à la suite d'une série de transfusions, en apparence compatibles ABO, mais qui avaient ensuite stimulé chez la patiente l'apparition d'un anticorps actif sur un facteur inconnu, présent sur les érythrocytes du donneur. Par la suite, il s'avéra que l'anticorps mis en évidence par MOUREAU n'était autre que l'anti-Rh de Karl LANDSTEINER et WIENER.

On reconnaît alors que l'allo-anticorps de LEVINE et l'hétéro-anticorps de LANDSTEINER et WIENER, définissent le même antigène, -c'est du moins ce que l'on croit à l'époque-.

B2 - 3) En 1941, LEVINE et ses collaborateurs : BURNHAM, KATZIN et VOGEL démontrent que dans certains cas, une grossesse peut jouer le même rôle qu'une transfusion ; au cours de la gestation (et surtout semble-t-il dans les derniers mois) des hématies foetales porteuses du facteur Rh⁺ peuvent franchir le placenta et passer dans la circulation maternelle et stimuler (si cette mère est Rhésus négatif) l'apparition d'anticorps anti-Rhésus.

Quand l'immunisation est suffisamment poussée, les anticorps anti-Rhésus maternels franchissent à leur tour la barrière placentaire et se fixent sur les hématies du fœtus, ce qui entraîne une hémolyse grave.

Ainsi s'éclaire le mécanisme de la maladie hémolytique du nouveau-né (ou érythroblastose foetale comme on l'appelait à l'époque) jusqu'alors mystérieuse et inexplicée.

B2 - 4) La découverte de l'antigène Rhésus a permis de mettre en évidence qu'une immunisation interhumaine était possible grâce à des facteurs érythrocytaires inconnus jusque là, auxquels ne correspondait aucune agglutinine naturelle sérique, mais seulement des anticorps immuns, et que cette allo-immunisation pouvait entraîner des états d'incompatibilité foeto-maternelle se traduisant chez le nouveau-né par un syndrome d'anémie hémolytique parfois grave.

Dès 1945, on va essayer de traiter le nouveau-né en soustrayant son sang chargé des anticorps maternels nocifs, et en le remplaçant par du sang normal.

Cette "*exsanguino-transfusion*" va permettre de sauver 80 % des enfants menacés.

Des méthodes de "*vaccination*" limitant la production des anticorps par l'organisme maternel sont découvertes et appliquées trente ans plus tard.

Ainsi, en l'espace de cinquante ans, la maladie hémolytique du nouveau-né aura tour à tour été décrite, comprise, traitée, prévenue. En 1945, elle tuait en France 3000 nouveaux-nés par an. Dans un futur proche, elle va probablement disparaître.

En ce qui concerne la transfusion sanguine, grâce à la découverte de cet antigène Rhésus, l'origine d'accidents transfusionnels inexplicables va être dès lors mise en lumière.

Cela va permettre la pratique de la transfusion sanguine de façon nettement moins risquée, et à plus grande échelle.

C'est dans ces acquisitions, de portée pratique considérable, que réside l'intérêt essentiel de la découverte du facteur Rhésus.

B3 - RH et LW : deux antigènes :

B3 - 1) Des discordances vont cependant commencer à apparaître, qui engendrent des doutes sur la similitude des deux anticorps.

On finit par découvrir que l'anticorps de LANDSTEINER et WIENER agglutine également les globules Rh négatifs à l'anticorps LEVINE, mais plus faiblement.

En réexaminant les méthodes utilisées pour les recherches, on se rend compte que LANDSTEINER et WIENER avaient pris des "*précautions*" afin de se mettre à l'abri des anticorps d'espèce (maintenant appelés anti-isotypes).

Ils avaient dilué leurs anticorps et les avaient absorbés au préalable sur des globules rouges humains faiblement réactifs.

Il existe quelques individus dont les globules rouges sont franchement positifs à l'anticorps de LEVINE (l'anticorps des femmes) et franchement négatifs à l'anticorps de LANDSTEINER et WIENER (l'anticorps de cobaye et lapin).

Comme on ne peut être à la fois Rhésus positif et Rhésus négatif, on convient qu'il faut différencier les deux anticorps.

Nous sommes à la fin des années 1960. Depuis 20 ans, le rhésus est universellement connu. Les cartes de groupe sanguin portent la mention Rhésus positif ou Rhésus négatif et la maladie hémolytique du nouveau-né est parfois dénommée "*maladie Rhésus*".

Philip LEVINE, pour son anticorps de femme, propose de garder le nom de Rhésus, qui deviendra **RH** (avec un H majuscule) et suggère qu'en l'honneur de LANDSTEINER et WIENER, l'antigène commun au singe et à l'homme devienne l'antigène **LW**.

B3 - 2) On sait maintenant d'où provient la confusion entre RH et LW : il y a beaucoup plus d'antigènes LW sur les globules des sujets Rh⁺ que sur les globules des sujets Rh⁻. Seuls les globules rouges des sujets Rh nuls n'en ont pas du tout.

Si on dilue un anti-LW, on ne détecte plus que les globules rouges Rh⁺. C'est là que résidait le piège.

B3 - 3) Les différences entre RH et LW ont été définitivement confirmées par la biologie et la génétique.

* RH est une protéine sans sucre, LW est une glycoprotéine.

* RH est produit par le chromosome n° 1, LW par le chromosome n° 19.

Ce sont donc bien deux systèmes génétiques différents.

Il y a bien deux groupes sanguins RH et LW. Ils fonctionnent en commun et constituent un ensemble d'antigènes associés sur la membrane du globule rouge, que J.P. CARTRON appelle le **complexe Rhésus**.

**C - MODE DE TRANSMISSION DES GROUPES RHESUS
ET RECONNAISSANCE DE LA COMPLEXITE DU SYSTEME :
(20, 30, 32, 35, 36, 37, 40 41)**

C₁ - En 1941, une étude portant sur 60 familles, semble montrer que le facteur rhésus est transmis comme un caractère mendélien simple, dominant.

LANDSTEINER et LEVINE postulent l'existence de 2 gènes :

* Rh conditionne la présence de facteur Rhésus,

* et rh conditionne son absence.

Rh est dominant sur rh.

On a donc :

GENOTYPES	PHENOTYPES	FREQUENCE
Rh Rh Rh rh	Rh ⁺	R ² + 2Rr
rh rh	Rh ⁻	r ²

C₂ - Très vite, on s'aperçoit que le facteur Rhésus est beaucoup plus complexe que le complexe ABO.

Il comprend en fait un nombre considérable de sous-groupes.

On en vient rapidement à parler de **système** Rhésus plutôt que de **facteur** Rhésus.

Cette complexité suscite à la fois intérêt et confusion.

De très nombreux travaux sont consacrés au système Rhésus.

Chaque école a sa nomenclature et n'en veut point démordre.

Vers 1947 - 1948, la situation est très confuse.

C'est alors qu'intervient un généticien anglais nommé Ronald FISCHER. Il n'est pas médecin, il n'a même jamais vu de de malade, ni de globules rouges au microscope. C'est un mathématicien de la génétique. On lui soumet des arbres généalogiques des familles concernées et il propose des règles. Il reconnaît l'existence de six sous-facteurs qu'il nomme C, D E, c, d, e, dont la combinaison explique les diverses formules rencontrées.

On lui dit qu'il a peut-être raison, mais qu'il y a un très grand nombre de combinaisons qui n'ont pas été vues.

Avec le flegme de Cambridge, il répond : "*attendez*".

En effet, dans les années qui suivent, la description de nouvelles familles vient à peu près à combler les manques, les absences initiales (en biologie, une telle prédiction est tout à fait exceptionnelle).

RACE et SANGER, puis WIENER, montreront ultérieurement que les faits sont encore plus complexes.

Mais les principes posés par FISCHER restent vrais et expliquent la transmission héréditaire des facteurs du système rhésus.

D - L'ACCELERATION DES RECHERCHES :

(20, 32, 36, 37, 38)

On assiste à une véritable explosion des recherches consacrées aux groupes sanguins.

De nouveaux systèmes de groupes érythrocytaires sont découverts et décrits.

Les plus importants sont :

- * le groupe LEWIS, identifié par WIENER
- * le groupe LUTHERAN, par CALLENDER
- * le groupe KELL, par COOMBS
- * le groupe DUFFY, par CUTBUSH
- * le groupe DIEGO, par LAYRISSE
- * le groupe XG, par MANN.

Des groupes de globulines du sérum sont reconnus, qui enrichissent la liste des marqueurs sanguins.

D'une façon plus générale, c'est à une renaissance de l'immuno-hématologie que l'on assiste.

L'étude de la maladie hémolytique du nouveau-né stimule les recherches sur l'immunologie des anémies.

Elles permettent de classer certaines anémies hémolytiques acquises, grâce en particulier au test de COOMBS, MOURANT et RACE (1945).

E - AU-DELA DE LA MEDECINE :

(7, 9, 10, 11, 39)

La découverte des groupes sanguins A, B, O, la complexité du système rhésus, revêtent un grand intérêt qui dépasse les frontières des sciences médicales.

Les anthropologues, les ethnologues vont y voir une nouvelle source de connaissance, en utilisant le fait que les caractères sanguins se transmettent irrémédiablement de génération en génération.

E1 - Groupe ABO :

Si le groupe O présente des fréquences élevées dans toutes les populations périphériques de l'ouest de l'Europe et du monde méditerranéen (Ecosse, Irlande, Islande, Bretagne, Sud-Ouest de la France, massifs montagneux de Sardaigne, Appenins, montagnes du Maghreb, péninsule arabique) et chez les indiens d'Amérique Centrale et du Sud, le groupe B a une fréquence maximale en Asie Centrale et dans le nord de l'Inde.

E2 - Système Rhésus :

Beaucoup plus nettement que pour les systèmes A, B, O, la répartition géographique des facteurs Rhésus apparaît très diverse.

Ainsi, on note dès 1950, de grandes variations dans la fréquence du facteur Rhésus positif :

- * 99 % chez les mongols,
- * 85 % chez les caucasiens,
- * et seulement 60 % chez les basques (la fréquence du groupe Rh- y est la plus élevée au monde.

E3 - Remonter dans le temps à partir de l'étude des facteurs sanguins :
le cas particulier des basques ;

Comme nous venons de le voir, les basques, parmi les populations européennes, ont conservé les caractères les plus particuliers :

- * fréquence du groupe O très élevée,
- * du groupe A très faible,
- * et du groupe B presque nulle,
- * dans le même temps, la fréquence du groupe Rh⁻ est très élevée.

Ce profil sanguin s'atténue progressivement à mesure que l'on s'éloigne du Pays Basque.

Il est vraisemblable qu'à l'époque paléolithique, l'Europe était peuplée de sujets à dominante O Rh⁻.

A partir du néolithique, les migrations venues de l'est de la Méditerranée (indo-européens) et les grandes invasions des peuples barbares venus de l'Europe de l'Est et d'Asie Centrale, ont modifié les caractères hématologiques.

Les basques auraient alors été "*victimes*" de leur isolement, de leur culture et de leur langue.

Leur profil sanguin pourrait donc constituer un vestige de l'Europe paléolithique.

Il est à noter que la langue basque est la seule langue, avec celle des lapons, qui n'appartienne pas à la langue indo-européenne.

E4 - Hématologie géographique :

La mise en évidence des relations entre populations humaines et marqueurs sanguins éclaire l'histoire des peuples d'un jour nouveau, par des informations de plus en plus précises.

C'est ainsi que depuis les années 1960, un nouveau domaine d'investigation est apparu, auquel sont rattachés les noms de J. BERNARD et de J. RUFFIE : l'hématologie géographique.

CONCLUSION

Les découvertes par Karl LANDSTEINER, des groupes sanguins ABO, puis du système Rhésus, représentent un progrès d'une importance capitale dans l'histoire de la médecine.

1° - Des conséquences pratiques considérables :

* Les groupes sanguins ABO :

Grâce à la découverte des groupes sanguins ABO, les accidents transfusionnels vont être enfin expliqués et des règles établies : les transfusions ne peuvent être faites que si le donneur et le receveur sont compatibles dans le système ABO.

Cependant, l'essor de la transfusion en thérapeutique se fera attendre.

Dans un premier temps, seules quelques tentatives sont faites, de loin en loin. Il faudra attendre la première guerre mondiale et particulièrement les campagnes d'Orient, aux Dardanelles et à Salonique pour qu'enfin les transfusions sanguines puissent être réalisées à grande échelle.

* Le système Rhésus :

En ce qui concerne le système Rhésus, tout va beaucoup plus vite.

Philip LEVINE découvre que l'étude du système Rhésus permet d'expliquer la maladie hémolytique du nouveau-né : l'enfant étant du même groupe (Rh +) que son père, la mère d'un groupe différent (Rh -) ; cette dernière va fabriquer pendant la grossesse des anticorps contre les globules rouges, contre les tissus de l'enfant.

Dès 1945, soit cinq ans plus tard, une méthode thérapeutique est trouvée. Il suffit de traiter le nouveau-né en soustrayant son sang chargé des anticorps maternels nocifs et le remplacer par du sang normal.

Cette exsanguino-transfusion permettra de sauver 80 % des enfants menacés. 30 ans plus tard, le traitement visera à limiter la production de ces anticorps par l'organisme maternel.

2° - Aspect novateur de la découverte et nouveau domaine de recherche :

La découverte soudaine et inattendue des groupes sanguins est aux yeux des historiens, démonstrative de la méthodologie scientifique.

Même si des recherches avaient été menées au XIXème siècle sur le sang de malades et le mélange des sangs provenant d'espèces différentes (hommes, lapins, moutons, chiens), les études pratiquées en 1900 par LANDSTEINER sur le sang de collègues bien portants étaient sans précédent.

Son observation selon laquelle le mélange du sang de deux individus provoquait parfois des agglutinations était si novatrice qu'elle fut le point de départ de la diffusion d'une nouvelle connaissance scientifique.

Les découvertes de LANDSTEINER marquent le développement de la sérologie et de l'immunologie, deux domaines essentiels de la biologie contemporaine.

3° - Une découverte témoignage :

Les résultats publiés par LANDSTEINER, puis par d'autres, nous ont laissé un témoignage limpide sur l'attitude face à la découverte de membres de milieux scientifiques, politiques et sociaux divers.

A travers la découverte des groupes sanguins ABO, nous voyons que science et politique ne constituent pas des domaines cloisonnés et très éloignés : les travaux scientifiques peuvent être détournés à des fins politiques.

4° - Prophétie et définition de l'homme :

« Un jour viendra où les groupes sanguins définiront l'homme mieux que les empreintes digitales ».

C'est ce que prédit Karl LANDSTEINER en 1903 - 1904.

La découverte des groupes sanguins ABO lui a valu le prix Nobel de médecine en 1930. La découverte du système Rhésus a consacré sa notoriété. Cependant, peut-être en raison du respect qu'inspire LANDSTEINER, les recherches ne s'orientent que sur les globules rouges. En 1950, un certain confort intellectuel s'est établi, inspiré par le dogme selon lequel il n'y a de groupe que sur des globules rouges

C'est alors qu'intervient la grande découverte de Jean DAUSSET.

En 1952, il observe un accident transfusionnel, du type de ceux qui sont observés lorsqu'il y a incompatibilité entre donneur et receveur, quand il y a erreur de groupe. Mais les vérifications montrent qu'il n'y a pas eu erreur, que donneur et receveur appartiennent aux mêmes groupes érythrocytaires.

Jean DAUSSET émet une hypothèse : peut-être existe-t-il des facteurs de groupes sur les globules blancs : c'est peut-être une incompatibilité dans les groupes de globules blancs qui explique l'accident.

Des tests simples d'agglutination leucocytaire par le sérum vont confirmer la valeur de l'hypothèse avancée.

C'est la troisième grande aventure de l'histoire des groupes sanguins, ou plus largement des groupes tissulaires, qui commence.

Le nouveau système s'appelle **HLA** (Human Leucocyte Antigen).

Les combinaisons connues du système HLA se chiffrent par centaines de millions. Si à ces combinaisons, on ajoute celles antérieurement connues des groupes érythrocytaires ABO, Rhésus, celles des groupes de globulines du sérum, on parvient à des milliards de milliards.

Comme la découverte de K. LANDSTEINER, la découverte de Jean DAUSSET aura des conséquences considérables sur le plan thérapeutique avec les greffes d'organes.

Elle aura également des conséquences du côté prédictif et préventif des maladies.

L'étude du système HLA nous montre que depuis qu'il y a des hommes et tant qu'il y en aura, il ne s'en trouvera jamais deux pareils, réserve faite des jumeaux vrais

- Chaque homme est un être unique -

Les découvertes de LANDSTEINER puis de DAUSSET ne présentent pas seulement une importance médicale et philosophique.

Elles ont également inspiré les recherches anthropologiques modernes, elles ont éclairé l'histoire des migrations humaines.

GUIDE CHRONOLOGIQUE

- 3330 av. J. C. Premiers signes cunéiformes signifiant sang
- 385 av. J. C Hippocrate énonce les 4 humeurs du corps
- 262 **HEROPHILE** distingue les artères des veines
- + 63 Ap. J.C. Première encyclopédie scientifique (CELSE)
- 1590 **Invention du microscope**
- 1628 **HARVEY** décrit la circulation du sang
- 1661 **Découverte des capillaires**
- 1665 **Première transfusion de sang de chien à chien (LOWER)**
- 1667 **Transfusion de sang d'animal à l'homme (DENIS)**
- 1673-1674 **LEEUWENHOEK** découvre les "globules rouges" et leur déformabilité
- 1731 **La coagulation du sang épanché arrête les hémorragies (PETIT)**
- 1777 **HEWSON** remarque des petites particules dans les tissus lymphoïdes (lymphocytes)
- 1793 **Première description clinique de l'hémophilie (CONSRUCH)**
- 1832 **Premier cas de lymphome décrit (Th. HODGKIN)**
- 1836 **Observation probable des plaquettes (NASSE)**
- 1838-1839 **La théorie cellulaire SCHEIDEN, SCHWANN et VIRCHOW**
- 1842 **Mesure des globules rouges, des globules blancs et des molécules (GULLIVER)**

1844		Premières observations et descriptions de la leucémie (DONNE, BENNETT, VIRCHOW)
1845		Premières microphotographies du sang (DONNE)
1851		Numération des globules rouges (VIERORDT)
1855		Description de l'anémie pernicieuse (Th ADDISON puis BIERMER)
1858		Isolement du fibrinogène du plasma
1877		HAYEM décrit les plaquettes
1859	DARWIN : "L'origine des espèces"	
1860-1865	PASTEUR et la microbiologie	
1865	MENDEL et les lois de l'hérédité	
	Claude BERNARD introduit la notion de "milieu intérieur" de biochimie et de médecine expérimentale	
1892		Description de la polyglobulie (VAQUEZ)
1897-1898		Description des cellules géantes de la maladie de Hodgkin (PALTAUF et STERNBERG)
1866-1945	MORGAN étudie le rôle des chromosomes (23 paires) dans l'hérédité	
1901-1902		Découverte des groupes sanguins A,B,O (LANDSTEINER)
		Découverte de la fonction oxyphorique de l'hémoglobine (BOHR, HILL, BARCROFT, ROUGHTON)
1908-1944		Transmission héréditaire des groupes sanguins, description des sous-groupes A ₁ et A ₂ (EPSTEIN, OTTENBERG, VON DUNGERN, HIRSZFELD, BERNSTEIN, FISCHER)
1911		L'hémophilie n'atteint que le sexe mâle (BULLOCH-FILDES)

1918	Première banque de sang en Angleterre
1925	Description et compréhension des thalassémies.
1926	Description de la maladie hémorragique (VON WILLEBRAND)
1929	Découverte de la vitamine K et de son rôle dans les hémorragies (DAM)
1939-1941	Identification du facteur Rhésus et reconnaissance de son rôle dans la maladie hémolytique du nouveau-né (WIENER, LANDSTEINER, LEVINE)
1939-1947	Premières descriptions des facteurs de la coagulation (QUICK)
1944	Traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né par exsanguino-transfusion
1947	Première rémission de leucémie aiguë après exsanguino-transfusion (BESSIS, Jean BERNARD)
1952	Découverte des antigènes leucocytaires qui permettront d'établir le système HLA

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - **ALBERT J.P.**
La mythologie du sang.
La Recherche, 1993 : 494 - 503.
- 2 - **ANDRE-LEICKNNAM B.**
Les premiers écrits médicaux. Le sang en Mésopotamie.
Nouvelle Revue Fr. Hémat., 1983, 25 : 141 - 144.
- 3 - **BARUK H.**
La médecine et la bible hébraïque.
Presse médicale, 1993, 12 : 1630 - 1631.
- 4 - **BAUDET J. H.**
Histoire de la médecine.
Grosrouvre, Dumerchez-Naoum, 1985, 1 vol : 261 p.
- 5 - **BAUDET J.H.**
L'iso-immunisation rhésus hier et aujourd'hui.
Gaz. méd. de France, 1980, 87, n° 32 : 4201 - 4204.
- 6 - **BERNARD J.**
Grandeur et tentations de la médecine.
PARIS, Buchet-Chastel, 1973, 1 vol. : 322 p.
- 7 - **BERNARD J.**
La légende du sang.
PARIS, Flammarion, 1992, 1 vol. : 283 p.
- 8 - **BERNARD J.**
Les erreurs de l'hématologie.
Act. scientifiques, 1988, 20 : 3 - 8.

- 9 - **BERNARD J. et RUFFIE J.**
Hématologie géographique.
PARIS, Masson et Cie, 1966 et 1972, 2 vol.. : 436 p et 357 p.
- 10 - **BERNARD J.**
Le sang, témoin et pilote de l'histoire.
Bul. Acad. Ntl. Méd., 1989, 173 : 1175 - 1199.
- 11 - **BINET J.L.**
Le sang et les hommes.
PARIS, Découvertes Gallimard, 1988, 1 vol. : 128 p.
- 12 - **BLUNDELL J.**
Successful case of transfusion.
Lancet, 1828 : 431 - 432.
- 13 - **BOYLE R.**
Trials proposed by Mr BOYLE to Dr LOWER for the improvement
of transfusing blood out of one live animal into another.
Philos. Trans. R. Soc. Lond., 1667, 2, : 143 - 145.
- 14 - **BRISSAUD E.**
Histoire des expressions populaires relatives à l'anatomie, à la physiologie
et à la médecine.
PARIS, Chamerot, 1888 : 348 p.
- 15 - **CART-TANNEUR Philippe.**
Le sang et la vie.
PARIS, J.I.E., 1984 : 192 p.
- 16 - **CRUCHET R., RAGOT A.**
La transfusion de sang de l'animal à l'homme.
PARIS MED., 1923 : 82 - 85.

- 17 - **DUBRU C., GAYON J., PICARD J.F.**
Les sciences biologiques et médicales en France de 1920 à 1950
C.N.R.S. Editions, 1994 : 311 - 327.
- 18 - **DUMEZIL G.**
Le sang dans les langues classiques.
Nouv. Rev. Fr. Hemat., 1983, 25 : 401 - 404.
- 19 - **FARR A.D.**
The first human blood transfusion.
Ann. Med. Hist., 1942, 4 : 302 - 323.
- 20 - **GIRAUD G.**
Groupes sanguins.
Presse médicale, 1919, 27 : 21 - 22.
- 21 - **GOUREVITCH D.**
Le sang dans la médecine antique.
La Recherche, 1993, 24 : 511 - 517.
- 22 - **HERITIER J.**
La sève de l'homme.
De l'âge d'or de la saignée aux débuts de l'hématologie.
PARIS, Denoël, 1987, 1 vol. : 178 p.
- 23 - **HIRSZFELD H. et L.**
Serological differences between the blood of different races : the result
of researches on the Massedonian front.
Lancet, 1919 : 675 - 679.
- 24 - **JUILLARD J. et RUBY C.**
La transfusion sanguine pendant la guerre 1914 - 1918.
Revue des corps de santé, 1966, 7 : 831 - 835.

- 25 - **LAFFONT et GAUJOUX.**
Recherche sur l'agglutination des globules sanguins avec les sérums maternel et foetal.
Compte-rendu de la Société de Biologie, 1923, **83** : p 730.
- 26 - **LANDSTEINER K.**
Zur kenntniss der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden wirkungen des Blutsérum und der Lymphe.
Zbl. Bakt. 1900, **27** : 357 - 362.
- 27 - **LANDSTEINER K., LEVINE P.**
On the inheritance and racial distribution of agglutinable properties of human blood.
J. immunologie, 1940 : 18 - 87.
- 28 - **LANDSTEINER K., RICHTER M.**
Über die wertbarkeit individueller Blut differenzen, für die forenzische Praxis.
Zeitschrift für Medizinal Beamte, 1903, **16** : 85 - 89.
- 29 - **LANDSTEINER K., WIENER A.**
An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood.
NY, Pro. Soc. Exp. Biol., 1940, **43** : 223.
- 30 - **LEVINE P., KATZIN E.M., BURNHAM L.**
Isoimmunization in pregnancy, its possible bearing on the etiologie of erythroblastosis foetalis.
J. Amér. Méd. Ass. 1941, **116** : 825.
- 31 - **MURRAY J., RACE R., TAYLOR G.**
Serological reactions caused by the rare human gene R₃.
Nature, 1945, **155** : 542 p.

- 32 - **RACE R., SANGER R.**
Les groupes sanguins chez l'homme.
PARIS, Masson et Cie, 1970 : 589 p.
- 33 - **REY R.**
L'âge d'or de la saignée.
La Recherche, 1993, 24 : 518 - 527.
- 34 - **ROUX J. P.**
Le sang : mythes, symboles et réalités.
PARIS, Fayard, 1988, 1 vol. : 407 p.
- 35 - **SALMON C.**
Ne cherchez pas votre sosie, les groupes sanguins.
Chronique des années de recherche,
Ed. Frison-Roche, 1995, 1 vol. : 304 p.
- 36 - **SCHNEIDER W. H.**
Chance and social setting in the application of the discovery of
blood groups.
Bulletin of History of Medicine, 1983, 53 : 545 - 562.
- 37 - **SCHNEIDER W.H.**
Le rôle des groupes sanguins dans l'histoire de la génétique.
PARIS - ARPEM, Ed. Jean-Louis Fischer et Willam H. Schneider,
1990 : 293 - 308.
- 38 - **SHYDER Louis H.**
Human blood groups : their significance and racial inheritance.
American Journal of Physical Anthropology, 1926, 9 : 233 - 266.
- 39 - **WALKER K.**
Le sang et la vie.
BELGIQUE, Verviers, 1966, 1 vol. : 227 p.

- 40 - **WIENER A.S., PETERS H.R.**
Hemolytic reactions following transfusions of blood of the homologous groups with three cases in which the same agglutinin was responsible.
Ann. Int. Med. 1940, 13 : 2306.
- 41 - **WIENER A.S.**
Genetic theory of the Rh blood types.
Pro. Soc. Exp. Biol : 1943, 54 : 316 p.

ICONOGRAPHIE

- **Fraternisation par le sang**
- **Des sacrifices humains par éviscération thoracique**
- **La saignée au Moyen-Orient : manuscrit persan du XVIIIème siècle**
- **Portrait de William HARVEY (1578 - 1657) : National Portrait Gallery**
- **Portrait de Antoni VAN LEEUWE NHOEK :
d'après une peinture à l'huile de J. VERKOLJE, datée de 1686,
RIJKSMUSEUM, Amsterdam**
- **Premiers dessins des globules rouges**
- **La saignée au poignet : BREKELENKAM au musée de La Haye**
- **Chirurgien transfusant à un patient le sang d'un agneau**
- **Photographie de Karl LANDSTEINER (1868 - 1943)
Prix Nobel de Médecine en 1930**
- **Distribution du gène A dans le monde**
- **Singe Macacus Rhésus**

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	7
CHAPITRE I :	
LE SANG DANS L'HISTOIRE :	
DE SES PREMIERES REPRESENTATIONS A SES ROLES SUPPOSES	
A - LE SANG : SES PREMIERES REPRESENTATIONS	9
B - ETYMOLOGIE DU MOT « SANG »	10
C - SANG : SOURCE DE VIE - SACRALISATION	13
C1 - En Mésopotamie	13
C2 - Pour les Hébreux	13
C3 - Chez les Aztèques	14
D - SANG ET ROLE SOCIAL	16
D1 - Valorisation du sang versé en temps de guerre	16
D2 - Le sang et la mort dans l'Empire romain	16
E - LE SANG : FLUIDE NUISIBLE	17
E1 - Le sang est un bien étrange liquide	17
E2 - Le sang des femmes	17
E3 - Des croyances encore vivantes	18
F - LES VERTUS CURATIVES DU SANG	19
CHAPITRE II : PREMIERES EVOCATIONS SCIENTIFIQUES DU SANG	
A - LA CHINE ANTIQUE	21
B - L'EGYPTE ANTIQUE	22
C - LA GRECE ET L'ERE HIPPOCRATIQUE	23
D - L'ERE GALENIQUE	24
E - LES IDEES NOUVELLES DE LA RENAISSANCE	27
E1 - Recherches nouvelles et vieilles croyances	27
E2 - Léonard DE VINCI	27
E3 - André VESALE	28
F - LE SANG EN MOUVEMENT : William HARVEY	30
CHAPITRE III :	
MICROSCOPE, SAIGNEE ET DEBUT DE LA TRANSFUSION SANGUINE	
A - LES APPORTS DU MICROSCOPE	34
B - LA SAIGNEE : UNE DANGEREUSE MANIE	37
C - TRANSFUSION SANGUINE : Tentatives et interdiction	39
CHAPITRE IV :	
XIXème Siècle : UN NOUVEL ESSOR DE LA TRANSFUSION SANGUINE	
A - LA TRANSFUSION SANGUINE VA AVOIR LE VENT EN POUPE	42
B - LA TRANSFUSION SANGUINE PEUT MEME SAUVER DES VIES	43
CHAPITRE V : DECOUVERTE DES GROUPES SANGUINS ABO	
A - LES PRECURSEURS	45

B - LES GROUPES ABO DU GLOBULE ROUGE :	
DECOUVERTE DES GROUPES SANGUINS	47
B1 - La découverte de Karl LANDSTEINER	47
B2 - Les globules rouges peuvent être classés	48
B3 - Découverte du 4ème groupe : le groupe AB	49
B4 - Les quatre groupes du système ABO sont définis	51
B5 - Les recherches continuent	53
C - AUTRES VOIES DE RECHERCHE	54
C1 - Quelques exemples	54
C2 - Groupes ABO et notion de race	54
D - VERS LA DEFINITION DE L'HOMME	57
D1 - Le groupe sanguin ABO d'un homme demeure le même de la naissance à la mort	57
D2 - Les facteurs des groupes sanguins ABO ne sont pas limités au sang	57
D3 - Le système ABO n'est pas le seul qui existe	57
D4 - Les groupes sanguins ABO se transmettent de façon héréditaire	58
E - LE SANG CITRATE	62
E1 - Historique	62
E2 - La découverte	63
E3 - Conséquences de la découverte	66
F - LA DIFFUSION DES TRAVAUX PORTANT SUR LES GROUPES SANGUINS	68
CHAPITRE VI : DECOUVERTE DE L'ALLO-IMMUNISATION RHESUS	
A - LES PRECURSEURS	71
B - LA DECOUVERTE DU SYSTEME RHESUS	73
B1 - La découverte de LEVINE et STETSON :	
l'anticorps de la femme	73
B2 - La découverte de LANDSTEINER et WIENER :	
l'anticorps de cobaye-lapin	74
B3 - RH et LW : deux antigènes	77
C - MODE DE TRANSMISSION DES GROUPES RHESUS ET RECONNAISSANCE DE LA COMPLEXITE DU SYSTEME	80
D - L'ACCELERATION DES RECHERCHES	82
E - AU-DELA DE LA MEDECINE	83
E1 - Groupe ABO	83
E2 - Système Rhésus	83
E3 - Remonter dans le temps à partir de l'étude des facteurs sanguins	84
E4 - Hématologie géographique	84
CONCLUSION	85
BIBLIOGRAPHIE	92
ICONOGRAPHIE	98
TABLE DES MATIERES	99

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 11

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

En 1900, en prélevant le sang de plusieurs sujets sains, en séparant dans ces sangs le sérum et les globules, en mêlant les globules de l'un au sérum de l'autre, Karl LANDSTEINER constate que le sérum tantôt agglutine, tantôt n'agglutine pas les globules étrangers. C'est la découverte des groupes sanguins ABO, définie par l'existence de deux antigènes A et B sur le globule rouge auxquels correspondent deux anticorps anti-A et anti-B dans le sérum.

Cette découverte permet de classer les individus en quatre catégories et permettra à la transfusion sanguine d'entrer dans la pratique médicale courante.

En 1939 - 1940, Karl LANDSTEINER sera à l'origine d'une deuxième grande découverte en isolant le facteur Rhésus - facteur commun, par ses principaux caractères, à l'homme et au singe *Macacus Rhésus*.

L'antigène le plus important, l'antigène D permet de classer les sujets en Rh + et Rh -.

La découverte du système Rhésus permet d'expliquer la maladie hémolytique du nouveau-né et aboutira très rapidement au traitement de cette maladie.

MOTS CLES

Sang

Groupes sanguins ABO

Rhésus

Agglutination

Globules rouges

Anticorps

LANDSTEINER

Histoire