



L'épopée de la transfusion sanguine citratée

Hernan Valdes Socin

*Chef de Clinique, Endocrinologie, CHU de Liège
Chargé de Cours adjoint, Physiopathologie, ULg*



Hernan Valdes Socin

Albert Hustin communique une nouvelle méthode de transfusion utilisant un mélange glucosé-citraté à Bruxelles le 6 avril 1914. Travaillant de façon indépendante, Luis Agote utilise aussi la méthode du citrate à Buenos Aires le 14 novembre 1914, et Lewisohn fait son annonce à New York le 23 janvier 1915. Pendant la Grande Guerre, cette nouvelle méthode de transfusion citratée ne sera introduite dans les services médicaux de l'armée britannique qu'à la fin de 1917, par le chirurgien Oswald Robertson. Aujourd'hui, et avec le recul du temps, nous pouvons mesurer l'importance de ces recherches héroïques. Elles ont permis la conservation des dons de sang et le développement de banques de sang dans le monde. L'épopée de la transfusion sanguine citratée a rendu possibles les transfusions sanguines différées, en sauvant ainsi des millions de vies humaines.

Introduction

En 1492, année de la découverte de l'Amérique, le Pape Innocent VIII se meurt. Les médecins du pape avaient épuisé toutes les thérapies disponibles à l'époque, basées principalement sur des saignées. D'après la légende, le Pape agonisant aurait bénéficié de l'une des premières tentatives de transfusion de sang recensées dans l'Histoire. Un médecin, Giacomo di San Genesio, proposa de lui faire boire le sang de trois enfants, sacrifice inutile qui aurait provoqué leur mort, sans pour autant éviter le décès du Pape [1-3].

L'intuition que le sang a une véritable action thérapeutique reste ancrée chez les praticiens des siècles à venir. Une des premières transfusions sanguines «directes» avec succès est réalisée par Jean Baptiste Denis (1643-1704), médecin de Louis XIV. Le patient, qui a 15 ans, souffre d'une fièvre prolongée, traitée par une vingtaine de saignées par les médecins.

Affaibli, le patient reçoit alors le sang d'un agneau avec une très bonne tolérance, en se rétablissant. L'exploit est publié dans une revue scientifique de la Société Scientifique de Londres, *Philosophical Transactions*, du 22 juillet 1667 [1-3].

Les transfusions sanguines se développent progressivement par la suite, mais la sécurité de la procédure et les connaissances sur la physiologie du sang restent encore très approximatives jusqu'aux débuts du 20^e siècle. La coagulation du sang, l'incompatibilité des différents groupes sanguins, les réactions transfusionnelles, l'indisponibilité de sang en réserve, sont autant de difficultés qui entraveront les transfusions sanguines. Trois hommes, travaillant indépendamment dans différents endroits de la planète, vont contribuer, à leur tour, à l'épopée de la transfusion sanguine citratée. Nous remémorons cette découverte et leur histoire dans cette synthèse [1-3].

La coagulation, écueil pour les transfusions sanguines

Les chirurgies, les hémorragies *post-partum* ou encore les blessures de guerre incitent les soignants à développer les techniques de transfusion sanguine. Cependant, la transfusion directe d'un donneur vers un patient récepteur a plusieurs inconvénients. Tout d'abord, il n'est pas possible de mesurer la quantité de sang transmise au malade lors d'une transfusion «directe» entre donneur et receveur. La transfusion à partir de l'artère radiale du donneur vers la veine de récepteur nécessite une incision dans l'artère, ne pouvant être utilisée plus que deux fois. De plus, la transfusion doit être effectuée avec le donneur et le patient côte-à-côte. C'est dire que dans des situations cliniques urgentes, on ne peut compter rapidement sur l'efficacité de cette méthode [1-3]. En 1890, Nicolas Maurice Arthus (1862-1945) et Calixte Pagès, travaillant à Paris,

s'intéressent à la coagulation du lait, puis du sang. Ils établissent que le calcium est indispensable à la formation du caillot sanguin. Ils démontrent que si le sang est immédiatement mélangé à de l'oxalate, il reste fluide pendant plusieurs semaines dans le réfrigérateur (1-3). Pas plus tard qu'en 1892, Cornelis Pekelharing, physiologiste hollandais, démontre que 90cc de sang mélangé avec 10cc d'une solution de 5% de **citrate** maintient le sang fluide. **Cet effet est dû à l'affinité du calcium avec l'acide citrique.** Sabattini démontre peu de temps après que ce sel suspend la coagulation, en bloquant le calcium ionisé du sang (4). Cependant, les travaux de Pekelharing et de Sabattini, poursuivis dans les laboratoires de physiologie, sont longtemps ignorés des cliniciens. Aucun d'eux ne songe à utiliser dans la transfusion sanguine les propriétés anticoagulantes du citrate de soude (1-4).

En 1900, à son tour, le chercheur autrichien Karl Landsteiner (1868-1943) découvre les **groupes sanguins (Figure 1)**. Cette découverte aboutit au premier système de classement de ces groupes, le système ABO. Pour sa découverte des groupes sanguins, il est lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine en 1930. En 1940, en collaboration avec Alexander Wiener, il identifie le facteur rhésus, responsable de la maladie hémolytique du nouveau-né (1-3).

En 1902, Arthus encore lui, établit que les anticoagulants tels que l'oxalate et les tartrates précipitent le calcium du sang tandis que le citrate produit une anticoagulation sans précipitation (1-3).

De la transfusion de sang directe vers la transfusion indirecte

Au début du 20^e siècle, tous les éléments sont réunis pour rendre possibles des transfusions sanguines, sans qu'il y ait des phénomènes de coagulation et avec la possibilité de stocker le sang du donneur, pour le faire ultérieurement. Dans ce terrain rendu fertile par les chercheurs précédents, de nouvelles idées sont prêtes à germer, dans le chef de différents chercheurs: Albert Hustin en Belgique, Luis Agote en Argentine, Richard Lewisohn aux USA. Elles rendront possible

une nouvelle méthode de transfusion sanguine dite «indirecte», tout en permettant la conservation du sang. L'idée de la transfusion citratée surgit naturellement dans ces esprits façonnés par la physiologie et la clinique, précédée d'importantes découvertes sur la coagulation du sang.

Figure 1:

Karl Landsteiner: pionnier de la description des différents types sanguins, le système ABO.



Albert Hustin

Albert-Pierre-Joseph-Emile Hustin (1882-1967) est né à Ethe, au cœur de la Gaume, le 15 juillet 1882. Il fait des études de médecine à l'Université Libre de Bruxelles, où il deviendra l'assistant du célèbre chirurgien Antoine Depage. Sa thèse doctorale de 1913 s'applique à préciser le mécanisme de la sécrétion externe du pancréas. À la recherche d'un anticoagulant pour perfuser un pancréas canin, il essaye le citrate de sodium, connu pour stabiliser des solutions de mastic (5). Il réitère ses premiers résultats positifs sur les animaux dans le département de physiologie de l'Institut Solvay.

«J'entrepris donc des essais *in vitro*, dit-il dans ses mémoires. Il fallait d'abord m'assurer si vraiment le citrate de soude agissait sur le sang comme sur le mastic, c'est-à-dire s'il l'empêchait de se prendre en gelée; j'avais ensuite à fixer la quantité de citrate nécessaire pour retarder la coagulation pendant au moins une demi-heure. Au cours de ces expériences, j'avais remarqué que les globules

rouges du sang auxquels du citrate avait été ajouté s'oxygénaient moins bien que ceux mis dans une solution de chlorure de sodium. D'où apparaissait l'utilité de réduire, autant que possible, la dose de citrate et, pour cela, de le remplacer, au moins partiellement, par une autre substance, non toxique, qui retarderait également la coagulation du sang. Pour des raisons qu'il serait trop long de rapporter ici, mon choix se porta sur le glucose. Ainsi en arrivai-je à employer, comme milieu anticoagulant, **une solution gluco-citratée**. Les expériences préliminaires m'ayant donné les renseignements dont j'avais besoin, je fis d'abord une transfusion à un chien, en me servant du sang d'un autre chien rendu incoagulable; puis j'injectai du sang d'un homme à un chien; et finalement, en mars 1914, à l'hôpital Saint-Jean, je procédai à la première transfusion de sang gluco-citraté, d'un homme à un autre homme» (5).

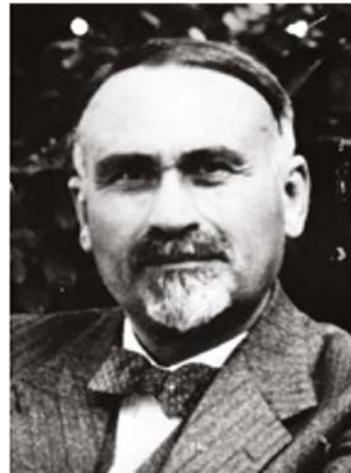
Dès avril 1914, Albert Hustin (**Figure 2**) publie ses recherches dans le Bulletin des Sciences Médicales et Naturelles de Bruxelles sous le titre: «Principe d'une nouvelle méthode de transfusion sanguine». Il publiait ensuite une communication sous le même titre, dans le Journal Médical de Bruxelles (n°32, 6 août 1914) et, dès le 14 octobre 1914, à la page 1115, le volume XII de l'Index Medicus américain donnait la référence de ce dernier travail comme suit: Hustin A. Principe d'une nouvelle méthode de transfusion sanguine. Journal Médical de Bruxelles 1914;32:436-439 (6-8).

En 1934, le docteur Hustin participa activement à l'ouverture du premier service de transfusion de la Croix-Rouge en Belgique. Professeur à l'Université Libre de Bruxelles, titulaire de la chaire de Pathologie chirurgicale jusqu'en 1956, il assure la direction du service de gynécologie à l'Hôpital Saint-Jean, avant d'être nommé à la tête du service de chirurgie associé à la Fondation Médicale Reine Élisabeth, à l'Hôpital Brugmann. Au-delà de la mise au point de la transfusion de sang citraté, il est l'auteur de nombreux travaux scientifiques de haute valeur, notamment dans la physiopathologie circulatoire et la fabrication d'appareils médicaux.



Figure 2:

À gauche, timbre-poste belge en hommage au Dr Albert Hustin, pionnier de la transfusion sanguine (collection privée).
À droite, photographie d'époque du Dr Albert Hustin.



Luis Agote

Motivé par les fréquentes hémorragies subies par un neveu hémophile et face à l'impossibilité de pratiquer les méthodes de transfusion existantes, le Dr Luis Agote (1868-1954), à Buenos Aires, se consacre à l'étude du sujet (9). La première chose est d'éviter la coagulation du sang hors de l'organisme et d'utiliser du citrate de sodium, dont on connaissait, comme on l'a vu, ses propriétés anticoagulantes. Le médecin argentin procède ensuite à la conservation de 100ml de sang citraté. Le récipient contenant le sang est conservé dans un coffre-fort vide de sa maison de campagne, et à sa grande surprise, il le retrouve sous forme liquide après 15 jours. Après ce premier stade, il doit prouver que cette substance agrégée n'affecte pas le récepteur du sang ou les propriétés du sang à transfuser. Au cours de l'année 1914, en collaboration avec le médecin du laboratoire, Lucio Imaz, Agote s'emploie à de nombreuses expériences chez l'animal pour rendre incoagulable la transfusion de sang. Le Dr Agote s'injectera lui-même des doses croissantes de citrate neutre en sodium, vérifiant ainsi la sécurité de son administration chez l'homme (9). La première transfusion sanguine citratée a lieu le 9 novembre 1914, à l'Institut modèle

de clinique médicale de l'hôpital Rawson, créé en 1911 par ce même médecin. Le patient bénéficiant de la transfusion est un homme tuberculeux dans la quarantaine. Il reçoit le sang citraté de Ramon Mosquera, le portier de l'institut. La photo

rendant compte de l'intervention fait le tour du monde (Figure 3). Avec l'aide de ses collaborateurs, il avait conçu un équipement spécial pour ces transfusions (Figure 4) (9). Le Dr Agote (Figure 5) ne songe pas à faire un brevet de sa méthode ni à sa publication.

Figure 3:

Équipement conçu par le Pr Luis Agote pour le don de sang.

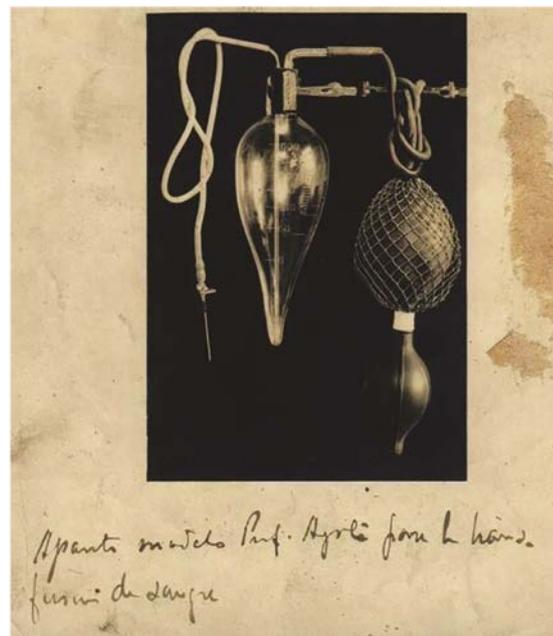


Figure 4:

Le Dr Luis Agote, premier à gauche, surveille la première transfusion de sang citraté réalisée en Amérique du Sud, dans l'hôpital Rawson (Buenos Aires, Argentina 1914).



française, la délégation impériale de Russie et la délégation de la Belgique (9).

Le 15 novembre, à titre de démonstration publique devant les autorités de la Faculté de Médecine et le personnel de l'Institut, il transfuse avec succès une patiente anémique, à cause de graves hémorragies liées à un *placenta praevia*. Nous traduisons ici-bas la méthode de transfusion citratée telle que publiée par Agote en 1915 (10-11):

- 1) «s'assurer de la santé du donneur (réaction de Wassermann), etc.;
- 2) extraire environ 300cm³ de sang du donneur au moyen d'une couverture de platine d'un millimètre de diamètre interne de la veine du pli du coude;
- 3) mélanger le sang prélevé, pour cent grammes de sang, un gramme de la solution de citrate de soude neutre à 25%. Il convient de placer préalablement dans le récipient, quelle que soit la quantité de sang, trois grammes de la solution indiquée, pour que le mélange soit immédiat. Agiter doucement et chauffer le mélange à l'eau chaude. Il peut s'agir d'un appareil commun de dermoclyse (hydratation par fluides administrés en intradermique);

Conscient cependant de l'importance de cette avancée thérapeutique en pleine Guerre mondiale, il en communique les détails au journal *La Prensa* de Buenos Aires et au *New York Herald* du 15 novembre de 1914. Parallèlement, Agote fait suivre formellement la

nouvelle aux représentations diplomatiques à Buenos Aires: la délégation impériale d'Allemagne, la délégation impériale et royale d'Autriche-Hongrie, le consulat général de l'Empire ottoman, la délégation britannique à Buenos Aires, la délégation de la République

Figure 5:

À droite, timbre-poste de la République Argentine, en hommage au Pr Luis Agote, pionnier de la transfusion sanguine en Amérique du Sud (collection privée). À gauche, photographie d'époque du Dr Luis Agote.





4) injecter le mélange dans le bras du patient suivant la technique habituelle des injections par voie intraveineuse. L'extraction de trois cents grammes de sang dans un individu moyen robuste est facilement tolérable. Pour éviter toute possible syncope, une entérocyse sérique – trois cents grammes – peut être préalablement faite ou injectée après prélèvement de sang et sous la peau une quantité égale de solution saline dans la veine du donneur (l'entérocyse est l'administration de fluides par voie intra-rectale). L'absorption du sérum se fait rapidement, contribuant à l'équilibre hémodynamique» [10-11].

Figure 6:
Dr Lewisohn (1875-1961).



Professeur adjoint dès 1905, puis professeur titulaire de Médecine jusqu'en 1929, il mène un vaste programme de recherche et enseignement à l'*Instituto Modelo de Clínica Médica*, qu'il avait contribué à fonder.

En parallèle, il poursuit des activités en politique, en tant que député et sénateur à la Chambre en 1910 et 1916. À son initiative, plusieurs lois importantes sont votées, incluant: la création du «Instituto Modelo de Clínica Médica» (1911), l'Annexion du «Colegio Nacional de Buenos Aires» à l'Université, la Fondation de l'Université National du Litoral, la création du Patronat National de mineurs abandonnés et délinquants en 1919. Médecin, politicien, Luis Agote produit aussi des écrits littéraires: «Néron, les siens et son époque» (1912), «Auguste et Cléopâtre», «Illusion et réalité» un livre de poèmes, et son autobiographie: «Mes souvenirs» (9).

Richard Lewisohn

Le Dr Lewisohn (1875-1961) est le troisième homme (**Figure 6**) qui, travaillant de manière indépendante, propose la méthode innovante du citrate de sodium. Né en Allemagne en 1875, Lewisohn est diplômé de l'école de médecine de Fribourg à Baden en 1899 et, peu de temps après, émigre en Amérique. Il travaille comme chirurgien au Mount Sinai Hospital, à New York.

En 1915, Lewisohn montre qu'une transfusion sanguine humaine est praticable sans danger à une concentration citratée de 0,2%. Il publie ses données dans le numéro de juillet 1915 du *Journal de chirurgie, gynécologie et obstétrique* (Chicago), qui avait une circulation mondiale. Il décrit sa méthode de transfusion sanguine comme «pas du tout compliquée ou révolutionnaire» [12-13].

Bien qu'indispensable pendant la Grande Guerre (qui avait commencé en août 1914), les belligérants – parmi eux les Américains et les Belges –, ne se servent pas de cette nouvelle méthode, jugée expérimentale. Elle ne sera introduite dans les services médicaux

de l'armée britannique qu'à la fin de 1917, par le chirurgien Oswald Robertson (1886-1966). En 1918, Oswald Robertson, médecin militaire anglais, publia un article remarquable, décrivant les transfusions de globules rouges stockés dans une glacière, chez des combattants de la ligne de front en France, pendant la première guerre mondiale. Par ailleurs, ce fut lui qui créa l'expression «sang conservé» [14].

L'*American Association of Blood Banks* décerne son prix Karl Landsteiner à Lewisohn en 1955. Il est élu membre honoraire du Collège en 1959. Il meurt à New York le 11 août 1961, à l'âge de 86 ans.

Conclusions

Albert Hustin communique une nouvelle méthode de transfusion utilisant un mélange glucosé-citraté à Bruxelles le 6 avril 1914. Travaillant de façon indépendante, Luis Agote utilise aussi la méthode du citrate à Buenos Aires le 14 novembre 1914, et Lewisohn fait son annonce à New York le 23 janvier 1915.

Pendant la Grande Guerre, cette nouvelle méthode de transfusion citratée ne sera introduite dans les services médicaux de l'armée britannique qu'à la fin de 1917 par le chirurgien Oswald Robertson.

Aujourd'hui, et avec le recul du temps, nous pouvons mesurer l'importance de ces recherches héroïques. Elles ont permis la conservation des dons de sang et le développement de banques de sang dans le monde. L'épopée de la transfusion sanguine citratée a rendu possibles les transfusions sanguines différées, en sauvant ainsi des millions de vies humaines.

Références

1. G Manuel Marrón-Peña. Historia de la transfusión sanguínea Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 40. No. 3 Julio-Septiembre 2017,233-238. <https://www.medigraphic.com/Consulte> le 21.8.2021.
2. Mollison . The introduction of citrate as an anticoagulant for transfusion and of glucose as a red cell preservative. *British Journal of Haematology*, 2000; 108, 13-18.
3. Schneeberg NG. A twenty first century perspective on the ancient art of bloodletting. *Trans Stud Coll Physicians Phila* 2002;24:157-185.
4. Sabbatani L. Calcium et citrate trisodique dans la coagulation du sang, de la lymphe et du lait. *Arch Ital Biol* 1901; 36: 397-415. 1891; 1: 435-56.
5. Hustin A. Renouveau de la transfusion sanguine au XX siècle. Livre Jubilaire Offert au Dr Albert Hustin. 1954 Imprimerie Des Sciences, Bruxelles
6. Hustin A. Note sur une nouvelle méthode de transfusion. *Annales et Bulletin des Séances: Société 42 des Sciences Médicales et Naturelles de Bruxelles* 1914;72 année:104-111.
7. Hustin A. Principes d'une nouvelle méthode de transfusion. *J Med Brux* 1914; 12:436-9. 28. Casais de Corne AE, Fernández A, L.
8. Hustin A. Note sur une nouvelle méthode de transfusion; communication préliminaire. *Bulletin de la Société royale des Sciences médicales, Bruxelles*, 6 April 1914, 72, 104-111.
9. Agüero AL, Damiani A. Luis Agote y su aporte a la ciencia universal. *Rev Argent Salud Pública*, 2019; 10[38]: 43-46
10. Agote L. El método y el aparato de transfusión de sangre citratada. *Buenos Aires. Anales del Instituto de Clínica Médica*. 1927; 10, 5-14.
11. Agote L. Nuevo procedimiento para la transfusión de sangre. *Anales del Instituto Modelo de Clínica Médica* 1915; 1:24-31.
12. Lewisohn R. A new and greatly simplified method of blood transfusion. A preliminary report. *Medical Record* (New York) 1915; 87:141-142.
13. Richard Lewisohn. A new and greatly simplified method of blood transfusion; a preliminary report. *Medical Record*, New York, 23 January 1915, 87, 141-142. *Blood transfusion by the citrate method. Surgery, Gynecology and Obstetrics*, Chicago, July 1915, 21, 37-47.
14. Oswald H. Robertson. A method of citrated blood transfusion. *British medical Journal*, 27 April 1918, 1, 477-479.