

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire



Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Docteur

en

Médecine vétérinaire

THEME

Synthèse Bibliographique sur le développement de substituts sanguins synthétiques en alternatif au transfusions sanguines : État des connaissances sur les transporteurs artificiels d'oxygène

Présenté par :

Mr MEFTAH Mohamed Islem

Soutenu, le **24 juillet 2023** devant le jury :

Mr BAROUDI Djamel

MCA (ENSV)

Président

Mme SMAÏ Amina

MCB (ENSV)

Examinatrice

Mme MARNICHE Faiza

Professeure (ENSV)

Promotrice

2022-2023

Déclaration sur l'honneur

Je soussigne Mr MEFTAH Mohamed Islem, déclare être pleinement conscient que le plagiat de document ou d'une partie d'un document publié sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toute les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

Résumé

Ce mémoire présente une revue de littérature exhaustive sur les substituts sanguins artificiels, également connus sous le nom de transporteurs d'oxygène artificiels. Elle résume la recherche actuelle sur deux approches principales : les transporteurs à base d'hémoglobine et les émulsions de perfluorocarbone. Le document explique les concepts scientifiques de fonctionnement de ces substituts. Il décrit certains avantages et limites potentiels des produits actuels, en se basant sur des essais cliniques et l'adoption dans la pratique médicale. Bien que des progrès importants aient été accomplis, des défis majeurs persistent avant que ces substituts synthétiques puissent efficacement remplacer les transfusions sanguines humaines. Des innovations en cours pourraient aider à résoudre certaines lacunes. Toutefois, des analyses plus objectives sont nécessaires sur les perspectives réalistes de ces technologies. Cette analyse bibliographique vise à synthétiser les connaissances actuelles sur les substituts sanguins artificiels, fournissant un aperçu technique et une mise en perspective pour les recherches futures.

Mots-clés: substituts sanguins artificiels, transporteurs d'hémoglobine, émulsions de perfluorocarbone, transporteurs d'oxygène, essais cliniques, contexte scientifique, avantages, limites, innovations, analyse objective.

Abstract

This memory presents a comprehensive literature review on artificial blood substitutes, known as artificial oxygen carriers. It summarizes current research on two main approaches – hemoglobin-based carriers and perfluorocarbon emulsions. The paper explains the scientific background of how these substitutes function and are developed. It outlines some potential benefits and limitations of current products, based on clinical trials and real-world adoption. While significant advances have occurred, major challenges remain before synthetic substitutes can effectively replace human blood transfusions. Ongoing innovations may help address current shortcomings. However, more objective analysis is needed on the realistic outlook for these technologies. This review intends to synthesize current knowledge on artificial blood, providing technical overview and perspective for future investigation.

Keywords: artificial blood substitutes, hemoglobin carriers, perfluorocarbon emulsions, oxygen carriers, clinical trials, scientific background, benefits, limitations, innovations, objective analysis.

ملخص

تقدم هذه الأطروحة مراجعة شاملة للأدبيات حول بدائل الدم الاصطناعية، المعروفة باسم الناقلات الاصطناعية للأوكسجين. تلخص البحوث الحالية حول نهجين رئيسيين – الناقلات القائمة على الهيموجلوبين ومستحلبات الفلوروكربون. يشرح المستند الخلفية العلمية لكيفية عمل هذه البدائل وتطويرها. يوضح بعض الفوائد والقيود المحتملة للمنتجات الحالية، بناءً على التجارب السريرية والتبني في الممارسة الطبية. بينما حدث تقدم كبير، ما زالت هناك تحديات كبيرة قبل أن تتمكن البدائل الاصطناعية من استبدال نقل الدم البشري بفعالية. قد تساعد الابتكارات المستمرة على معالجة بعض الثغرات الحالية. ومع ذلك، هناك حاجة لمزيد من التحليلات الموضوعية بشأن الأفق الواقعية لهذه التقنيات. تهدف هذه الدراسة المرجعية إلى توليف المعارف الحالية حول بدائل الدم الاصطناعية، من خلال توفير نظرة عامة تقنية ومنظور لإجراء المزيد من الأبحاث مستقبلاً.

الكلمات المفتاحية: مراجعة الأدبيات، بدائل الدم الاصطناعية، ناقلات الأوكسجين، ناقلات الهيموجلوبين، مستحلبات الفلوروكربون، تلخيص، توليف، الخلفية العلمية، المعرفة الحالية، التحديات المتبقية، بديل الدم، نقل الدم البشري.

Objectif du travail

L'objectif de ce mémoire est de fournir une revue de littérature exhaustive sur l'état actuel de la recherche sur les substituts sanguins artificiels, également connus sous le nom de transporteurs d'oxygène artificiels. Elle vise à résumer et synthétiser les principales conclusions sur les deux approches les plus prometteuses – les transporteurs à base d'hémoglobine et les émulsions de perfluorocarbène. En condensant les connaissances actuelles en une seule analyse accessible, cette étude entend expliciter le contexte scientifique du développement et du fonctionnement des transporteurs de synthèse. De plus, elle décrit les avantages et limitations potentiels des produits existants, sur la base d'essais cliniques et de l'adoption en conditions réelles. Le mémoire ne cherche pas à présenter des idées originales, mais plutôt à orienter les lecteurs sur le paysage technique et les perspectives de recherches futures dans ce domaine émergent. Elle vise à regrouper les informations existantes pour mettre en évidence les défis restants et les raisons d'être optimistes quant à la concrétisation éventuelle d'un substitut sanguin efficace capable de remplacer adéquatement les transfusions de sang humain. Ceci sert de référence informative sur le sang artificiel, bien que des évaluations plus objectives des perspectives réalistes soient nécessaires. Dans l'ensemble, l'objectif est une enquête académique équilibrée de la littérature actuelle comme ressource de connaissances pour les futurs chercheurs.

Aim of work

The aim of this memory is to provide a comprehensive literature review on the current state of research into artificial blood substitutes, known as artificial oxygen carriers. It seeks to summarize and synthesize key findings on the two most promising approaches – hemoglobin-based carriers and perfluorocarbon emulsions. By condensing current knowledge into one accessible analysis, this review intends to explain the scientific background behind synthetic carrier development and function. Additionally, it outlines potential benefits and limitations of existing products based on clinical trials and real-world adoption. The memory does not seek to advance original ideas but rather to orient readers on the technical landscape and perspective for further investigation into this emerging field. It aims to coalesce existing information to highlight remaining challenges and optimism for eventually realizing an effective blood substitute that could adequately replace human blood transfusions. This serves as an informative reference on artificial blood, though more objective appraisals of realistic outlooks are needed. Overall, the goal is a balanced academic survey of current literature as a knowledge resource for future researchers.

الهدف من العمل

تهدف هذه الأطروحة إلى تقديم مراجعة شاملة للأدبيات الحالية حول بدائل الدم الاصطناعية، المعروفة باسم الناقلات الاصطناعية للأوكسجين. إنها تسعى إلى تلخيص وتوليف النتائج الرئيسية حول نُهجٍ واعدة – الناقلات القائمة على الهيموجلوبين ومستحلبات الفلوروكربون. من خلال تكثيف المعارف الحالية في تحليل واحد متاح، تهدف هذه الدراسة إلى شرح الخلفية العلمية وراء تطوير ووظيفة ناقلات الدم الاصطناعية. بالإضافة إلى ذلك، توضح الفوائد والقيود المحتملة للمنتجات الحالية بناءً على التجارب السريرية والتبني في الممارسة الطبية. لا تسعى الأطروحة إلى تقديم أفكار أصلية ولكن بدلاً من ذلك تهدف إلى توجيه القراء حول المشهد التقني ووجهات النظر لمزيد من الأبحاث في هذا المجال الناشئ. تهدف إلى تجميع المعلومات القائمة لتسليط الضوء على التحديات المتبقية وتوقعات التفاؤل لتحقيق في نهاية المطاف بديل دم فعال يمكنه استبدال نقل الدم البشري بشكل كافٍ. هذا يخدم كمرجع معلوماتي عن الدم الاصطناعي، على الرغم من الحاجة إلى تقييمات أكثر موضوعية لتوقعات واقعية. بشكل عام، الهدف هو مسح أكاديمي متوازن للأدبيات الحالية كمورد للمعرفة للباحثين المستقبليين.

Remerciements

Au terme de ce parcours académique significatif avec l'achèvement de mon projet de fin d'étude, je suis profondément reconnaissant envers les nombreuses personnes qui ont joué un rôle essentiel dans la concrétisation de cette entreprise.

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma sincère gratitude envers mon estimé directeur de thèse, Professeure MARNICHE Faiza, votre sourire et votre gentillesse à mon égard tout au long de ce processus me font un immense plaisir.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance envers les membres du jury Meur Dr BAROUDI Djamel et Mme Dr SMAÏ Amina pour leur présence et leurs commentaires constructifs, qui seront précieux pour enrichir notre travail de recherche et d'améliorer la qualité de notre mémoire. Nous sommes extrêmement reconnaissants envers chacun d'entre vous pour le temps précieux que vous avez consacré à évaluer notre travail.

Un sincère remerciement aux membres du personnel de soutien et aux administrateurs de l'ENSV pour leurs efforts inlassables visant à assurer un environnement académique propice et une assistance administrative sans faille. Vos contributions en coulisses n'ont pas été ignorées et sont profondément appréciées.

J'exprime ma gratitude à ma famille, mes parents, mes sœurs DJIHED, ASMA et AYA, mes frères BILAL, RAFI3, THABET et MOUAD pour leur encouragement constant, leur amour et leur compréhension tout au long de ce parcours académique. Votre foi inébranlable en mes capacités a été la force motrice derrière mes accomplissements.

Enfin, je tiens à remercier chaleureusement LAMINE qui a généreusement contribué de son temps et de son expertise à la recherche menée pour cette thèse. Sans leurs contributions précieuses, ce travail n'aurait pas été possible.

En conclusion, l'achèvement de mon PFE ne marque pas seulement la fin de mes efforts académiques, mais aussi le début d'une poursuite continue du savoir et de l'apprentissage tout au long de ma vie.

Merci à tous ceux qui ont été impliqués de près ou de loin dans ce parcours transformateur SIF, SASWI, ABDOU, AKRAM, YUCEF. Votre soutien et votre confiance en mon potentiel ont été le fondement de cette réussite. Alors que je m'avance vers de nouveaux horizons académiques et professionnels, je porte avec moi les précieuses leçons et expériences acquises au cours de ce chapitre remarquable de ma vie.

Avec une profonde reconnaissance et une gratitude sincère,

MEFTAH Mohamed Islem

Docteur en Médecine vétérinaire

ENSV

24/07/2023

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
Chapitre I : Synthèse Bibliographique sur la transfusion sanguine et substituts sanguins de synthèse : progrès et défis dans le développement de solutions alternatives aux transfusions .	5
I.1 La transfusion sanguine : Histoire, efficacité et effets indésirables en pratique clinique	5
I.1.1 Généralités	5
I.1.2 Composants érythrocytaires	5
I.1.3 Concentrés de globules rouges	6
I.2 La médecine transfusionnelle en pratique vétérinaire	6
I.2.1 Don de sang	6
I.2.2 Stockage et conditionnement des produits sanguins	11
I.2.3 Le receveur	15
I.2.4 Inconvénients de la transfusion sanguine	16
I.3 Substituts sanguins de synthèse : progrès et défis dans le développement de solutions alternatives aux transfusions	19
I.3.1 Les avantages	19
I.3.2 Les inconvénients	21
I.3.3 Les substituts de restauration de la volémie ou « plasma expanders »	22
I.3.4 Les transporteurs d'oxygène	25
Chapitre II : Les substituts sanguins synthétiques - État des connaissances	28
II.1 Situation passée et actuelle des substituts du sang/transporteurs artificiels d'oxygène	28
II.1.1 Les globules rouges issus de cellules souches hématopoïétiques	29
II.1.2 Cahier des charges des substituts érythrocytaires	31
II.1.3 Transporteurs d'oxygène à base de perfluorocarbones (PFCOC)	32
II.1.4 Les transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine (HBOC)	36
Chapitre III : Résumé des essais cliniques faites sur les substituts sanguins (Niveau de développement clinique, Applications, Indications)	46
CONCLUSION	52
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	56
WEBOGRAPHIE	64
ANNEXE	65

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Don de sang pour chiens et chats (http://wotanblog.canalblog.com ., 2023)	7
Figure 2. Don de sang pour chiens (dpa picture alliance / Alamy Banque D'Images., 2013)..	9
Figure 3. Poches de transfusion (adapté et modifié depuis https://www.news.uliege.be ., 2023)	10
Figure 4. divers dérivés sanguins obtenus à partir du sang total (Duriez., 2020).....	12
Figure 5. Reconnaissance d'un antigène sanguin par des anticorps (Zaremba et <i>al.</i> , 2019)..	17
Figure 6. Différents types de substituts érythrocytaires envisagés pour la transfusion (Parthasarathy., 2016)	26
Figure 7. Composants du sang humain (Liu et <i>al.</i> , 2022)	27
Figure 8. Classification des substituts du sang (Liu et <i>al.</i> , 2022)	28
Figure 9. Structure de l'hémoglobine dans un globule rouge (Rdaheriya., 2023)	29
Figure 10. Représentation schématique de la formation des globules rouges (GR). Le principal facteur qui stimule la production de GR est l'érythropoïétine, qui incite les cellules souches hématopoïétiques (CSH) à se différencier en GR matures. Le processus complet nécessite 7-8 jours (Chakane., 2017 modifié)	30
Figure 11. Pluripotence des cellules souches hématopoïétiques (https://clinicalscienceblogadele.wordpress.com ., 2023).....	31
Figure 12. Classification des perfluorocarbones : perfluorodécane (A) ; perfluorotripropylamine (B) ; bromure de perfluorooctyle (C) ; et perfluorobutyléthylène (D) (Haldar et <i>al.</i> , 2019)	33
Figure 13. Courbe de dissociation de l'oxygène (Haldar., 2002).....	34
Figure 14. Capacité en oxygène de l'Oxygent™ comparée à celle du sang. L'Oxygent™ est une émulsion à 60 % (w/v) (Flaim., 1997) et le sang contient 15 g/dl d'hémoglobine (Winslow et <i>al.</i> , 2000).....	36
Figure 15. Différents types d'Hb modifiée (Chang., 2004)	38
Figure 16. HBOC fabriqué synthétiquement (Haldar et <i>al.</i> , 2019).....	39
Figure 17. Les trois principales classes d'HBOC cellulaires sont les Hbs polymérisées, réticulées et conjuguées. La séparation spontanée des chaînes d'Hb est empêchée par diverses modifications (Moradi et <i>al.</i> , 2016)	41
Figure 18. Hémoglobine PEGylée (Asghar., 2022)	42

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1- Tests Recommandés pour les Chiens Donneurs (Davidow., 2013)	8
Tableau 2- Risques de transmission du VIH, de l'hépatite B et C et de bactéries lors de transfusion en France et aux Etats-Unis.	17
Tableau 3- Situation actuelle des premiers transporteurs d'oxygène développés. Ils sont divisés en trois catégories principales sur la base des modifications chimiques employées (Tao et <i>al.</i> , 2014)	39
Tableau 4- Descriptif de substituts érythrocytaires à base d'hémoglobine produits à l'heure actuelle détaillant la source d'hémoglobine, le niveau clinique de développement ainsi que leur application potentielle (Gaucher., 2007)	46
Tableau 5- Produits de substitution transfusionnelle faisant l'objet d'essais cliniques – 1998 (Winslow., 2000)	47
Tableau 6- Résumé des transporteurs d'oxygène acellulaires à base d'Hb (Moradi et <i>al.</i> , 2016)	48
Tableau 7- Quelques transporteurs d'oxygène cellulaires à base d'Hb (Moradi et <i>al.</i> , 2016)..	48
Tableau 8- Classification des substituts érythrocytaires (Jahr et al., 2021)	49
Tableau 10- Résumé des transporteurs d'oxygène artificiels qui ont été testés dans le cadre d'études cliniques (Jahr., 2021).....	51

Abréviations:

EBS: projet EuroBloodSubstitutes

ACVIM: L'American College of Veterinary Internal Medicine

CGR : Concentrés de globules rouges

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

TAN : Test d'acide nucléique

TRALI : traumatisme pulmonaire aigu lié à la transfusion (transfusion related acute lung injury)

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

GR : érythrocyte, globule rouge, hématies

SFH : hémoglobine sans stroma (stroma-free hemoglobin)

HBOC : transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine (hemoglobin-based oxygen carriers)

Hb : hémoglobine

NO : monoxyde d'azote (nitric oxide)

PEG : polyéthylène glycol

PEGylation : encapsulation avec du polyéthylène glycol

AOO : transporteur artificiel d'oxygène (artificial oxygen carrier)

PFC : perfluorocarbène, perfluorocarbure

PFCOC : transporteurs d'oxygène à base de perfluorocarbènes (perfluorocarbon-based oxygen carrier)

CSH : cellule souche hématopoïétique

GRc : globule rouge à base de cellules souches

ml : millilitre

O₂ : Oxygène

C : Degré Celsius

FDA : l'institution américaine chargée de la surveillance des denrées alimentaires et des médicaments (U.S. Food and Drug Administration)

EU MDR : l'institution européen relatif aux dispositifs médicaux (European Medical Device Regulation)

CO : monoxyde de carbone (carbon monoxide)

HbV : vésicule d'hémoglobine (Hb vesicle)

AmHb: Arenicola marina Hémoglobine

ATP: Adénosine-Triphosphate

GSH: glutathion

SOD : superoxyde dismutase

DCLHb : Hb réticulée à la diaspirine (Diaspirin-crosslinked Hémoglobine)

g : gramme

dl : décilitre

mmHg: millimètres de mercure

E. coli : *Escherichia coli*

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le projet EuroBlood Substitutes (EBS) coordonné par Kenneth C. Lowe est un multicentre de compétences composé d'équipe académique et industrielle. En 2004, ce consortium a initié un projet de trois ans de recherche intitulé « génomiques et substituts sanguins pour le 21ème siècle en Europe ». Ce consortium a été financé par l'union européenne au travers du 6ème PCRD et est composé de 13 équipes européennes, dont une seule en France (laboratoire d'hématologie, faculté de pharmacie, Nancy). Le but du projet EBS est une recherche intensive menant au développement d'une plateforme technologique pour produire un substitut sanguin à base d'hémoglobine génétiquement modifiée et produite par des microorganismes comme les bactéries et les champignons [Gaucher., 2007].

Le projet EBS associe des équipes aux compétences complémentaires allant du design de l'hémoglobine à son évaluation sur l'animal. L'EBS utilise les microorganismes comme usine de production d'hémoglobine, ce qui permettrait de limiter les risques de contamination liés à la transfusion sanguine (VIH, hépatite...), de parer les problèmes de disponibilité et finalement, rendrait l'Europe indépendante face à ses besoins en sang [Gaucher., 2007].

Composition du consortium EBS :

- Université de Nottingham, UK Dr K.C.Lowe, Pr D.Archer
- Université d'Essex, UK Pr C.Cooper, Pr M.Wilson
- Université technique du Danemark Pr J.Nielsen
- Université de Nancy, France Dr P.Menu
- Université Semmelweis, Hongrie Pr A.Eke
- Université de Rome, Italie Pr A.Bellelli
- Université de Parme, Italie Pr A.Mozzarelli
- Université de Milan, Italie Pr M.Perrella, Pr M.Samaja
- Université de Lund, Suède Pr L.Bülow
- LCC Engineering & Trading GmbH, Suisse Dr W.Glettig
- Alligator Bioscience, AB, Suède Dr M.Andersonn
- Service national écossais de transfusion du sang, UK Dr C.Prowse
- Sanquin bloodbank, Pays-Bas Pr A.Brand

Le sang est une substance vitale pour la vie humaine. Le besoin de remplacement du sang remonte à l'histoire de l'humanité. Les médecins de l'Antiquité ont essayé de nombreuses substances, telles que le lait, les résines végétales, la bière, le sang de mouton, l'urine, pour remplacer le sang humain (Looker et al, 1992, Sarkar et al., 2008). Parmi de nombreuses autres fonctions, la fonction la plus importante du sang est de transporter l'oxygène des poumons vers tous les organes et tissus de l'organisme (Cohn., 2015, Mathew et al, 2020). Dans l'Antiquité, le remplacement du sang n'avait pas pour seul objectif de sauver des vies en transportant de l'oxygène, mais croyaient que le remplacement du sang d'une personne pouvait être en mesure de guérir certaines maladies ou améliorer la personnalité (Sarkar et al., 2008). Aujourd'hui, la demande de transfusions sanguines allogéniques est très forte dans le monde entier pour divers scénarios cliniques vitaux (Mathew et al, 2020, Stanworth et al, 2020).

La transfusion de sang ou de produits sanguins contribue à sauver des millions de vies chaque année. La transfusion sanguine joue un rôle crucial pour les patients souffrant d'affections potentiellement mortelles lors d'interventions chirurgicales. Elle joue également un rôle essentiel et salvateur dans les soins maternels et infantiles, en chirurgie et à la suite de catastrophes naturelles. En 2015, 108 millions d'unités de sang ont été collectées dans le monde, mais les besoins en sang Transfusionnel ne cessent d'augmenter par rapport à l'offre réelle. Cette situation est souvent plus problématique dans les pays en développement (World Health Organization, 2015, Varnado et al., 2013). En Inde, les besoins totaux en sang sont de 9 à 9,5 millions d'unités de sang par an, mais les banques de sang du pays ne peuvent collecter que 5 à 5,5 millions d'unités (Alam et al., 2013).

Cependant, le sang humain destiné à la transfusion a presque toujours fait défaut (Stanworth et al, 2020), d'où l'énorme besoin de produits de substitution sanguine. Étant donné que la principale fonction du sang est de transporter l'oxygène vers les tissus pour répondre à la demande d'oxygène dans les activités métaboliques, et que l'objectif le plus recherché est la fonction de transport d'oxygène de l'hémoglobine, le traitement de substitution érythrocytaire est donc considéré comme une thérapeutique de l'oxygène (Jahr et al., 2021). Sans aucun doute, la pénurie de sang allogène n'est pas la seule force motrice des substituts sanguins, les complications et les effets secondaires liés à la transfusion de sang allogénique ainsi que le refus de certains patients de recevoir du sang humain pour des raisons religieuses sont également des forces majeures derrière la recherche enthousiaste d'alternatives au sang humain.

Depuis les années 1970, des efforts significatifs ont été faits pour développer des substituts sanguins pour de nombreuses indications cliniques. Les avantages cliniques potentiels des substituts sanguins comprennent la compatibilité universelle, la durée de conservation prolongée, le stockage à température ambiante, l'absence de transmission de maladies, de réactions antigéniques et d'effets immunologiques, l'amélioration de l'apport en oxygène, la possibilité d'un approvisionnement abondant et l'amélioration des propriétés rhéologiques.

En outre, le risque global de décès après une transfusion sanguine a été estimé à 1 sur 1 million. Les pathogènes émergents tels que l'hépatite, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou le virus du Nil occidental constituent également une préoccupation majeure. En outre, un produit sanguin a une durée de vie courte de 42 jours seulement, car avec le temps, les membranes des globules rouges (GR) perdent leur souplesse, la cellule fuit le potassium et devient plus sujette à l'hémolyse (Dodd et al., 2004, Henkel-Honke et al., 2007). Pour résoudre ce problème, la production d'une source alternative de sang suscite un intérêt croissant.

Ces alternatives sont souvent des solutions synthétiques capables de lier, de transporter et de décharger l'oxygène dans le corps, mais elles ne remplissent pas les autres fonctions normales du sang, telles que le transport des nutriments, la réponse immunitaire et la coagulation (Alayash., 2014). Au cours des dernières décennies, d'importants efforts de recherche ont été consacrés à la production et à l'application de transporteurs d'oxygène fonctionnels à base d'hémoglobine (HBOC), susceptibles d'être transfusés à la place des globules rouges. Dans le corps humain, l'Hb est présente à l'intérieur des globules rouges et est responsable du transport de l'oxygène des poumons vers les tissus. Cependant, en dehors des globules rouges, la molécule tétramérique d'Hb se dissocie rapidement en dimères, qui ne peuvent pas transporter l'oxygène. L'Hb acellulaire, dépourvue du réseau antioxydant des GR, participe à plusieurs réactions et scénarios de détérioration, c'est-à-dire au stress physiologique et aux lésions organiques (Moradi et al., 2016, Alayash., 2017). La toxicité médiée par l'hème, les réactions radicalaires et les réactions avec l'oxyde nitrique (NO) sont souvent considérées comme les principales complications associées à l'Hb acellulaire (Buehler et al., 2010).

Certains produits ont obtenu l'approbation gouvernementale pour l'utilisation sur des patients humains, d'autres ont obtenu l'approbation gouvernementale mais ont ensuite été retirés en raison de divers problèmes cliniques rencontrés au cours des essais cliniques ou de

l'utilisation sur des patients humains, d'autres font l'objet de diverses phases d'essais cliniques et d'autres sont encore au stade de l'expérimentation en laboratoire. En raison de la complexité des mécanismes et des applications toujours croissantes des technologies pour le développement de produits liés aux substituts sanguins, des classifications concises et pratiques semblent être impératives pour que les prestataires de soins de santé aient une meilleure compréhension de ce type d'interventions chez les patients qui ont un besoin urgent d'améliorer leur transport d'oxygène et de sauver leur vie ou d'éviter les effets secondaires graves de la transfusion sanguine allogénique (Armstrong., 1946).

Cette présente étude a pour but de données bibliographiques concernant l'étude sur le développement de substituts sanguins synthétiques en vue de substituer les transfusions sanguines : État des connaissances sur les transporteurs artificiels d'oxygène.

Le présent document s'articule en 3 chapitres :

-Le premier présente la synthèse Bibliographique sur la transfusion sanguine et les substituts sanguins de synthèse : progrès et défis dans le développement de solutions alternatives aux transfusions.

-Dans le deuxième on va présenter les Substituts sanguins synthétiques - État des connaissances

- En troisième chapitre un résumé des essais cliniques faites sur les substituts sanguins (niveau de développement clinique, applications, indications). Enfin en termine par une conclusion et quelques perspectives.

CHAPITRE I –
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA
TRANSFUSION SANGUINE ET SUBSTITUTS
SANGUINS DE SYNTHESE : PROGRES ET DEFIS DANS
LE DEVELOPPEMENT DE SOLUTIONS
ALTERNATIVES AUX TRANSFUSIONS

Chapitre I : Synthèse Bibliographique sur la transfusion sanguine et substituts sanguins de synthèse : progrès et défis dans le développement de solutions alternatives aux transfusions

I.1 La transfusion sanguine : Histoire, efficacité et effets indésirables en pratique clinique

I.1.1 Généralités

Les transfusions sanguines sont essentielles pour sauver des vies, mais le sang total est rarement utilisé à des fins thérapeutiques dans les pays développés. Au lieu de cela, le sang est séparé en différents composants pour un traitement et un stockage optimaux. Cette séparation permet de traiter chaque composant individuellement et de l'utiliser en fonction de la pathologie spécifique. Les plaquettes, le plasma et les facteurs de coagulation sont conservés séparément des globules rouges pour préserver leur efficacité. Les transfusions de concentrés de globules rouges sont utilisées pour l'anémie, tandis que les troubles de l'hémostase nécessitent des plaquettes, du plasma ou des facteurs de coagulation spécifiques. Même en cas de saignements massifs, la thérapie par composants est aussi efficace que la transfusion de sang total. Seules quelques indications spécifiques, comme les transfusions néonatales et certaines chirurgies cardiovasculaires, nécessitent l'utilisation de sang total. La collecte des composants sanguins se fait par centrifugation, puis chaque composant est traité, stocké et utilisé en fonction de ses caractéristiques propres. Cela inclut les concentrés de globules rouges, les produits sanguins dérivés du plasma et les plaquettes.

I.1.2 Composants érythrocytaires

Les composants des produits sanguins sont collectés auprès des donneurs sous forme de sang total par aphérèse, une méthode qui consiste d'abord à prélever du sang total et à en séparer des composants spécifiques, puis à restituer les composants restants au donneur. Après le prélèvement, le sang total est traité biologiquement par centrifugation pour séparer les globules rouges des plaquettes et du plasma. La séparation du sang total en ses composants cellulaires permet à chacun d'entre eux d'être traité et stocké dans des conditions optimales permettant un déploiement thérapeutique ciblé. La conservation et le stockage à long terme des composants sanguins sont essentiels au maintien d'un stock suffisant de produits sanguins disponibles et permettent le dépistage, le test et le traitement des produits sanguins avant la transfusion.

I.1.3 Concentrés de globules rouges

Les globules rouges, administrés sous forme de concentrés de globules rouges (CGR), sont les produits sanguins les plus fréquemment transfusés. Les indications courantes de transfusion sont les suivantes : anémie due à une perte de sang aiguë, anémie symptomatique et crise drépanocytaire. Le volume transfusé de CGR est généralement de 350 ml et l'hématocrite d'environ 60 %. En moyenne, la transfusion d'une seule unité chez un patient adulte augmente l'hémoglobine de 1 g/dl

I.2 La médecine transfusionnelle en pratique vétérinaire

L'utilisation de produits sanguins en médecine vétérinaire d'urgence est de plus en plus courante et permet de sauver de nombreuses vies. Toutefois, il est essentiel de reconnaître que cette pratique n'est pas sans risque et qu'elle doit être abordée de manière réfléchie. Afin de prendre des décisions en toute connaissance de cause, nous allons parcourir le chemin des produits sanguins, du donneur au receveur, révélant ainsi la valeur inhérente à l'utilisation de ces produits.

I.2.1 Don de sang

I.2.1.1 Sélection rigoureuse des donneurs de sang

Un examen et une sélection approfondis sont essentiels pour garantir que les chiens donneurs de sang sont en bonne santé et exempts de parasites externes. Les critères de sélection incluent les jeunes adultes en bonne santé pesant plus de 25 kg (Gibson et al., 2013) (**Figure 1**). Les chiens peuvent donner en toute sécurité jusqu'à 10 % de leur volume sanguin sans effets indésirables (Callan., 2013). Il est important de tenir compte du poids du chien, d'éviter les animaux en surpoids ou obèses et d'évaluer leur état de santé général au moyen d'analyses sanguines. L'American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) propose un questionnaire utile pour évaluer les chiens donneurs potentiels (American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)., 2005). (**Voir annexe**)

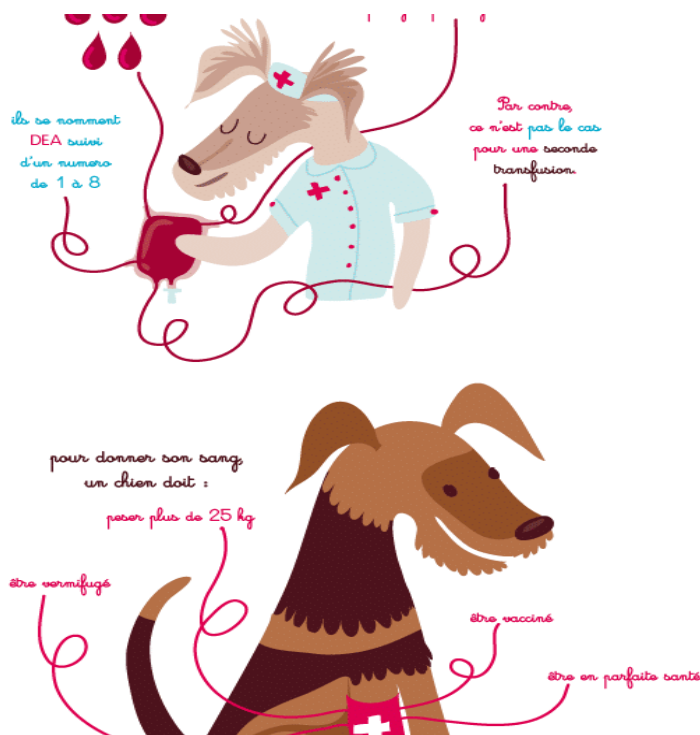


Figure 1. Don de sang pour chiens et chats (<http://wotanblog.canalblog.com> ., 2023)

I.2.1.2 Analyses sanguines idéales

En raison de ressources limitées, seul un nombre restreint de maladies est testé afin de minimiser le risque de transmission de maladies (American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), 2005). Les antécédents du donneur font l'objet d'une attention particulière afin de garantir la sécurité des receveurs (Callan., 2013). Pour gérer les coûts, une combinaison d'antécédents du donneur et de dépistage sanguin est utilisée pour réduire le risque de transmission de maladies infectieuses (**Tableau 1**) (Gibson et al., 2013).

Tableau 1- Tests Recommandés pour les Chiens Donneurs (Davidow., 2013)

Table 1 Recommended testing for canine and feline blood donors	
Canine Donors	Feline Donors
Blood type	Blood type
Complete blood count	Complete blood count
Chemistry panel	Chemistry panel
Fecal analysis	Fecal analysis
Heartworm antigen	FeLV
Babesia spp	FIV
Ehrlichia spp	M haemofelis
Neorickettsia spp	Bartonella spp
Bartonella spp	
M hemocanis	Ehrlichia, Anaplasma, Neorickettsia spp (geographic)
Leishmania spp (geographic)	Cytauxzoonfelis (geographic)
Trypanosomacruzi (geographic)	
Brucella canis (breeding animals)	

En 2005, l'American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) a publié des lignes directrices pour les tests sanguins visant à détecter les maladies infectieuses transmissibles chez les animaux (American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), 2005). Depuis, les tests PCR (réaction en chaîne par polymérase) sont de plus en plus disponibles pour diagnostiquer ces maladies. Un test PCR positif indique une infection active, tandis que des faux négatifs peuvent se produire si la quantité d'agents pathogènes est faible (Crawford et al., 2016). Les agents pathogènes couramment testés sont Ehrlichia, Babesia, Anaplasma et Mycoplasma (American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), 2005).

Les cas de maladies telles que la babésiose et la leishmaniose transmises par transfusion sanguine sont préoccupants, en particulier pour les animaux gravement malades (Crawford et al., 2016). Une étude britannique réalisée par K. Crawford a examiné 262 chiens donneurs de sang à l'aide de tests PCR. La plupart des chiens étaient négatifs pour tous les agents pathogènes, mais quatre chiens avaient des résultats positifs ou non concluants : un pour Mycoplasma, un pour Leishmania, et deux avec des résultats non concluants. Une deuxième PCR a confirmé les résultats négatifs des cas non concluants. Dans l'ensemble, l'étude indique que l'impact de ces agents pathogènes est minime dans la population canine britannique en bonne santé, mais que les cas associés aux voyages sont en augmentation (Crawford et al.,

2016). Le dépistage pré-transfusionnel est particulièrement important dans les régions endémiques (American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), 2005).

I.2.1.3 Procédure de don de sang

Chez les chiens, le processus de don de sang ne nécessite généralement pas de sédation, contrairement aux chats où la sédation est souvent nécessaire (Holowaychuk., 2014). Certains sédatifs, comme l'acépromazine, doivent être évités en raison de l'interférence potentielle avec la fonction plaquettaire et de l'hypotension (Weingart et al., 2010). Le sang est généralement prélevé dans la veine jugulaire après une préparation stérile (Holowaychuk., 2014). Les chiens peuvent donner environ 15 à 20 ml de sang par kilogramme de poids corporel, et les dons peuvent être effectués toutes les 6 à 12 semaines en toute sécurité [19] (**Figure 2**).



Figure 2. Don de sang pour chiens (dpa picture alliance / Alamy Banque D'Images., 2013)

Le sang collecté est mélangé à des anticoagulants dans des poches de transfusion afin d'en préserver la qualité et l'intégrité (Gibson et al., 2013). Les poches de transfusion sont préférées pour éviter toute contamination, car les seringues ne garantissent pas le même niveau de protection (Holowaychuk., 2014) (**Figure 3**).

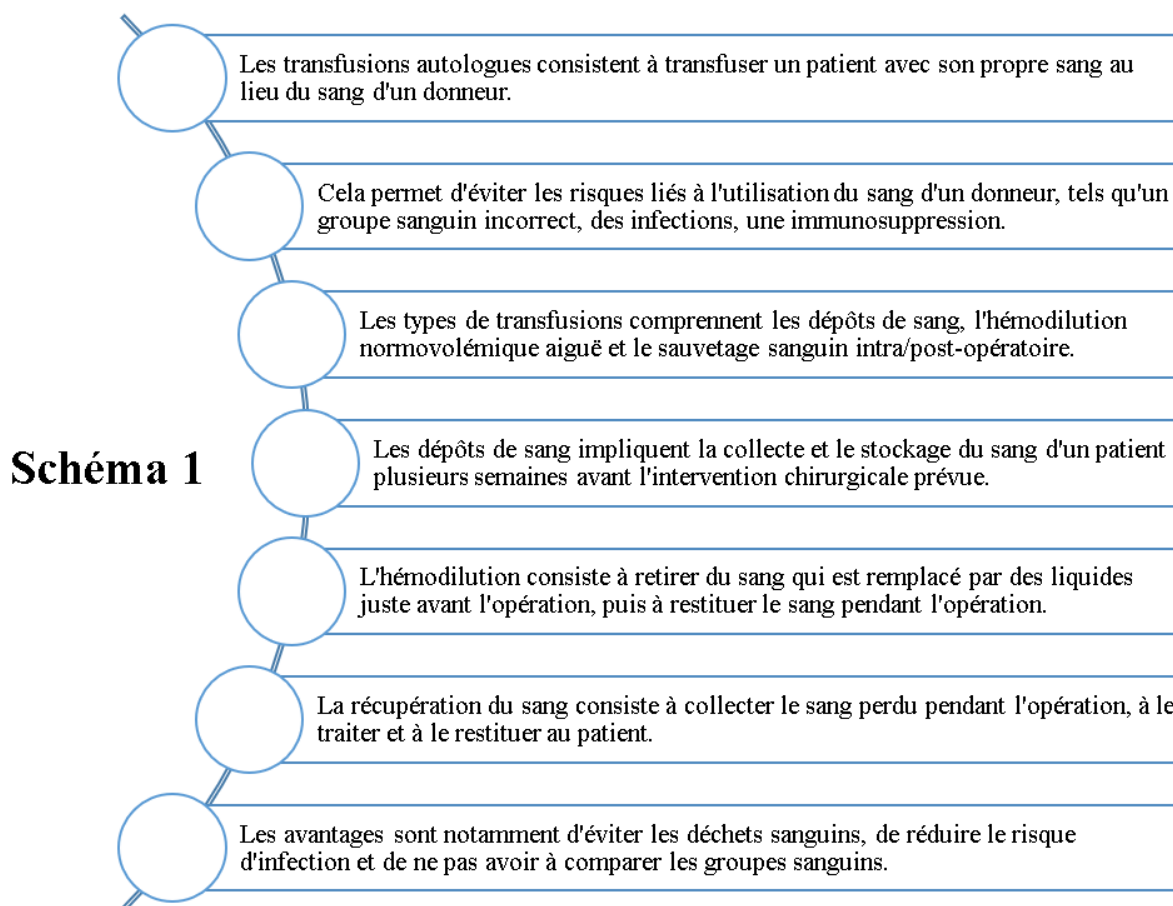


Figure 3. Poches de transfusion (adapté et modifié depuis <https://www.news.uliege.be> ., 2023)

I.2.1.4 Transfusions autologues

Les transfusions autologues impliquent l'utilisation du sang du donneur dans des situations spécifiques [19]. Pour les interventions chirurgicales présentant un risque hémorragique élevé, le patient peut donner son sang dans les semaines précédant l'opération. Le sang peut également être donné juste avant l'opération et, en cas de saignement excessif, il peut être retransfusé au patient (Gibson et al., 2013). L'autotransfusion est envisagée en cas d'hémorragie importante dans une cavité, mais des conditions spécifiques doivent être remplies pour en garantir la sécurité et l'efficacité. Il faut notamment s'assurer que le sang n'a pas stagné dans la cavité pendant plus d'une heure, qu'il n'y a pas d'agents infectieux et que l'hémorragie n'est pas tumorale (Callan., 2013). Le respect de ces critères est essentiel pour garantir le bien-être des animaux concernés par les transfusions autologues.

Voici les principales idées sur les transfusions autologues abordées dans le **schéma 1** :



Dans l'ensemble, les transfusions autologues constituent une alternative plus sûre aux transfusions de sang donné.

I.2.2 Stockage et conditionnement des produits sanguins

I.2.2.1 Dérivés sanguins du sang total

L'utilisation efficace des composants sanguins permet un traitement sur mesure tout en éliminant les contributions inutiles.

La thérapie sanguine utilisant une variété de dérivés maximise l'utilisation des réserves de sang en convertissant un don en un certain nombre de produits qui peuvent aider un certain nombre de patients (Davidow., 2013).

La **Figure 4** illustre les divers dérivés sanguins obtenus à partir du sang total.

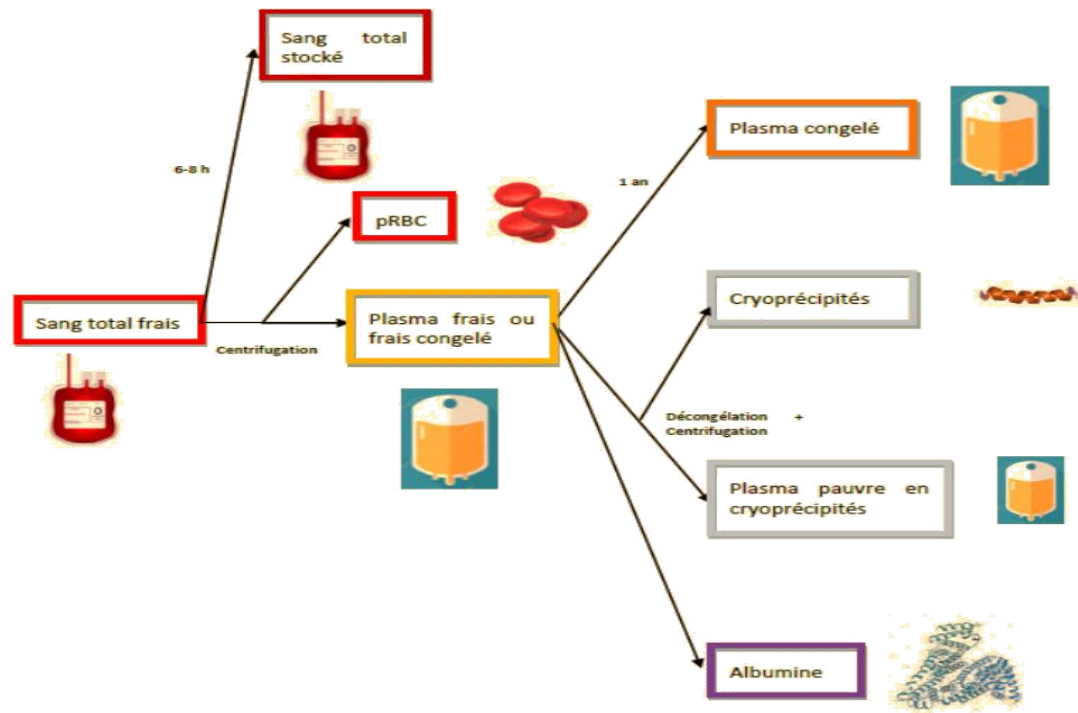


Figure 4. divers dérivés sanguins obtenus à partir du sang total (Duriez., 2020)

I.2.2.1.1 Sang total frais

Le sang total frais est largement utilisé en médecine vétérinaire. Il contient des composants vitaux tels que les érythrocytes, les plaquettes, les leucocytes et les protéines plasmatiques, y compris les facteurs de coagulation (Kisielewicz et al., 2014). Il est préférable de l'utiliser dans des situations spécifiques telles qu'une anémie sévère, une perte de sang importante ou lorsque plusieurs composants sanguins sont nécessaires (Davidow., 2013). Il contribue à restaurer la capacité de transport de l'oxygène, à maintenir l'équilibre de la coagulation et à renforcer le système immunitaire, jouant ainsi un rôle crucial dans la stabilisation et le rétablissement des animaux.

I.2.2.1.2 Sang total en banque

Après 6 à 8 heures, le sang total devient du sang total stocké, composé d'érythrocytes et de plasma. Sa durée de conservation est de 21 à 28 jours, mais il est dépourvu de plaquettes viables, de leucocytes et de certains facteurs de coagulation (Kisielewicz et al., 2014).

I.2.2.1.3 Concentré de globules rouges

Les composants sanguins peuvent être séparés immédiatement après le prélèvement, ce qui donne le concentré de globules rouges (CGRp). Le CGRp contient des érythrocytes, des leucocytes, des plaquettes et une petite quantité de plasma avec des facteurs de coagulation

(Kisielewicz et al., 2014). Il est utilisé lorsque le volume sanguin est normal mais que la capacité de transport de l'oxygène doit être augmentée, par exemple en cas d'anémie due à une production insuffisante d'érythrocytes ou à une destruction excessive (Davidow., 2013).

I.2.2.1.4 Plasma frais congelé

Le plasma prélevé contient de l'albumine, des globulines, des facteurs de coagulation et des anticoagulants (Davidow., 2013). Il peut être congelé et utilisé comme plasma frais congelé pendant une période pouvant aller jusqu'à un an. Le plasma frais congelé est utilisé pour traiter des affections telles que la coagulopathie hémorragique sévère, le déficit en protéines plasmatiques, l'intoxication par des rodenticides, la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou la pancréatite nécrosante sévère (Kisielewicz et al., 2014), bien que son utilisation dans la CIVD et la pancréatite sévère fasse encore l'objet d'un débat (Kisielewicz et al., 2014).

I.2.2.1.5 Plasma congelé

Plasma frais congelé conservé jusqu'à 4 ans, utilisé pour l'empoisonnement aux rodenticides (Davidow., 2013).

I.2.2.1.6 Cryoprécipités

Obtenus par décongélation et centrifugation du plasma frais congelé, concentrés de facteur VIII, de facteur von Willebrand et de fibrinogène. Utilisés pour l'hémophilie de type A ou le déficit en facteur von Willebrand (Davidow., 2013).

I.2.2.1.7 Plasma pauvre en cryoprécipité

Supernatant obtenu après élimination du cryoprécipité, recongelé et réutilisé dans les 12 mois. Contient des facteurs de coagulation non labiles, utilisé pour l'empoisonnement aux rodenticides (Davidow., 2013).

I.2.2.1.8 Albumine

Extraite du plasma, utilisée en cas d'hypoalbuminémie (Davidow., 2013).

I.2.2.1.9 Plaquettes

Les progrès récents dans le stockage des plaquettes permettent la transfusion. Les plaquettes lyophilisées sont expérimentales (Davidow., 2013), fournissent une augmentation temporaire et arrêtent les hémorragies graves (Giger., 2014). Elles sont utilisées pour stabiliser temporairement les patients avant l'utilisation d'autres techniques comme la chirurgie.

I.2.2.2 Stockage du sang : quelles sont les pratiques ?

Des améliorations ont été apportées au stockage et à l'administration des produits sanguins. Une controverse subsiste quant à la durée optimale de conservation pour minimiser les lésions liées à la conservation (Kisielewicz et al., 2014).

I.2.2.2.1 Lésions liées à la conservation

Les lésions liées à la conservation sont dues à des modifications des globules rouges et à des processus d'oxydation. Cela affecte la viabilité et la fonction des globules rouges après la transfusion (Kisielewicz et al., 2014).

Les lésions associées au stockage comprennent :

- Diminution de l'oxygénation des tissus après la transfusion en raison de la diminution du pH, de la baisse des niveaux de 2,3-DPG et de l'augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (Kisielewicz et al., 2014).
- Hémolyse, entraînant une perte d'intégrité de la membrane et une hyperkaliémie potentielle chez les receveurs (Kisielewicz et al., 2014).
- Accumulation de microparticules pro-inflammatoires et pro-coagulantes, provoquant une inflammation et une activation de la coagulation (Kisielewicz et al., 2014).
- Inflammation systémique et réactions transfusionnelles dues à l'accumulation de cytokines dans les poches de sang stockées (McMichael, 2014).

Certaines études suggèrent une augmentation de la morbidité et de la mortalité en cas de stockage à long terme du sang, tandis que d'autres ne constatent aucune différence significative (Kisielewicz et al., 2014). Les lésions liées au stockage peuvent apparaître même après quelques heures, mais s'aggravent avec un stockage plus long. Les données de la médecine humaine suggèrent d'administrer du sang frais ou du sang stocké pendant moins de 14 à 21 jours (Kisielewicz et al., 2014).

I.2.2.2.2 La leucoréduction

La leucoréduction réduit les lésions liées au stockage et les réactions transfusionnelles en filtrant les leucocytes et les plaquettes. Elle réduit de manière significative le nombre de leucocytes et la réponse inflammatoire. Bien qu'elle soit largement utilisée dans la pratique humaine, elle n'est pas encore courante en médecine vétérinaire. Cependant, l'utilisation systématique de la leucoréduction est envisagée pour réduire les réactions transfusionnelles,

les lésions liées au stockage, l'inflammation et la transmission des maladies (Kisielewicz et al., 2014).

I.2.3 Le receveur

I.2.3.1 Critères Cliniques pour la Décision de Transfusion Sanguine

La mise en place d'une transfusion sanguine est basée sur certains critères cliniques visant à améliorer l'état de santé des patients dans les cas suivants :

- Anémie mettant en danger la vie du patient.
- Hémorragie aiguë ou perte de sang lors d'une intervention chirurgicale. Une hémorragie dépassant 20 % du volume sanguin peut nécessiter une transfusion, mais une fluidothérapie de choc sera envisagée en premier lieu si nécessaire.
- Hémolyse causée par des toxines ou des médicaments.
- IMHA (anémie hémolytique à médiation immune).
- Anémie sévère non régénérative (Crawford et al., 2013).
- Coagulopathie.
- Thrombocytopénie / Thrombopathie.
- Hypoprotéïnémie (Giger., 2014).

I.2.3.2 Procédure de transfusion sanguine

L'administration d'une transfusion sanguine en minimisant le traumatisme et le risque d'hémolyse est un sujet de discussion en médecine vétérinaire (Kisielewicz et al., 2014). La méthode préférée est l'administration intraveineuse. Le sang donné est stocké dans une poche dédiée et connecté à un dispositif de perfusion avec un filtre pendant la transfusion. Le volume et le débit sont régulés par une pompe péristaltique et un cathéter de grand diamètre est utilisé (Davidow., 2013). Le réchauffement du sang stocké n'est généralement pas nécessaire, sauf dans certains cas. Si le réchauffage est nécessaire, un bain d'eau contrôlé doit être utilisé à la place des micro-ondes pour éviter la détérioration des cellules et la croissance microbienne. La température du sang peut atteindre la température ambiante pendant les transfusions à faible débit si la tubulure est suffisamment longue.

I.2.3.3 Évaluation de la conformité du donneur et du receveur

Le groupage sanguin et la compatibilité croisée (cross match) sont deux méthodes utilisées pour déterminer si un donneur et un receveur sont compatibles. Les groupes sanguins des deux chiens peuvent être identifiés par la détermination du groupe sanguin, tandis que la compatibilité croisée permet de déterminer leur compatibilité indépendamment de leur groupe sanguin.

I.2.4 Inconvénients de la transfusion sanguine

I.2.4.1 L'approvisionnement

Chaque année, environ 100 millions d'unités de sang sont nécessaires pour les interventions chirurgicales (source : www.dondusang.net). Cependant, la disponibilité des dons de sang est de plus en plus limitée. En outre, le nombre de donneurs jeunes et en bonne santé diminue. En outre, à mesure que la population vieillit, la demande de sang augmente en raison du nombre croissant d'interventions chirurgicales, notamment orthopédiques, qui nécessitent des quantités substantielles de globules rouges (Clevenger et al., 2014). Par conséquent, le coût des tests de dépistage de maladies telles que le VIH et l'hépatite a également augmenté (Shander et al., 2010). Surmonter la pénurie chronique de sang et réduire son coût est un défi médical important pour le siècle actuel.

I.2.4.2 Incompatibilité

Les globules rouges possèdent à leur surface différents types d'antigènes (**Figure 5**), tels que ceux du système ABO, du groupe rhésus et du facteur Kell. Ces marqueurs nécessitent un test de compatibilité avant la transfusion sanguine (Flegel., 2011). Dans les situations d'urgence, ce processus peut entraîner des retards importants. De plus, il peut y avoir une indisponibilité temporaire de sang pour certains groupes sanguins rares. Dans certains cas, les patients peuvent présenter des anticorps irréguliers, tels que les anticorps anti-rhésus et anti-Kell, qui peuvent entraîner des événements hémolytiques après la transfusion (Rouger., 2004). L'incidence des conflits allo-immuns dans le système ABO, qui surviennent en raison de risques immunologiques, est passée de 1 sur 50 000 à 1 sur 100 000 en 2004. Plus de la moitié des incidents liés au système ABO peuvent être attribués à des erreurs humaines lors de la détermination du groupe sanguin, tandis que les autres cas sont le résultat d'erreurs techniques et organisationnelles, largement influencées par des facteurs humains (Rouger., 2004).

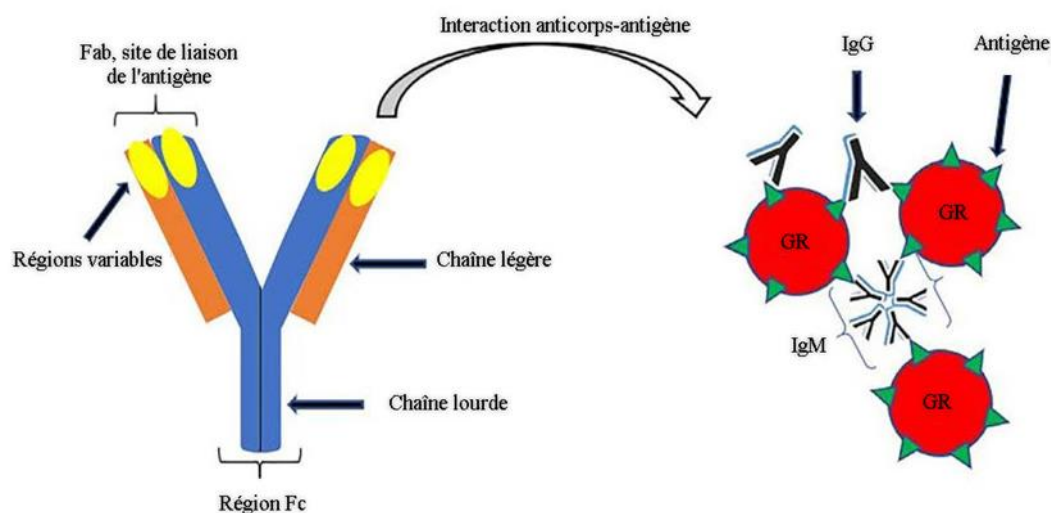


Figure 5. Reconnaissance d'un antigène sanguin par des anticorps (Zaremba et *al.*, 2019)

I.2.4.3 Risque infectieux

Il existe un potentiel de transmission de virus (par exemple, le VIH, l'hépatite C, l'hépatite B...) et de bactéries pendant la transfusion sanguine, ce qui présente un risque infectieux (Dreier et al., 2007). Diverses techniques de dépistage sont utilisées pour réduire ce risque de manière significative.

Tableau 2- Risques de transmission du VIH, de l'hépatite B et C et de bactéries lors de transfusion en France et aux Etats-Unis.

Risque de transmission	France (2001-2003) d'après Pillonel et <i>al.</i> , 2005 et Rouger, 2004	Etats-Unis (2001) D'après Brecher et <i>al.</i> , 2005 et Sandler et <i>al.</i> , 2003
VIH	1/1 700 000	1/2 400 000
Hépatite C (VHC)	1/1 560 000	1/1 700 000
Hépatite B (VHB)	1/640 000	1/149 000
Bactéries	1/182 000 (2002)	1/500 000

Une technique récente, connue sous le nom de test d'acide nucléique (TAN), est apparue pour le dépistage bactérien. Cette procédure consiste à amplifier les acides nucléiques des bactéries présentes dans les échantillons de sang à l'aide de la PCR en temps réel (Dreier et al., 2007). Le TAN permet de détecter même de petites quantités de bactéries qui peuvent être présentes au début du stockage des concentrés de globules rouges. Bien que le TAN présente un potentiel

prometteur pour le dépistage systématique des infections dans les services de transfusion, d'autres études sont nécessaires pour établir son applicabilité.

I.2.4.4 Stockage

Les concentrés érythrocytaires peuvent être conservés pendant 42 jours au maximum à 4°C (Hess., 2006). Cette période de stockage limitée peut entraîner des pénuries de sang, en particulier pour les groupes sanguins rares. En outre, la nécessité de maintenir le sang à 4°C pose des problèmes en termes de stockage et de transport vers des lieux tels que les scènes d'accident.

I.2.4.5 Coût

Pour renforcer la sécurité transfusionnelle, le nombre de tests de dépistage a augmenté, accompagné de mesures obligatoires telles que la réduction leucocytaire introduite en 1998 (EFS) (Shander et al., 2007). Des études approfondies ont démontré les avantages médicaux et scientifiques de la déleucocytation des produits sanguins, notamment la réduction de l'allo-immunisation HLA, la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par les leucocytes (virus, bactéries), la limitation de la sécrétion de cytokines inflammatoires par les leucocytes pendant la conservation des produits sanguins, la prévention de l'induction d'une immunosuppression, en particulier chez les patients cancéreux, et la prévention du syndrome "frissons-hyperthermie" souvent associé aux transfusions utilisant des produits sanguins non déleucocytés. Par conséquent, ces mesures ont entraîné une augmentation des coûts de la transfusion.

I.3 Substituts sanguins de synthèse : progrès et défis dans le développement de solutions alternatives aux transfusions

I.3.1 Les avantages

Les substituts sanguins, également connus sous le nom de sang artificiel, sont des substances remarquables créées pour imiter les capacités remarquables du sang naturel à transporter l'oxygène dans tout le corps. Bien qu'ils ne soient pas encore devenus monnaie courante dans les milieux médicaux, les recherches et développements en cours dans ce domaine sont prometteurs et offrent plusieurs avantages potentiels. Examinons quelques-uns de ces avantages clés des substituts sanguins :

I.3.1.1 Disponibilité

L'un des principaux avantages des substituts sanguins réside dans leur capacité à résoudre le problème persistant des pénuries de sang et de la disponibilité limitée des dons de sang (Shander et al., 2005). Contrairement au sang naturel, le sang artificiel peut être produit en grandes quantités et stocké pendant de longues périodes. Cette caractéristique garantit la disponibilité de substituts sanguins pour les transfusions d'urgence, les régions éloignées où l'accès aux banques de sang est limité et les opérations militaires critiques.

I.3.1.2 Compatibilité

Les substituts sanguins présentent l'avantage remarquable d'être universellement compatibles avec tous les groupes sanguins (Garaniya et al., 2014). Ils éliminent le besoin de déterminer le groupe sanguin et de procéder à une compatibilité croisée, réduisant ainsi le risque de réactions transfusionnelles et le temps nécessaire pour trouver un donneur de sang approprié. Ce facteur de compatibilité simplifie et accélère le processus de transfusion, ce qui peut sauver des vies dans des situations urgentes.

I.3.1.3 Réduction de la transmission des infections

La transfusion de sang naturel comporte un risque faible mais inhérent de transmission de maladies infectieuses telles que le VIH, l'hépatite B et l'hépatite C. En revanche, le sang artificiel élimine complètement ce risque (Shander et al., 2005). Les substituts sanguins étant fabriqués synthétiquement, ils peuvent être soumis à un dépistage rigoureux des agents pathogènes, ce qui garantit une sécurité maximale et élimine l'anxiété associée à la transmission de maladies infectieuses.

I.3.1.4 Longue durée de conservation

Le sang naturel a une durée de conservation relativement courte et nécessite des procédures de stockage et de manipulation délicates. À l'inverse, les substituts sanguins peuvent être fabriqués et conservés pendant de longues périodes sans nécessiter de réfrigération (Shander et al., 2005). Cette caractéristique est particulièrement avantageuse dans les scénarios où l'accès à la réfrigération est limité, comme dans les zones reculées ou lors de catastrophes naturelles. La durée de conservation prolongée du sang artificiel renforce son caractère pratique et sa capacité à sauver des vies dans des circonstances difficiles.

I.3.1.5 Immunogénicité réduite

Les transfusions de sang naturel peuvent parfois déclencher des réactions immunitaires chez les receveurs. Ces réponses peuvent entraîner des complications telles que des réactions transfusionnelles ou le développement d'anticorps (Garaniya et al., 2014). Les substituts sanguins, de nature synthétique, présentent l'avantage significatif d'une immunogénicité réduite. Cela signifie qu'ils sont moins susceptibles de provoquer une réponse immunitaire, ce qui les rend potentiellement plus sûrs pour les transfusés et minimise les réactions indésirables.

I.3.1.6 Durée de transport prolongée

Le sang artificiel promet de révolutionner le transport des organes en vue d'une transplantation (Henkel-Honke et al., 2007). En assurant un apport fiable d'oxygène aux organes pendant le transport, les substituts sanguins peuvent considérablement allonger le délai de réussite de la transplantation d'organes. Cette prolongation augmente la probabilité de résultats favorables et constitue une bouée de sauvetage potentielle pour les patients en attente d'une transplantation d'organe critique.

I.3.1.7 Personnalisation

Les substituts sanguins peuvent être conçus avec des caractéristiques spécifiques adaptées aux besoins individuels des patients (Winslow., 2006). Ces caractéristiques comprennent, entre autres, une capacité accrue de transport de l'oxygène ou une viscosité améliorée. La possibilité de personnaliser le sang artificiel ouvre la voie à des soins médicaux personnalisés, ce qui pourrait améliorer les résultats dans diverses situations cliniques.

Malgré les avantages potentiels qu'ils offrent, les substituts sanguins font encore l'objet de recherches et de développements approfondis. Plusieurs défis, tels que l'optimisation de l'apport en oxygène, la minimisation des effets secondaires et la garantie de la sécurité à long

terme, doivent être relevés efficacement avant que ces substituts puissent être largement adoptés dans la pratique clinique. La poursuite des efforts scientifiques et des tests rigoureux est essentielle pour libérer tout le potentiel du sang artificiel et sauver des vies tout en révolutionnant la médecine moderne.

I.3.2 Les inconvénients

Si les substituts sanguins présentent divers avantages, ils s'accompagnent également d'une série d'inconvénients et de défis qu'il convient de relever. Voici quelques considérations sur les inconvénients des substituts sanguins :

I.3.2.1 Capacité de transport de l'oxygène

Les substituts sanguins peuvent ne pas avoir la même capacité de transport d'oxygène que le sang naturel, ce qui pourrait limiter leur efficacité à fournir de l'oxygène aux tissus de manière adéquate (Winslow., 2006). Parvenir à un équilibre entre l'apport d'oxygène et la viscosité est un défi important dans le développement du sang artificiel.

I.3.2.2 Demi-vie courte

De nombreux substituts sanguins ont une demi-vie courte dans l'organisme, ce qui signifie qu'ils sont rapidement éliminés de la circulation (Henkel-Honke et al., 2007). Cette limitation nécessite des transfusions fréquentes, ce qui peut être pénible pour les patients et les prestataires de soins de santé. L'allongement de la demi-vie des substituts sanguins est un domaine de recherche en cours.

I.3.2.3 Effets secondaires et toxicité

Certains substituts sanguins peuvent avoir des effets secondaires ou des toxicités qui peuvent avoir un impact sur la sécurité des patients. Par exemple, certains types de sang artificiel peuvent provoquer une vasoconstriction (McHale et al., 1999), susceptible d'entraîner des lésions organiques ou une altération de la circulation sanguine. En outre, les produits de dégradation de certains substituts sanguins peuvent avoir des effets néfastes sur les reins ou d'autres organes (Friedman et al., 1998). Des essais précliniques et cliniques approfondis sont nécessaires pour garantir la sécurité et l'efficacité de ces produits.

I.3.2.4 Coût

Le développement, la production et le stockage des substituts sanguins peuvent être coûteux, ce qui les rend potentiellement moins accessibles dans certains établissements de soins de santé

(Spahn., 2010). Le caractère abordable et le rapport coût-efficacité des substituts sanguins doivent être soigneusement examinés afin d'en assurer la disponibilité et l'accessibilité pour les patients.

I.3.2.5 Approbation réglementaire

Les substituts sanguins sont soumis à des processus d'approbation réglementaire rigoureux afin de garantir leur sécurité et leur efficacité (Henkel-Honke et al., 2007). Répondre aux exigences de l'approbation réglementaire peut être long et coûteux, ce qui retarde d'autant leur disponibilité pour une utilisation clinique.

I.3.2.6 Manque de preuves cliniques

Malgré des années de recherche et de développement, les preuves cliniques à l'appui de l'utilisation généralisée des substituts sanguins restent limitées (Winslow., 2006). Des essais cliniques à grande échelle sont nécessaires pour valider leur sécurité, leur efficacité et leurs résultats à long terme dans diverses populations de patients et scénarios cliniques.

I.3.2.7 Préoccupations éthiques

Les substituts sanguins soulèvent des questions éthiques concernant l'utilisation de produits synthétiques à la place des dons de sang (Cogliano et al., 2004). Certaines personnes peuvent avoir des objections morales ou religieuses à l'utilisation de sang artificiel, ce qui pourrait avoir un impact sur leur acceptation et leur adoption dans certaines communautés.

Il est important de noter que le domaine des substituts sanguins est en constante évolution et que les recherches en cours visent à relever ces défis et à améliorer la sécurité et l'efficacité de ces produits.

I.3.3 Les substituts de restauration de la volémie ou « plasma expanders »

Les expanseurs de volume sont des liquides essentiels utilisés pour augmenter le volume plasmatique et la pression osmotique en cas d'hypovolémie, qui peut être causée par divers facteurs tels que l'hémorragie, les brûlures, les traumatismes, la septicémie, la péritonite et l'acidocétose diabétique (Cogliano et al., 2004). Ces liquides ont de multiples fonctions, notamment la transfusion isovolémique pendant l'opération, l'hémodilution avant l'opération et, le plus souvent, le traitement du choc circulatoire (Cogliano et al., 2004). Il peut être difficile de reconnaître l'hypovolémie en raison des mécanismes compensatoires de l'organisme, tels que la vasoconstriction dans les circulations cutanée et splanchnique. Par conséquent, des

indicateurs tels que le débit urinaire, le niveau de conscience, le remplissage veineux périphérique et la température cutanée donnent une meilleure idée de l'état hypovolémique d'un patient (Cogliano et al., 2004).

Il existe sur le marché des expanseurs de volume non sanguin, qui sont préférés par les personnes qui refusent les transfusions sanguines pour des raisons personnelles ou religieuses. Deux types principaux de solutions sont utilisés pour l'expansion du volume : les solutions cristalloïdes et les solutions colloïdes. Les cristalloïdes sont constitués de sels minéraux ou de molécules solubles dans l'eau dissoutes dans des solutions aqueuses, tandis que les colloïdes contiennent des molécules insolubles plus grosses, comme la gélatine (Boldt., 2010). Le choix entre les cristalloïdes et les colloïdes n'est pas influencé par le type de perte de liquide, mais plutôt par la vitesse et l'adéquation de la réplétion (Cogliano et al., 2004).

Les solutions colloïdes sont couramment utilisées chez les patients hypoprotéïnémiques ou souffrant de malnutrition, chez ceux qui nécessitent une expansion du volume plasmatique, dans le cadre d'interventions orthopédiques et reconstructives visant à prévenir la formation de thrombus, et chez les personnes soumises à une leucaphérèse (Westphal et al., 2009). Ces solutions ont été développées et utilisées comme expanseurs de volume au cours des 80 dernières années, produisant des effets efficaces dans des situations aiguës de courte durée (Boldt., 2010). Les colloïdes de faible poids moléculaire présentent un effet osmotique initial plus important, mais sont rapidement expulsés de la circulation. En revanche, les molécules plus grosses restent plus longtemps dans la circulation et ont un impact plus faible sur la pression oncotique (Westphal et al., 2009). Cependant, l'administration de colloïdes à des patients présentant des lésions endothéliales ou une fuite capillaire peut entraîner une fuite de la solution colloïdale dans l'interstitium, ce qui perturbe le gradient osmotique et attire de l'eau supplémentaire dans l'interstitium (Finfer et al., 2004).

Actuellement, quatre produits colloïdaux généraux sont disponibles. L'albumine, la principale protéine plasmatique, est le colloïde prédominant, mais son utilisation est limitée en raison de la rareté des donneurs humains (Westphal et al., 2009). Les dextrans ont été utilisés pour prévenir la thrombose veineuse profonde et réduire la viscosité du sang pendant la chirurgie, mais le dextran 40 a été associé à une insuffisance rénale chez les patients dont le débit sanguin rénal est faible (Cogliano et al., 2004). L'hétastarch, largement utilisé comme expanseur du volume plasmatique, offre une expansion du volume plasmatique équivalente à celle de

l'albumine, mais peut affecter les paramètres de coagulation (Westphal et al., 2009). Malgré quelques cas de coagulopathies sévères, il n'a pas été démontré que l'hétamidon augmentait les saignements postopératoires par rapport à l'albumine, même à fortes doses. Tous les colloïdes sont susceptibles d'induire des réactions allergiques ou anaphylactoïdes en raison des gélatines étrangères qu'ils introduisent dans l'organisme (Prough et al., 1999).

Les partisans de l'utilisation des cristalloïdes soutiennent que le principal problème en cas de choc est le rétrécissement de l'ensemble du compartiment des liquides extracellulaires. Les cristalloïdes, en raison de leur capacité à traverser librement les membranes vasculaires, sont considérés comme appropriés car ils s'équilibrent rapidement entre les espaces intravasculaires et interstitiels (Lobo et al., 2002). Contrairement aux colloïdes, les cristalloïdes sont principalement distribués dans l'espace interstitiel (Lobo et al., 2002). Les cristalloïdes peuvent être classés en solutions hypotoniques, isotoniques ou hypertoniques, chacune ayant une composition variable par rapport au plasma (Boldt., 2010). Cependant, les cristalloïdes n'ont pas la capacité d'augmenter la capacité de transport de l'oxygène et sont rapidement expulsés de la circulation, ce qui nécessite l'administration de grandes quantités pour atteindre la normovolémie (Lobo et al., 2002). L'utilisation excessive de solutions salines non tamponnées a été associée au développement d'une acidose hyperchlorémique (Boldt., 2010) et (Prough et al., 1999). L'utilisation prolongée et excessive de solutions cristalloïdes peut entraîner une hypoprotéïnémie, réduisant la pression osmotique des colloïdes plasmatiques et augmentant le risque d'œdème interstitiel (Finfer et al., 2004). Dans une étude menée par Stein et al, il a été observé que 70 % des patients âgés en état de choc circulatoire ont développé un œdème pulmonaire après une transfusion de cristalloïdes, contre 25 % des patients recevant un traitement colloïdal (Finfer et al., 2004).

Le corps humain dépend du transfert d'oxygène vers les tissus et les organes tout en éliminant les déchets. La circulation sanguine dépend du maintien d'une pression artérielle adéquate pour assurer la bonne distribution de l'oxygène et des nutriments (Perel et al., 2011). La perte de liquides entraîne une baisse de la pression sanguine, ce qui peut avoir de graves effets néfastes sur la santé. Une pression insuffisante pour pomper le sang dans l'organisme entraîne un apport insuffisant d'oxygène aux tissus, ce qui peut provoquer une ischémie cérébrale accompagnée de symptômes tels que l'évanouissement ou des vertiges (Perel et al., 2011). L'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique sont également des conséquences

possibles (Perel et al., 2011). Globalement, la défaillance d'un organe augmente le risque de choc hypotensif, de coma, voire de décès (Perel et al., 2011). Les expanseurs de volume jouent un rôle crucial dans l'augmentation de la pression oncotique intravasculaire, en facilitant le mouvement de l'eau de l'espace interstitiel vers l'espace intravasculaire, augmentant ainsi le volume sanguin et la pression artérielle (Westphal et al., 2009). Ils sont indispensables dans les traitements médicaux pour rétablir et maintenir une pression sanguine saine, assurant le transport de l'oxygène et des nutriments vers les tissus de l'organisme (Perel et al., 2011).

L'albumine, protéine globulaire, facilite le transport des nutriments et des acides gras et régule l'osmose (Westphal et al., 2009). Elle se combine à d'autres protéines globulaires pour former un colloïde (Westphal et al., 2009). Les expanseurs de volume peuvent être classés en deux grandes catégories : les cristalloïdes et les colloïdes (Perel et al., 2011). Les cristalloïdes, tels que le sérum physiologique et la solution de Ringer lactate, reproduisent la teneur en minéraux et les concentrations en électrolytes du plasma (Boldt., 2010). Les colloïdes, comme les hétéstarques, contiennent des substances qui ne sont pas perméables aux membranes semi-perméables, ce qui maintient la pression osmotique colloïdale mieux que les cristalloïdes (Perel et al., 2011). Cependant, les colloïdes sont plus chers, ce qui conduit de nombreux hôpitaux à opter pour les cristalloïdes afin de gérer les coûts (Perel et al., 2011). Néanmoins, la disponibilité de ces expanseurs de volume, qui sont relativement moins chers que d'autres substituts sanguins, souligne leur importance dans la prévention des décès potentiels résultant d'une perte soudaine de volume sanguin (Perel et al., 2011).

I.3.4 Les transporteurs d'oxygène

Le sang joue un rôle crucial dans le système cardiovasculaire en transportant des substances essentielles telles que l'oxygène et en éliminant les déchets tels que le dioxyde de carbone. L'oxygène est indispensable à la production d'énergie par l'organisme et l'hémoglobine contenue dans les globules rouges en est le principal vecteur. Les chercheurs se sont concentrés sur le développement de substituts sanguins qui imitent la structure et la fonction de l'hémoglobine (**Figure 6**).

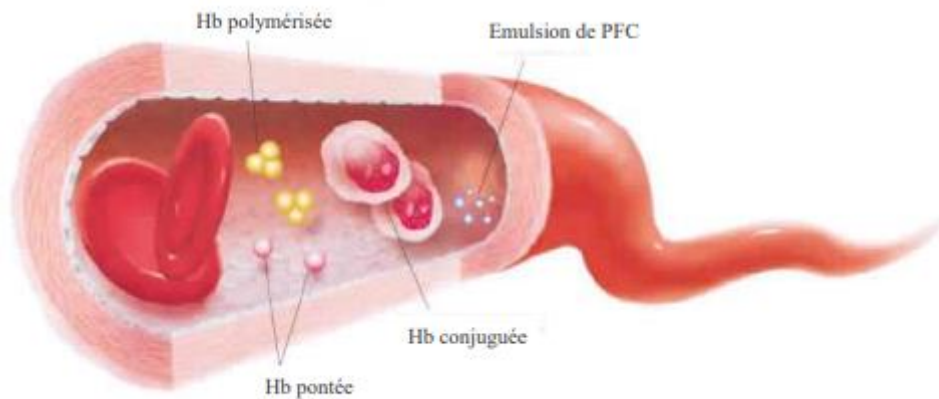


Figure 6. Différents types de substituts érythrocytaires envisagés pour la transfusion
(Parthasarathy., 2016)

Ces substituts, connus sous le nom de transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine (HBOC) (Chang., 2004), visent à transporter efficacement l'oxygène, en particulier en cas de perte rapide de sang lors d'un traumatisme. Les substituts sanguins perfluorocarbonés, qui sont synthétiques et non basés sur l'hémoglobine, constituent un autre type de substitut sanguin qui suscite beaucoup d'intérêt (Ma et al., 2004). Ces substituts constituent une alternative pour les personnes ayant des restrictions religieuses sur les transfusions sanguines. Les HBOC et les substituts sanguins perfluorocarbonés appartiennent tous deux à la catégorie des transporteurs d'oxygène, car ils jouent un rôle essentiel dans la distribution de l'oxygène dans l'organisme, en particulier dans les situations d'urgence nécessitant une reconstitution rapide du sang perdu (Winslow., 2003) (**Figure 7**).

Les transporteurs d'oxygène englobent les composés ou les systèmes d'administration conçus pour imiter les capacités de transport d'oxygène des molécules biologiques, telles que l'hémoglobine, afin de perfuser l'organisme par le biais du système vasculaire (Spahn et al., 2001). Bien que les globules rouges humains naturels soient des transporteurs efficaces, leurs exigences strictes en matière de stockage et leur durée de conservation limitée posent des problèmes (Cabrales et al., 2010), en particulier dans les situations d'urgence ou sur le champ de bataille. Les substituts sanguins offrent une solution en offrant une plus grande souplesse de stockage, des options de purification et des capacités d'élimination des agents pathogènes (Winslow., 2006). En outre, les substituts sanguins éliminent la nécessité d'une compatibilité croisée puisqu'ils ne contiennent pas d'antigènes de groupe sanguin. Idéalement, un substitut sanguin devrait pouvoir être stocké à long terme, être exempt d'agents pathogènes, être capable

de circuler dans l'espace intravasculaire pendant des semaines avant d'être expulsé par voie rénale, et être efficace à la fois dans le transport de l'oxygène et dans son acheminement vers les tissus (Winslow., 2006). Cependant, les transporteurs d'oxygène artificiels ne sont pas dénués d'effets indésirables (Raat et al., 2007).

Deux types principaux de transporteurs d'oxygène ont été largement étudiés : les transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine (HBOC) et les émulsions de perfluorocarbone. Les transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine se concentrent sur l'utilisation d'hémoglobine modifiée pour transporter et délivrer l'oxygène, tandis que les substituts d'hydrocarbures perfluorés utilisent des composés synthétiques (Winslow., 2006). La mise au point de substituts sanguins répond à divers problèmes liés aux dons de sang allogène, mais présente des défis et des considérations uniques (Winslow., 2006) (**Figure 8**).

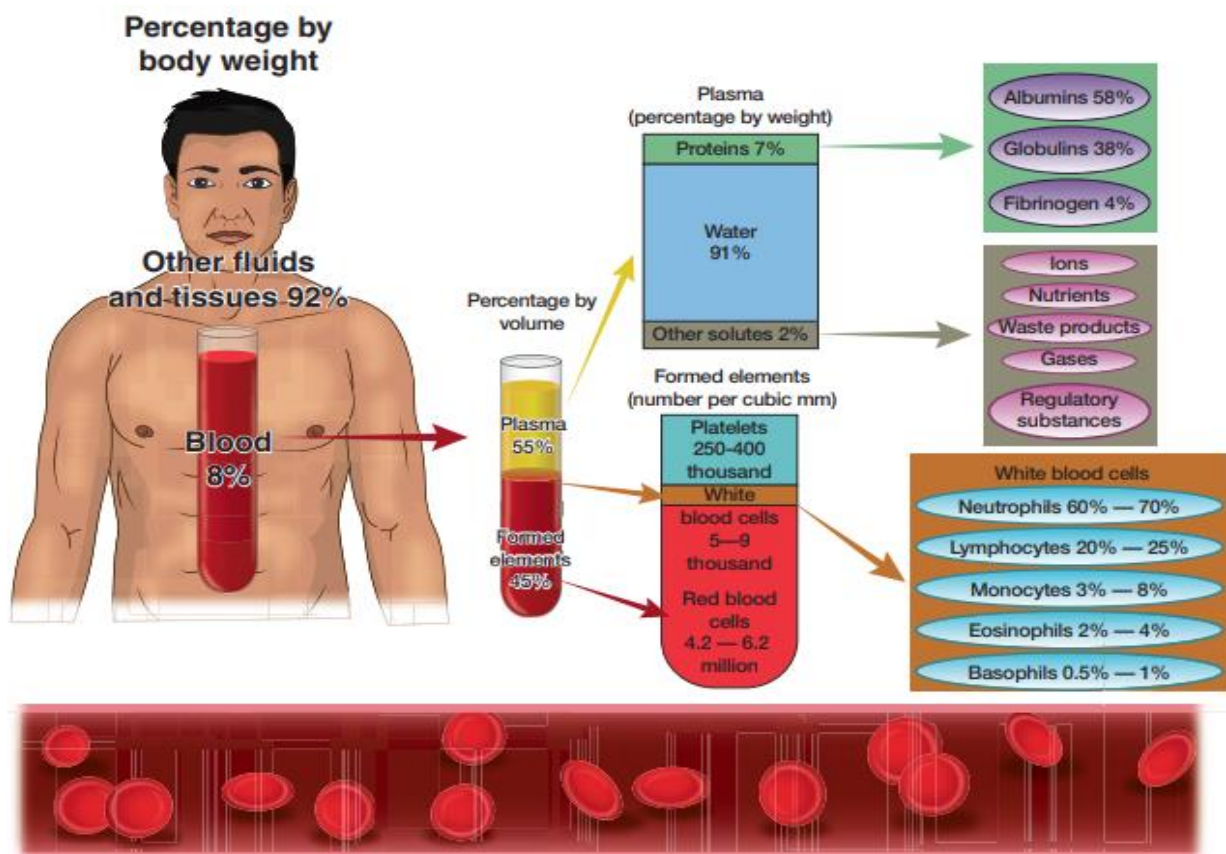


Figure 7. Composants du sang humain (Liu et al., 2022)

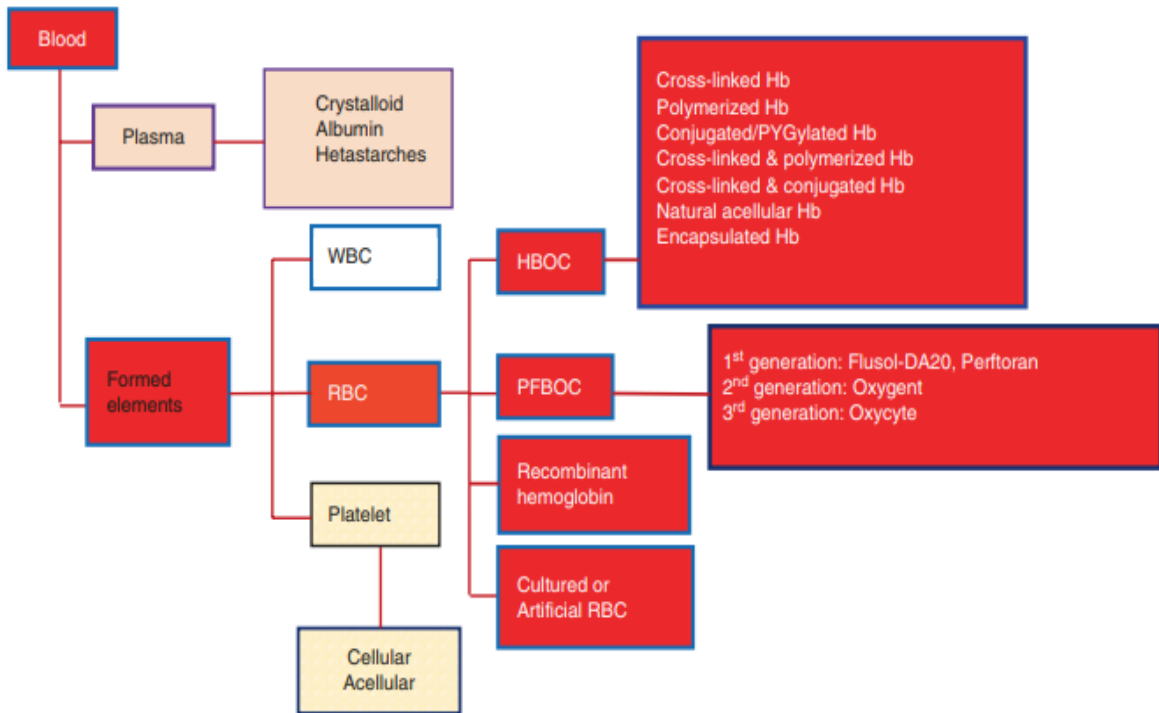


Figure 8. Classification des substituts du sang (Liu et *al.*, 2022)

**CHAPITRE II – LES SUBSTITUTS
SANGUINS SYNTHÉTIQUE -
ÉTAT DES CONNAISSANCES**

Chapitre II : Les substituts sanguins synthétiques - État des connaissances

Les transfusions sanguines font partie des procédures hospitalières les plus courantes et sont pratiquées depuis 1795. Malgré leur prévalence, les risques liés aux transfusions sanguines sont le plus souvent : la surcharge en fer, le TRALI (traumatisme pulmonaire aigu lié à la transfusion) et le décès qui en résulte dans des proportions significatives (Carson et al., 2017). D'autres risques qui, grâce à l'actualisation des pratiques, ont été atténués, comprennent les maladies transmises (maladie de Chagas, VIH, hépatite C, paludisme, etc.), les complications liées à la compatibilité et le TRALI (Vlaar et al., 2013). La facilité d'accès aux produits sanguins, ainsi que les risques qu'ils comportent, ont fait naître le besoin d'un transporteur d'oxygène à la fois sûr et efficace. Un substitut sanguin approprié éliminerait la nécessité d'une compatibilité croisée (cross match), réduirait le risque de transmission de pathogènes, augmenterait la disponibilité dans les régions éloignées et serait stockable pendant de plus longues périodes. De nombreux travaux ont été réalisés pour créer des substituts sanguins. La première consistait à retirer l'enveloppe des érythrocytes (GR) et à perfuser de l'hémoglobine sans stroma (SFH). Cependant, la perfusion d'SFH provoque une hémolyse extrême, entraînant une jaunisse, une insuffisance rénale et la mort (Jahr et al., 2012). Pour accroître la stabilité et éviter l'hémolyse, les transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine (HBOC) utilisent de l'hémoglobine (Hb) humaine, animale ou recombinante purifiée dans une préparation acellulaire (Jahr et al., 2012). Les HBOC de première génération présentaient des effets indésirables, notamment une insuffisance rénale, un piégeage du monoxyde d'azote (NO) entraînant une vasoconstriction et une oxydation provoquant une méthémoglobinémie (Moallempour et al., 2009). Ces effets indésirables sont dus au clivage des tétramères d'hémoglobine en dimères. L'atténuation des effets indésirables, en particulier la diminution de la sévérité de la vasoconstriction, a conduit à plusieurs modifications telles que la réticulation, la polymérisation et l'encapsulation avec du polyéthylène glycol (PEGylation), qui seront toutes discutées (Roghani et al., 2014).

II.1 Situation passée et actuelle des substituts du sang/transporteurs artificiels d'oxygène

Actuellement, deux types de substituts sanguins/transporteurs artificiels d'oxygène (AOCs) sont en cours de développement, en fonction du mécanisme de transport de l'oxygène : les

transporteurs d'oxygène à base de perfluorocarbones (PFCOCs), où l'oxygène est physiquement dissous dans les perfluorocarbones (PFCs), et les transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine (HBOC), où l'oxygène est lié aux moitiés de fer de la molécule d'Hb (Castro et al., 2010) (**Figure 9**). Ces deux types d'AOCs présentent des différences au niveau des structures moléculaires, des profils d'absorption et de libération de l'oxygène et du dioxyde de carbone, des effets de toxicité, des mécanismes de transport, de la nature du processus de fabrication et des coûts. Les PFC sont des composés hydrocarbonés liquides inertes, qui peuvent être linéaires ou cycliques, et qui peuvent transporter l'oxygène moléculaire dissous sans s'y lier (Modery-Pawlowski et al., 2013, Jia et al., 2016). Cependant, les HBOCs ont attiré le plus d'attention en raison de leurs similitudes avec la fonction des GRs, telles que la capacité de transport de l'oxygène et la moindre toxicité. C'est pourquoi les HBOC ont été largement étudiés, développés et caractérisés.

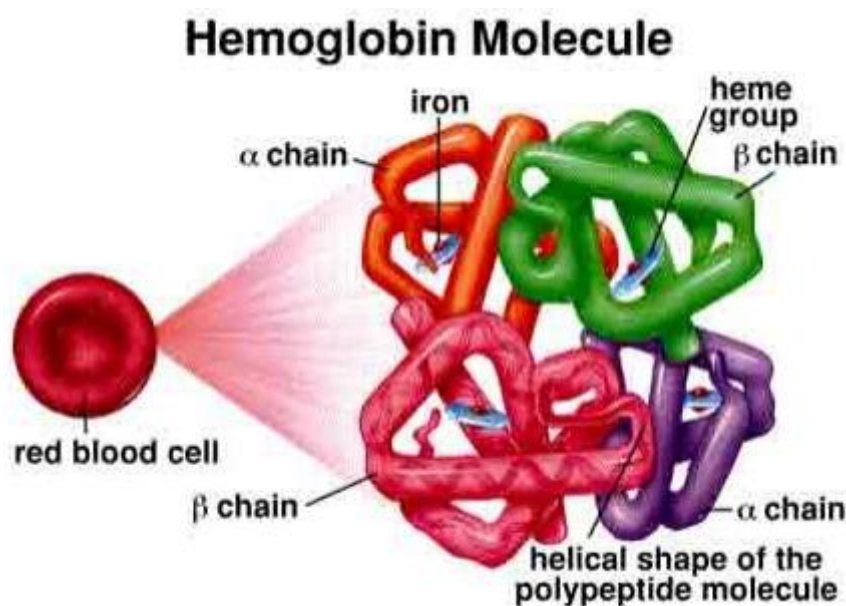


Figure 9. Structure de l'hémoglobine dans un globule rouge (Rdaheriya., 2023)

II.1.1 Les globules rouges issus de cellules souches hématopoïétiques

Afin de trouver des alternatives au sang, d'importantes recherches sont menées pour produire des globules rouges artificiels.

Le corps humain produit des millions de globules rouges chaque seconde pour maintenir un niveau constant de masse de globules rouges.

Les cellules souches hématopoïétiques subissent de nombreuses étapes de différenciation pour former des GRs matures dans un processus connu sous le nom d'érythropoïèse (**Figure 10**) (Bessis et al., 1978).

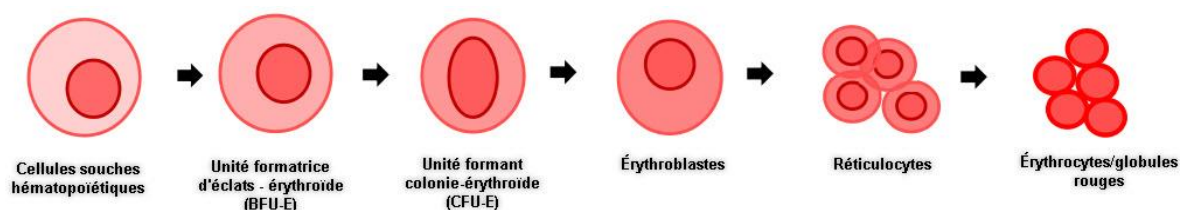


Figure 10. Représentation schématique de la formation des globules rouges (GR). Le principal facteur qui stimule la production de GR est l'érythropoïétine, qui incite les cellules souches hématopoïétiques (CSH) à se différencier en GR matures. Le processus complet nécessite 7-8 jours (Chakane., 2017 modifié)

Un faible taux d'oxygène stimule les reins à produire l'hormone érythropoïétine dans le sang. Cette hormone déclenche ensuite la production de GR.

Un GR a la forme d'un disque biconcave qui transporte l'oxygène des poumons vers les tissus. Chaque GR est composé d'environ 95 % de molécules d'Hb, qui donnent la couleur rouge caractéristique des cellules.

Ces dernières années, les cellules souches se sont révélées être une source potentielle de thérapies de remplacement cellulaire et tissulaire. Des recherches approfondies ont été menées pour permettre la production *in vitro* de GR à partir de sang de cordon, de sac vitellin, de foie fœtal et de sang périphérique (Neildez-Nguyen et al., 2002, Kim et al., 2011). (**Figure 11**) illustre bien comment les cellules souches hématopoïétiques peuvent se transformer en de multiples composants du sang.

Malheureusement, la production de GR à base de cellules souches n'a été réalisée qu'à l'échelle du laboratoire et la production de masse n'est pas encore possible. Plusieurs autres défis doivent également être pris en compte pour les applications cliniques.

La teneur en Hb des GRc est une caractéristique importante qui peut modifier la capacité de transport de l'oxygène (Bouhassira., 2012).

Outre le problème de la mise à l'échelle, les lésions pulmonaires aiguës liées à la transfusion sont l'une des complications de ces GR (Kopko et al., 2001).

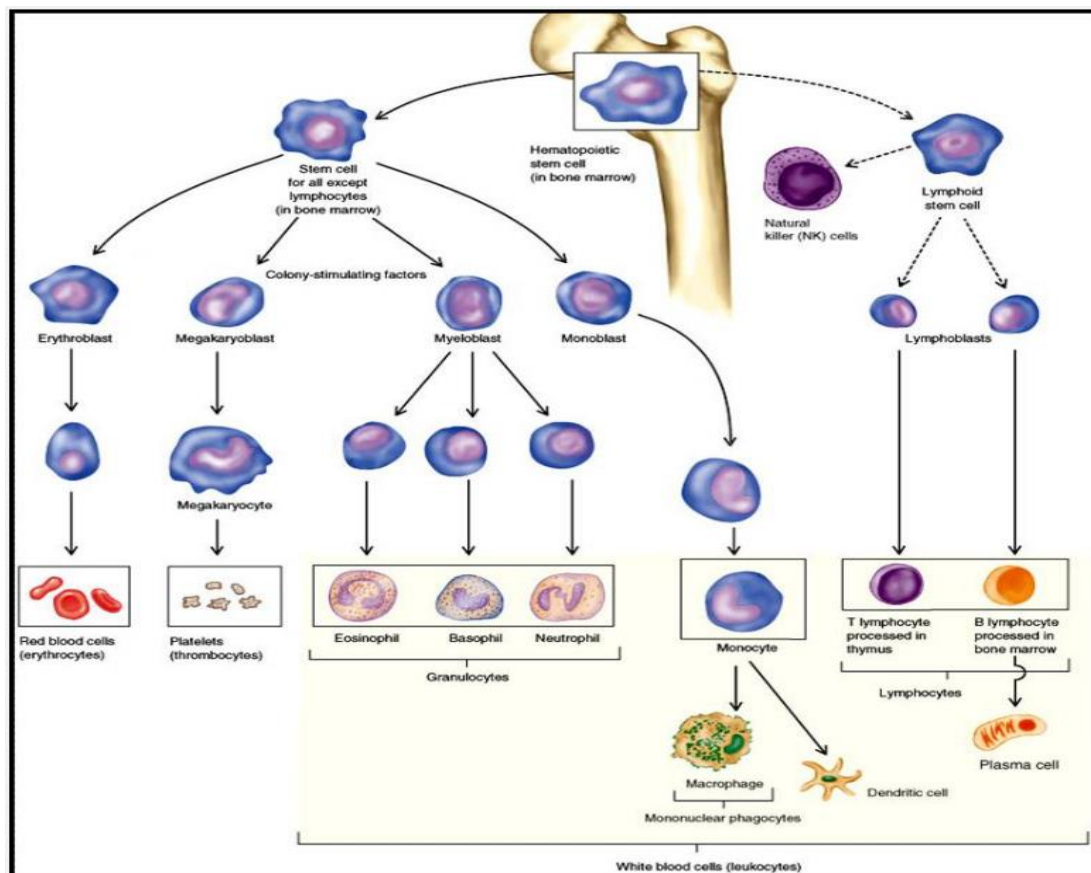


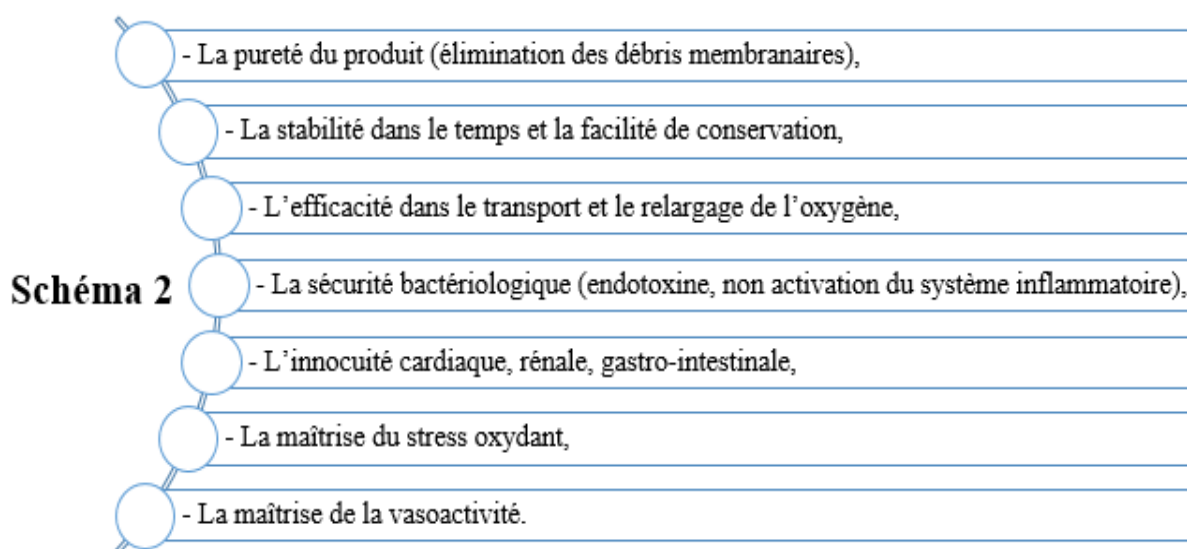
Figure 11. Pluripotence des cellules souches hématopoïétiques

(<https://clinicalscienceblogadele.wordpress.com.>, 2023)

II.1.2 Cahier des charges des substituts érythrocytaires

En 2004, la FDA a établi un nouveau cahier des charges concernant l'évaluation des critères de sécurité et d'efficacité des « oxygen therapeutics » utilisés comme substituts capables de transporter l'O₂ (Guidance for industry, 2004).

Différents points y sont abordés dans le **schéma 2** :



II.1.3 Transporteurs d'oxygène à base de perfluorocarbones (PFCOC)

II.1.3.1 Introduction

Le sang donné est traité pour séparer les globules rouges du plasma et des plaquettes. Le sang doit être stocké à basse température, sa durée de conservation n'est que de 42 jours et, dans la plupart des cas, il doit subir des tests de compatibilité fastidieux afin de réduire le risque de réaction transfusionnelle, une complication potentiellement mortelle.

Dans les cas d'anémie aiguë, un substitut d'oxygène pouvant être administré rapidement sans risque d'incompatibilité aurait un impact substantiel sur la médecine des soins aigus et critiques.

Dans les cas d'anémie chronique, la disponibilité de transporteurs d'oxygène artificiels pourrait réduire la nécessité d'une transfusion péri-opératoire. Bien que les transporteurs d'oxygène artificiels ne remplacent pas le besoin de sang, ils contribueraient à réduire la quantité de sang nécessaire dans de nombreuses situations qui nécessitaient traditionnellement une transfusion sanguine.

Il existe deux catégories principales de transporteurs d'oxygène artificiels, à base d'hémoglobine ou de perfluorocarbone (Henkel-Honke et al., 2007). Ces composés n'assurent pas toutes les fonctions du sang, telles que la fonction immunitaire, la coagulation et le tamponnage acido-basique, et ne sont donc pas de véritables substituts du sang. Ils ne reproduisent que la fonction de transport de l'oxygène des érythrocytes, et le terme de transporteurs d'oxygène artificiels est préférable.

II.1.3.2 Les PerFluoroCarbures (PFC)

Il a été démontré que des souris pouvaient survivre à une immersion dans des hydrocarbures perfluorés (PFC) à travers lesquels de l'oxygène est insufflé. Bien que l'oxygène soit très soluble dans les composés perfluorés, ces derniers présentent de grandes limitations.

En 1966, Clark et Gollan découvrent qu'une souris complètement immergée dans un fluorocarbure liquide (le fluorobutyltétrahydrofurane), saturé en O₂ à pression atmosphérique, peut survivre pendant quelques heures en extrayant l'O₂ dissous dans l'émulsion (Clarck et Gollan, 1966) (Gaucher., 2007).

II.1.3.2.1 Structure

Les PFC sont des produits de synthèse, chimiquement et biologiquement inertes, qui dérivent des hydrocarbures par la substitution partielle ou totale des atomes d'hydrogène par des atomes de fluor ou de brome (**Figure 12**). Parmi ces dérivés, on trouve notamment le bromure de perfluoro-octyle, le perfluoro-octyléthane et le perfluorodichloro-octane (Gaucher., 2007).

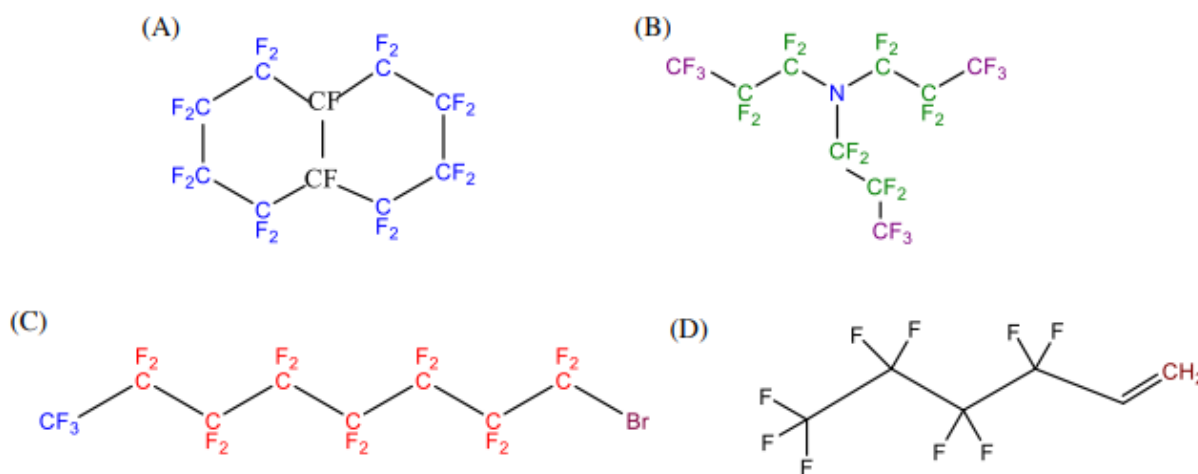


Figure 12. Classification des perfluorocarbones : perfluorodécane (A) ; perfluorotripropylamine (B) ; bromure de perfluorooctyle (C) ; et perfluorobutyléthylène (D) (Haldar et al., 2019)

II.1.3.2.2 Propriétés

L'inertie des PFC provient de leur structure géométrique : les atomes de carbone se trouvent au centre d'arrangements compacts de fluor, formant un manchon protecteur. Leur intérêt en tant qu'oxygène thérapeutiques découle de leur capacité à dissoudre de grandes quantités de gaz tels qu'O₂ et CO₂, en fonction de la pression partielle de ce gaz. Contrairement à

l'hémoglobine, il n'existe pas de liaison entre l'oxygène et les PFC, le transport de l'O₂ s'effectue par dissolution dans l'émulsion formée par les PFC (Gaucher., 2007) (**Figure 13**).

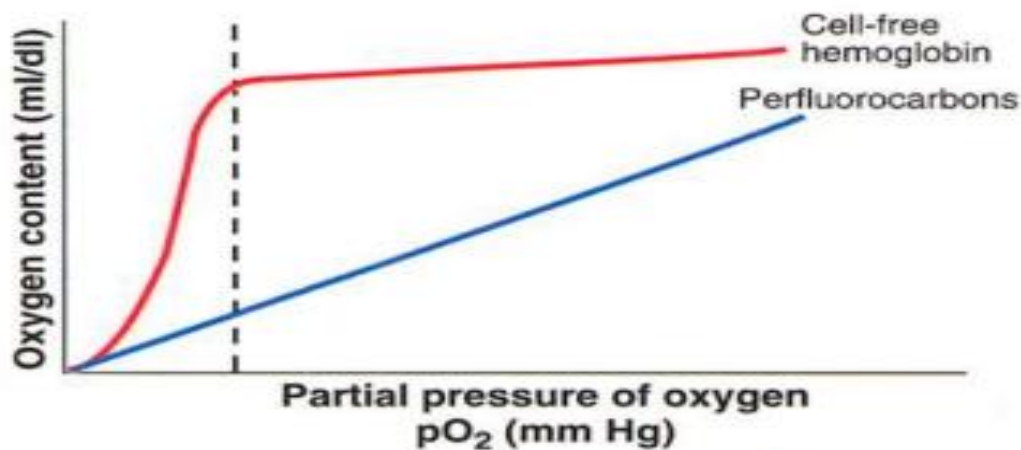


Figure 13. Courbe de dissociation de l'oxygène (Haldar., 2002)

II.1.3.3 Substituts de GR à base de produits chimiques perfluorés

Les produits chimiques perfluorés (PFC) sont des liquides incolores, inertes et apparemment non toxiques dont le point d'ébullition est bas et qui sont insolubles dans l'eau et l'alcool (Agarwal., 2014).

La capacité des PFC à transporter de l'oxygène a été démontrée pour la première fois par Clark en 1966.

Les PFC comprennent des chaînes d'hydrocarbures droites ou cycliques (Lapillonne et al., 2010) dont la formule chimique générale est C_nF_{2n+2} (Lane., 1995), et la forme droite est un meilleur transporteur d'oxygène que la forme cyclique (Lowe., 1999). Le niveau d'oxygène dissous dans les PFC a une relation linéaire directe avec la pression d'oxygène, et une pression d'oxygène élevée est donc nécessaire pour une capacité maximale de transport d'oxygène (Lane., 1995). Comme les atomes d'hydrogène sont remplacés par des atomes de fluor dans les PFC, ces composés ne sont pas métabolisés en raison de la forte liaison entre les atomes de carbone et de fluor (Lapillonne et al., 2010). Les PFC sont insolubles en phase aqueuse et, en cas d'application clinique, ils sont solubilisés à l'aide d'un agent émulsifiant (Biro et al., 1987).

L'un des principaux avantages des PFC concerne les personnes qui refusent du sang ou des protéines provenant d'humains ou d'animaux (Squires., 2002).

L'oxygène est dissous dans les PFC à une concentration d'environ 40 à 50 %, ce qui est 20 fois supérieur à la capacité de l'eau et 2 fois supérieur à celle du plasma.

En outre, les PFC dissolvent 130-160 ml de dioxyde de carbone, ce qui est deux à trois fois plus élevé que la capacité correspondante de l'eau (Shi et al., 2009). De plus, il existe des PFC dont la capacité de dissolution de l'oxygène est supérieure à celle des érythrocytes, notamment le FC-80 (une forme liquide de PFC), qui est 10 % plus puissant à cet égard (Agarwal., 2014). La différence fondamentale dans le transfert de l'O₂ par l'Hb et les PFC est que la première lie l'O₂, tandis que la seconde le dissout (Cohn et al., 2009).

Les PFC sont résistants à la chaleur et peuvent supporter des températures de 300°C et plus sans aucun changement, ce qui les rend facilement stérilisables à la chaleur (Cabrales., 2013). Leur petite taille leur permet de passer facilement dans les vaisseaux occlus dans certaines maladies, où les GR ne peuvent pas passer ; leur application contribue donc à améliorer le taux d'oxygénation.

Une étude *in vitro* a montré que l'utilisation de PFC comme sang artificiel est considérablement avantageuse dans les artères coronaires occluses pour maintenir la fonction myocardique (Mushlin et al., 1985). [En outre, Chen et al ont montré l'utilité des PFC en tant que substitut de sang artificiel pour le transport de l'oxygène et l'expansion du volume plasmatique pendant les opérations chirurgicales effectuées pour le traitement des chocs traumatiques et hémorragiques, même chez les victimes de guerre(Shi et al., 2009). Le Fluosol-DA a été le premier substitut de GR à base de PFC accepté, qui est une émulsion de perfluorodécane et de perfluorotripropylamine (Nishimura et al., 1981).

La capacité de transport d'oxygène du Fluosol-DA n'est que de 7,2 % à 37 °C, ce qui est inférieur à celle des GR (Nishimura et al., 1981). L'utilisation de ce produit entraîne des complications telles que des réactions pulmonaires supposées être dues à l'activation du complément par l'agent émulsifiant du Fluosol-DA et qui peuvent être évitées par l'injection de stéroïdes (Bowman., 1983). Par conséquent, l'efficacité du Fluosol-DA n'a pas été démontrée dans un essai clinique prospectif (Lane., 1995) et son application clinique a été interrompue.

Le perflubron et la perfluorodécane ont été largement étudiés parmi les PFC (Lowe., 2006) OxyFlour™ (Hemagen, Inc.) et Oxygent™ (alias perflubron, Alliance Pharmaceutical, Inc.) font partie des substituts sanguins à base de PFC de deuxième génération, qui sont rejetés par

les essais cliniques en raison de certains effets secondaires tels que des complications dans la détermination de la dose efficace pour l'administration d'OxyFlour™ et également un risque accru d'accident vasculaire cérébral après l'administration d'Oxygent™ (Tao et al., 2014) (Figure 14).

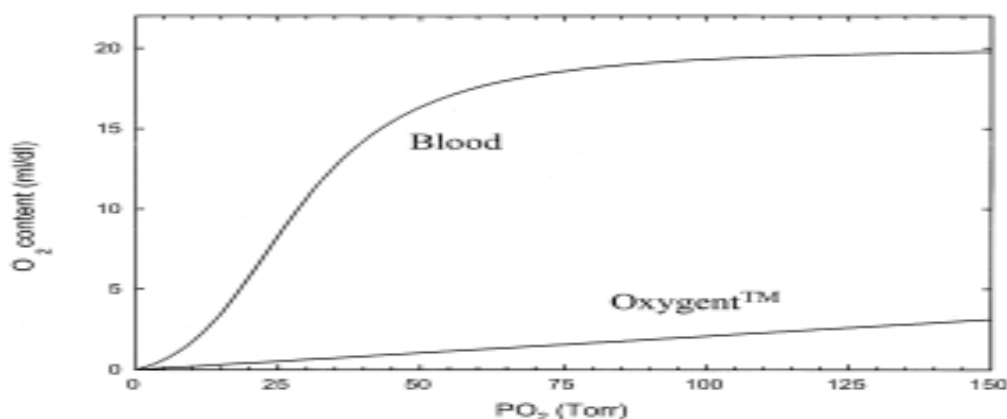


Figure 14. Capacité en oxygène de l'Oxygent™ comparée à celle du sang. L'Oxygent™ est une émulsion à 60 % (w/v) (Flaim., 1997) et le sang contient 15 g/dl d'hémoglobine (Winslow et al., 2000)

Néanmoins, le produit phare de cette méthode, Oxygent™ produit par Alliance, s'est vu refuser sa mise sur le marché américain par la FDA en février 2005 en raison de problème de sûreté. Cependant, ce problème serait imputé à un protocole expérimental inapproprié (Riess, 2006). En février 2007, suite à une révision du protocole d'administration, il s'est vu autoriser à entrer dans la phase II des essais cliniques en France et en Chine (Gaucher., 2007).

Cependant, à l'exception de certaines modifications des facteurs de coagulation, aucune interaction spécifique entre les composants sanguins et les PFC administrés n'a été rapportée (Sharma et al., 2011). L'administration de produits à base de PFC peut entraîner une légère thrombocytopénie (réduction de 10 à 15 % du nombre de plaquettes) ainsi qu'un syndrome pseudo-grippal (Kresie., 2001).

II.1.4 Les transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine (HBOC)

II.1.4.1 Introduction

La transfusion d'érythrocytes (GR) pour traiter l'anémie aiguë ou chronique présente d'importants inconvénients, compte tenu des risques liés à la transfusion, des exigences relatives aux donateurs volontaires, de l'offre limitée face à une demande croissante, en

particulier lors d'une pandémie telle que celle du COVID-19, et du fait que les érythrocytes sont souvent indisponibles dans les situations d'urgence ou lorsque le sang n'est pas une option. Des travaux importants ont été réalisés depuis près de 100 ans pour tenter de reproduire les fonctions des GR avec des transporteurs d'oxygène/thérapeutiques de l'oxygène basés sur l'hémoglobine (transporteurs d'oxygène basés sur l'hémoglobine, HBOC).

Ce chapitre présente l'historique des HBOC, explique comment les HBOC peuvent être conçus et en quoi les HBOC développés sont différents les uns des autres en fonction de la pharmacologie et de la physiologie modifiées, met en évidence tous les principaux produits ayant fait l'objet d'essais chez l'homme, y compris un produit très étudié dont l'utilisation chez l'homme a été approuvée dans deux pays (Hemopure), présente des produits plus récents qui font encore l'objet d'un développement préclinique et, enfin, présente des essais translationnels et cliniques visant à déterminer si certains HBOC peuvent ou non entraîner des problèmes de coagulation.

II.1.4.2 Les premiers substituts sanguins

Les HBOC ont été largement étudiés depuis 1934, lorsqu' Amberson a utilisé pour la première fois de l'hémoglobine bovine et l'a administrée à des canidés, puis en 1949 (Jahr et al., 2007), il a purifié de l'hémoglobine humaine et l'a perfusée à des patients anémiques. L'armée américaine a mis au point une Hb tétramérique réticulée qui a ensuite été produite par la Baxter Corporation, sous la forme d'un produit réticulé à la diaspirine, bien que ce produit ait échoué aux essais cliniques en raison d'une morbidité et d'une mortalité accrues (Schubert et al., 2003).

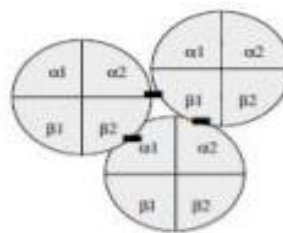
En 1957, Chang a présenté le premier globule rouge artificiel, composé d'Hb micro-encapsulée (Chang., 1988). Le développement de ces substituts sanguins a été interrompu peu après en raison de la stimulation réticulo-endothéliale, de la stérilité et des coûts de production élevés. La **Figure 15** illustre les différentes formes d'Hb développées en 2004.

PRINCIPLE FIRST REPORTED**Crosslinked polyHb**

1964 Chang – Diacid

1971 Chang – Glutaraldehyde

1980 Hsia – o-raffinose

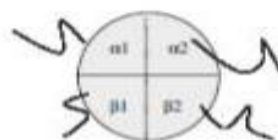
**Conjugated Hb**

1964 Chang: polyamide

1968 Wong: dextran

1975 Sunder: conjugated Hb

1980 Iwashita: polyethylene glycol

**Crosslinked tetrameric Hb**

1968 Bunn & Jandl

1979 Walder et al: Diaspirin

**Recombinant Human Hb**

1990 Hoffman et al

1998 Doherty et al (2nd generation)**Figure 15.** Différents types d'Hb modifiée (Chang., 2004)

Dans les années 1980, le sang artificiel a été remis à l'honneur après l'explosion quasi épidémique des infections par le VIH, qui a entraîné un risque majeur de transmission par transfusion sanguine. Le caractère sensible de la transfusion régulière est devenu évident et les préoccupations en matière de sécurité ont stimulé les initiatives portant sur la production de substituts sanguins alternatifs et sûrs (Kresie., 2001). Le premier substitut sanguin approuvé par la FDA était le Fluosol-14 DA, un PFCOC, qui a ensuite été retiré en raison d'avantages cliniques insuffisants (Lowe., 2001). Par la suite, la recherche s'est concentrée sur la fabrication des HBOC(**Figure 16**). Cependant, les HBOC de première génération ont échoué en raison d'effets secondaires graves, notamment l'hypertension, la toxicité rénale, la vasoconstriction et le stress oxydatif (**Tableau 3**) (Chen et al., 2009). Néanmoins, Hemopure a été le premier produit de ce type à être approuvé par la FDA pour un usage humain en Afrique du Sud, et pour un usage vétérinaire ailleurs (Tao et al., 2014).

Au milieu des années 1980, un certain nombre d'entreprises ont mis au point des HBOC de deuxième génération, notamment Biopure Corporation (Cambridge, MA) avec Oxyglobin et Hemopure. Hemopure a été approuvé par le Medicines Control Council en Afrique du Sud pour le traitement de l'anémie en 2001, puis en Russie et dans d'autres pays, et Oxyglobin a été approuvé par la FDA et l'EU MDR pour l'anémie canine en 1997 et 1998 respectivement. À ce

jour, un grand nombre d'études ont évalué ces produits dans des modèles animaux (Kasper et al., 1996- Greenburg et al., 2004- Jerrold et al., 2002) et des essais cliniques ont documenté leur succès dans des essais de phase I et II (Kasper et al., 1996- Greenburg et al., 2004- Jerrold et al., 2002-Rentko et al., 2006). Hemopure a été le premier à achever un essai de phase 3 (l'autre étant PolyHeme, discuté ci-dessous), tandis que d'autres produits ont fait l'objet d'essais de phase 3, mais en raison d'événements indésirables, ont été interrompus prématurément ou suspendus par les organismes de réglementation en raison de problèmes de sécurité.

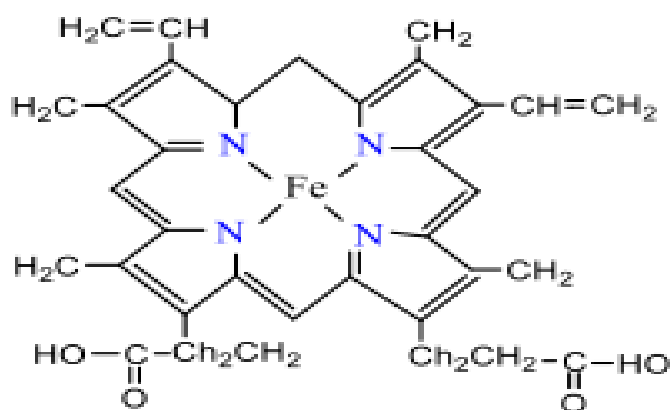


Figure 16. HBOC fabriqué synthétiquement (Haldar et al., 2019)

Tableau 3- Situation actuelle des premiers transporteurs d'oxygène développés. Ils sont divisés en trois catégories principales sur la base des modifications chimiques employées (Tao et al., 2014)

Product type	Product name	Technology	Present status
Cross-linked Hb	Heme assist	$\alpha\alpha$ cross-linked human Hb	terminated
	Optro (rHb)	Recombinant Hb	terminated
Polymerized Hb	PolyHeme	Glutaraldehyde, pyridoxal human Hb	terminated
	Hemopure	Glutaraldehyde bovine Hb	approved*
	Hemolink	α -raffinose cross-linked human Hb	terminated
Conjugated Hb	Hemospan	Maleimide PEG-human Hb	terminated
	PEG-Hb	PEG conjugated bovine Hb	terminated
	PHP	Polyoxyethylene-conjugated human Hb	terminated

* Approuvé en Afrique du Sud pour le traitement de l'anémie, et pour un usage vétérinaire aux Etats-Unis et en Europe.

II.1.4.3 Historique et état actuel du développement des HBOC

Amberson, dans les années 1930, a été le premier à documenter la création des HBOC, et il a testé son hémoglobine bovine sur des modèles canins, puis l'hémoglobine humaine sur des

parturientes qui avaient souffert d'une hémorragie et ne pouvaient pas être transfusées avec des érythrocytes (Jahr et al., 2007).

Malheureusement, bien que l'état des animaux et des humains se soit amélioré de façon transitoire grâce à la perfusion d'hémoglobine, tous sont morts de complications liées à une insuffisance rénale due à l'obstruction des tubules rénaux par des dimères d'hémoglobine, comme c'est le cas pour toutes les formes d'hémolyse.

Les premiers travaux ont consisté à lyser l'enveloppe du globule rouge (GR) pour produire de l'hémoglobine exempte de membrane et de stroma structurel du GR (SFH). Ces perfusions de SFH entraînaient un ictère, une pancréatite chimique et une œsophagite, et finalement une insuffisance rénale. Les toxicités des HBOC de première génération comprennent l'insuffisance rénale, le piégeage du monoxyde d'azote (NO) avec la vasoconstriction qui en résulte, et l'hyper-oxydation engendrant la méthémoglobinémie, tandis que les HBOC de nouvelle génération visent à améliorer ces symptômes (Jahr et al., 2021).

La première génération de molécules d'Hb sans stroma ou sans cellules modifiées a échoué lamentablement dans les essais cliniques [100]. Des analyses plus poussées ont révélé la présence de dimères d'Hb dans le flux sanguin, en raison de la dissociation rapide de l'Hb tétramérique. Depuis lors, diverses méthodes chimiques ont été employées pour supprimer les propriétés indésirables de l'Hb. À l'heure actuelle, divers produits ont été mis au point et certains d'entre eux ont fait l'objet d'essais cliniques. La plupart d'entre eux sont basés sur la polymérisation, la conjugaison chimique de l'Hb avec le polyéthylène glycol (PEG) (**Figure 18**) ou la réticulation des chaînes de globine avec une solution de glutaraldéhyde (Kluger et al., 2013) (**Figure 17**).

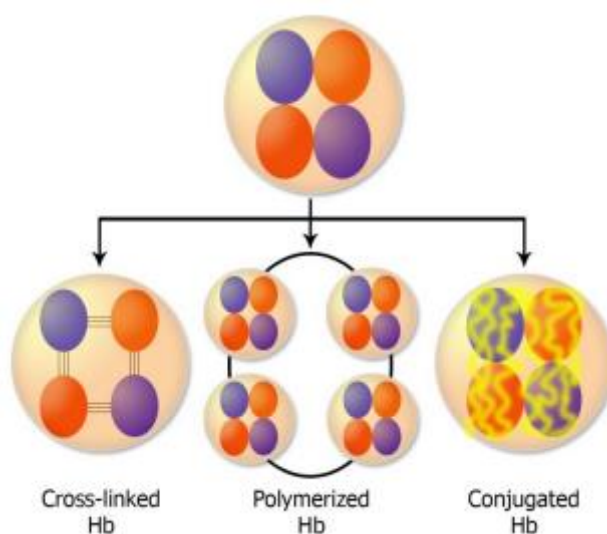


Figure 17. Les trois principales classes d'HBOC cellulaires sont les Hbs polymérisées, réticulées et conjuguées. La séparation spontanée des chaînes d'Hb est empêchée par diverses modifications (Moradi et *al.*, 2016)

La carboxyHb bovine PEGylée (SANGUINATE) est un transporteur d'oxygène ainsi qu'une molécule libérant du monoxyde de carbone (CO). Elle est composée d'Hb bovine modifiée par le PEG au niveau des résidus lysine de la molécule d'Hb. Il s'est avéré sûr lors des essais cliniques de phase I et est maintenant entré dans d'autres phases d'essais cliniques (Abuchowski et al., 2016-Saad et al., 2016).

MP4 est un autre produit HBOC, développé par Sangart Inc. (USA), qui est également basé sur la PEGylation de l'Hb bovine. Il a une très forte affinité pour l'oxygène et a fait l'objet de 15 essais cliniques préliminaires en Suède. Cependant, des problèmes financiers ont mis fin au développement de ce produit (Alayash., 2017).

Un autre exemple est le MP4CO, également développé par Sangart Inc. qui est une Hb humaine PEGylée saturée en CO. Des patients drépanocytaires adultes ont reçu du MP4CO dans le cadre d'essais cliniques (phase 1b) et ce produit a montré des effets indésirables minimes, contrairement à d'autres HBOC de première génération (Keipert et al., 2016).

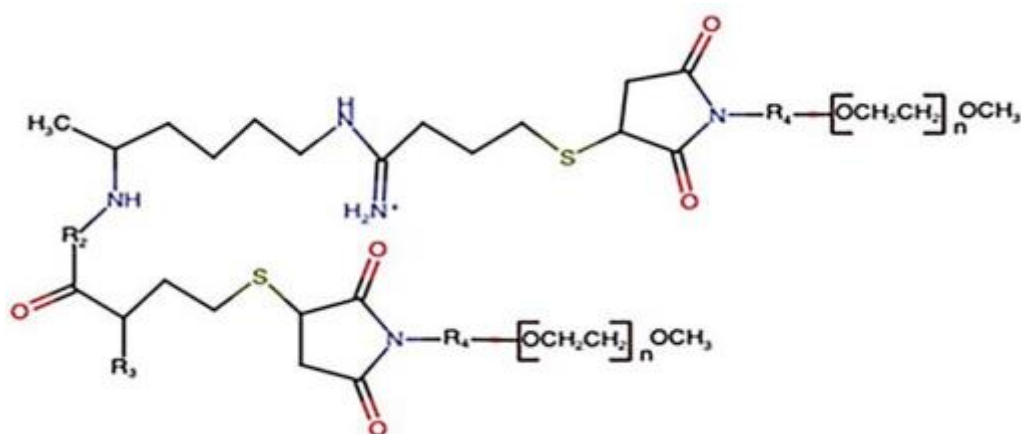


Figure 18. Hémoglobine PEGylée (Asghar., 2022)

La vésicule d'Hb (HbV) est de l'Hb humaine encapsulée dans des vésicules de phospholipides, dont la surface est modifiée par du PEG. Chaque HbV contient environ 30 000 molécules d'Hb. Des recherches approfondies menées notamment par Sakai et al. ont montré l'efficacité de l'HbV en tant que liquide de réanimation pour le choc hémorragique, l'oxygénation des tissus ischémiques et l'amélioration du développement fœtal dans un modèle de pré-éclampsie chez le rat (Heng et al., 2015-Sakai et al., 2009- Sakai et al., 2010). Cependant, la courte durée de la circulation sanguine et la dégradation rapide ont limité l'utilisation clinique.

Arenicola marina est un annélide polychète qui produit de l'Hbs à bicouche hexagonale (AmHb). Ce substitut sanguin à base d'Hb d'annélide est appelé HEMO2Life et peut être isolé à partir de l'hôte natif ou produit par expression dans *E. coli* [108, 109]. En outre, il a été testé sur un modèle de souris et a montré une large diffusion biologique. Il a également montré des propriétés bénéfiques pour la préservation des organes [110].

De même, des HBOC réticulés ont été mis au point, notamment l'Hb réticulée de manière intramoléculaire avec de l'ATP et du GSH (HemoTech) [111]. Des transporteurs plus complexes ont également été générés, contenant de l'Hb réticulée avec de la superoxyde dismutase (SOD) et de la catalase en utilisant du glutaraldéhyde (PolyHb). Des molécules d'Hb enveloppées de manière covalente avec de l'albumine, appelées "Hemoact", ont également fait l'objet d'études précliniques [112].

Hb réticulée à la diaspirine (DCLHb), connue sous le nom d'HemAssist. En raison d'une mortalité accrue, les études sur ce produit ont été interrompues. Les patients ont présenté des effets indésirables vasoconstricteurs majeurs (Sloan et al., 1999). Après l'échec d'HemAssist,

une deuxième génération d'HBOC a été créée. Le premier était Hemolink, (Cheng et al., 2004). Hemolink est un HBOC réticulé au raffinose préparé à partir d'érythrocytes humains périmés (Cheng et al., 2004).

L'HBOC suivant, Polyheme, était une Hb humaine polymérisée au glutaraldéhyde à partir d'érythrocytes périmés et est principalement utilisé comme liquide de réanimation (Moore et al., 2009). Le produit a été abandonné après la phase III suite à des résultats négatifs de déséquilibre de la mortalité (Jahr et al., 2004). On ne sait pas si les mauvais résultats sont dus au produit ou au protocole des essais.

OxyVita Hb est un HBOC de nouvelle génération développé par un processus de polymérisation sans lien (Harrington et al., 2010). Malgré les progrès réalisés dans la conception des HBOC modernes, aucun de ces derniers produits n'a encore été approuvé pour des applications cliniques.

Le produit final de la deuxième génération d'HBOC est Hemopure (HBOC-201), fabriqué à partir d'hémoglobine bovine purifiée, réticulée puis polymérisée avec du glutaraldéhyde. L'Hemopure ne contient pas d'antigènes de la membrane cellulaire du sang et peut donc être toléré par tous les groupes sanguins (Mer et al., 2016). Son intérêt réside dans sa capacité à maintenir l'apport d'O₂ aux tissus ischémiques en cas d'anémie ou de faible débit sanguin.

II.1.4.4 Mise à jour sur les nouveaux produits qui ont été étudiés chez l'homme

Après les échecs des HBOC de deuxième génération, les chercheurs se sont concentrés sur un produit qui éviterait les effets chimiques et biophysiques toxiques démontrés par les HBOC réticulés/polymérisés.

Au lieu de produire un substitut aux transfusions sanguines, les chercheurs ont commencé à développer un produit pour les situations où le sang n'est pas disponible pour la transfusion. D'autres travaux ont montré qu'un agent liant l'oxygène pouvait être plus utile pour prévenir ou traiter la morbidité liée à l'ischémie, réduisant ainsi la mortalité (Thuillier et al., 2019).

Le premier produit issu de cette nouvelle réflexion décalée a été Hemospan/MP4 (Sangart, San Diego, CA). L'hémoglobine dérivée de sang humain périmé a été modifiée avec du Maleimide-Polyethylene Glycol et considérée comme un expandeur plasmatique en raison de ses effets vasodilatateurs supposés, ce qui contrastait fortement avec ses prédécesseurs vasoconstricteurs.

Le MP4 s'est révélé prometteur dans son étude de phase I lorsque, administré à des patients sains, il n'a pas provoqué d'hypertension ni d'effets secondaires gastro-intestinaux, contrairement à d'autres HBOC (Björkholm et al., 2005). Cependant, lors d'autres essais de phase II, l'administration du MP4 a provoqué une vasoconstriction due à la libération d'hémoglobine libre non réticulée et, par conséquent, n'a pas permis de résoudre les problèmes posés par les premiers HBOC (6).

Le développement actuel comporte de nouveaux concepts de produits qui modifient les caractéristiques des anciennes générations d'HBOC, à savoir une baisse de l'hémoglobine (de 10-13 g/dl à 4-6 g/dl) et une dissociation de l'oxyhémoglobine déplaçant la courbe de la droite vers la gauche (p50 de 30-40 mmHg à 6 mmHg) (OxyVita et MP4) (Jahr et al., 2008). Ces stratégies d'amélioration de la fonction doivent encore être validées et vérifiées de manière indépendante. Le Saguinate (Prolong Pharmaceuticals, Piscataway, NJ), la dernière génération d'HBOC à être évaluée dans des essais chez l'homme, présente des profils pharmacologiques similaires, et quelques essais réussis ont été publiés (6). Un HBOC dérivé d'un ver marin, Hemarina (Morlaix, Bretagne, France) a également été évalué dans quelques essais chez l'homme et également pour une utilisation dans l'insuffisance pulmonaire liée à COVID-19 (Lantieri et al., 2020).

II.1.4.5 L'Hb recombinante comme matière première

L'activité la plus élevée de l'Hb est observée lorsqu'elle se trouve à l'intérieur des GR. Par conséquent, lorsque l'Hb est utilisée dans un format acellulaire, elle doit être soumise à diverses modifications afin d'augmenter sa demi-vie dans la circulation et de prévenir les complications qui en découlent dans l'organisme. En fait, la production recombinante de l'Hb permet de la modifier plus facilement, notamment par mutagenèse dirigée (Fronticelli et al., 2009).

Dans les années 1980, l'Hb humaine a été produite en grandes quantités dans des organismes transgéniques. Depuis lors, des recherches ont été entamées en vue d'une production d'Hb recombinante de meilleure qualité et plus efficace. Il convient de noter que la plupart des études se sont concentrées sur la production d'Hb par le système d'expression d'*E. coli* (Varnado et al., 2013).

Cependant, elle a également été exprimée dans d'autres systèmes bactériens ainsi que par des souris et des porcs transgéniques (Varnado et al., 2013). Néanmoins, les problèmes les plus importants sur la voie de la production recombinante d'Hb sont les faibles rendements

d'expression et les processus de production coûteux (Fronticelli et al., 2009), ainsi que les difficultés à obtenir la pureté souhaitée (Varnado et al., 2013).

Plusieurs tentatives ont été faites pour augmenter le rendement de production de l'Hb recombinante. Par exemple, dans une étude, le système d'expression *E. coli* a été utilisé pour produire de grandes quantités d' α -globine humaine et de β -globine bovine à des fins thérapeutiques. Les Hbs produites (Hb minotaur) ont ensuite été polymérisées à l'aide de liaisons disulfures intermoléculaires et désignées sous le nom de Hb Polytaur. Des études animales ont révélé certains avantages de ce produit par rapport aux autres produits de ce type (Bobofchak et al., 2003).

Dans de nombreux produits HBOC développés, l'Hb utilisée comme matière première provient de sang bovin, de sang total périmé (humain) ou a été obtenue par expression hétérologue dans *E. coli*. Les principaux problèmes liés au développement des HBOC sont le coût, la sécurité et la disponibilité de l'approvisionnement en Hb.

L'utilisation d'Hb recombinante comme matière première présente plusieurs avantages, notamment l'absence de pathogènes (Graves et al., 2008).

Les progrès récents de la technologie de l'ADN recombinant permettent ainsi la production d'Hb humaine dans *E. coli* et d'autres cellules hôtes hétérologues. La mutagenèse dirigée a été utilisée pour l'expression et la production de variantes de l'Hb, offrant la possibilité d'obtenir des propriétés biochimiques optimisées en termes de toxicité oxydative réduite, de stabilité de la globine, d'affinité ajustée pour l'oxygène, etc. (Varnado et al., 2013).

Le coût actuel des dons de sang aux hôpitaux est de 150 \$/U, soit environ 5 \$/gramme d'Hb. L'Hb recombinante doit donc être produite pour un coût de 5 à 10 dollars par gramme, ce qui est un objectif ambitieux pour toute Hb recombinante. Pour réduire le coût de production, des molécules d'Hb plus robustes et plus stables doivent être préparées pour améliorer les rendements.

CHAPITRE III : RÉSUMÉ DES
ESSAIS CLINIQUES FAITES SUR
LES SUBSTITUTS SANGUINS
(Niveau de développement clinique,
Applications, Indications)

Chapitre III : Résumé des essais cliniques faites sur les substituts sanguins (Niveau de développement clinique, Applications, Indications)

Dans ce chapitre, nous allons faire un résumé des essais cliniques faites sur les substituts sanguins (Niveau de développement clinique, Applications, Indications) à travers des tableaux.

- Descriptif de substituts érythrocytaires à base d'hémoglobine produits à l'heure actuelle détaillant la source d'hémoglobine, le niveau clinique de développement ainsi que leur application potentielle

Tableau 4- Descriptif de substituts érythrocytaires à base d'hémoglobine produits à l'heure actuelle détaillant la source d'hémoglobine, le niveau clinique de développement ainsi que leur application potentielle (Gaucher., 2007)

Produit	Compagnie	Source	Niveau de développement clinique	Application
Hemopure TM	Biopure Corporation, Cambridge, USA	Hb bovine polymérisée	Utilisation approuvée en 2001 en Afrique du sud	Traitement de l'anémie sévère comme alternative à la transfusion
Hemolink TM	Hemosol Incorporated, Toronto, Canada	Hb humaine pontée	Phase III terminée	Utilisation en chirurgie cardiaque
Hemospan TM	Sangart Incorporated, San Diego, USA	Hb humaine conjuguée	Phases Ib/II initiées en Suède en 2003	Essais en chirurgie orthopédique
Optro TM	Baxter International, Deerfield, USA	Hb pontée modifiée génétiquement et produite par <i>E. coli</i>	Phase II terminée	Essais terminés sur des patients subissant une chirurgie en 1999

➤ Produits de substitution transfusionnelle faisant l'objet d'essais cliniques – 1998

Tableau 5- Produits de substitution transfusionnelle faisant l'objet d'essais cliniques – 1998

(Winslow., 2000)

Produit (fabricant)	Composition	Indications	Phase d'essai clinique
PHP (Apex Bioscience)	Hb humaine pyridoxylée conjugué à du polyoxyéthylène	Choc septique	III
PEG-Hémoglobine (Enzon)	Hb bovine conjuguée à polyéthylène glycol	Radiosensibilisation de solides tumeurs	Ib
PolyHeme (Laboratoires Northfield)	Polymérisé au glutaraldéhyde, hb humaine pyridoxylée	Traumatisme Chirurgie	III
Hémopure™ (Biopure)	Polymérisé au glutaraldéhyde, hb bovine	Hémodilution Drépanocytose	III
Hémolink™ (Hemosol)	o-Raffinose-polymérisé, hb humain	Traumatisme Hémodilution	II
HemAssist™ (Baxter)	Hb humaine en croisement interne lié à du bis (3,5-dibromo salicyl) fumarate (DBBF)	Traumatisme émodilution	Abandonné
Optro™ (Somatogen)	Di-alpha humain recombinant hb	Hémodilution Erythropoïèse	Abandonné
Oxygent™ (Alliance Pharmaceutique)	Perflubron émulsifié	Hémodilution Pontage cardio-pulmonaire	II
Oxyfluor™ (HemaGen/ PFC)	Emulsifié perfluorodichloro-octane	Pontage cardio-pulmonaire	Abandonné

➤ Résumé des transporteurs d'oxygène acellulaires à base d'Hb

Tableau 6- Résumé des transporteurs d'oxygène acellulaires à base d'Hb (Moradi et *al.*, 2016)

TYPE D'HBOC	PRODUIT	BIOGÉNÈSE	ACTION	PROPRIÉTÉS
HBOC Réticulé	Hb réticulée à la diaspirine (DCLHb) HemAssist	Hémoglobine humaine	Transporteur d'oxygène	Dans l'essai clinique de phase III, il semble augmenter les taux de mortalité (Shekhar., 2007), n'ayant pas la capacité de réguler l'état oxydatif du fer dans leur groupe hémique (Tao et al., 2014).
HBOC Polymérisé	Hémopure	Glutaraldéhyde Hb bovine	Transporteur d'oxygène	Absence de capacité à réguler l'état oxydatif du fer dans leur groupe hémique (Tao et al., 2014), contient une plus grande quantité d' $\alpha\beta 2$ libre, augmente le risque de problèmes cardiovasculaires, le risque de transmission de maladies dues à l'utilisation d'hémoglobine bovine (Shekhar., 2007).
	PolyHeme	Glutaraldéhyde, pyridoxal Hb humaine	Transporteur d'oxygène	Augmentation du risque de problèmes cardiovasculaires (Shekhar., 2007), victimes de traumatismes (Shekhar., 2007).
	Oxyglobine	Hémoglobine bovine	Transporteur d'oxygène	L'absence de capacité à réguler l'état d'oxydation du fer dans leur groupe hémique (Tao et al., 2014), le risque de transmission de maladies dû à l'utilisation d'hémoglobine bovine (Shekhar., 2007).
	PolyHb-SOD-CAT-CA	Hémoglobine bovine	Transport de l'oxygène, élimination des radicaux d'oxygène, transportation	Risque de transmission de maladies dû à l'utilisation d'hémoglobine bovine (Shekhar., 2007).
	PolyHb-Fibrinogène			Transporteur d'oxygène et coagulation
HBOC Conjugué	Hemospan	Maléimide PEG-Hb humaine	Transporteur d'oxygène	Absence de capacité à réguler l'état oxydatif du fer dans leur groupe hémique (Tao et al., 2014)
	MP4	Maleimide PEG-hémoglobine	Transporteur d'oxygène	

➤ Quelques transporteurs d'oxygène cellulaires à base d'Hb

Tableau 7- Quelques transporteurs d'oxygène cellulaires à base d'Hb (Moradi et *al.*, 2016)

PRODUIT	BIOGÉNÈSE	ACTION	PROPRIÉTÉS
Néo globule rouge	Hémoglobine	Transporteur d'oxygène	Efficacité élevée du transport de l'oxygène, membrane solide de la capsule, circule facilement grâce à sa faible viscosité (Usuba et al., 1995).
Vésicule d'hémoglobine (HbV)	Hémoglobine humaine carbonylée	Transporteur d'oxygène	Diminution transitoire de l'activité phagocytaire un jour après la perfusion (Sakai et al., 2001), splénomégalie (Sakai et al., 2001), efficacité d'encapsulation plus élevée (Sou et al., 2005). Les avantages de l'HbV par rapport aux vésicules d'Hb conventionnelles sont également la modification de la surface de l'HbV avec du poly(éthylène glycol) qui permet une meilleure hémodynamique, une activation réduite du complément et un temps de circulation plus long ainsi qu'un taux modéré de piégeage et de métabolisme (Sakai et al., 2001).

➤ Classification des substituts érythrocytaires

Tableau 8- Classification des substituts érythrocytaires (Jahr et al., 2021)

Classification		Modifications des préparations	Produit (Entreprise)	Effets secondaires importants essais sur les animaux et/ou sur l'homme	Statut actuel
Hémoglobine-à base d'oxygène (HBOC)	Réticulé	a-a réticulé (Fumarate) (humain Hb)	HemAssist (Baxter, IL)	HTN, IM, AVC. mortalité plus élevée	La phase III a été interrompue en 1999
	Réticulé & conjugué	Réticulé & conjugué (Hb humaine)	PHP/Hemoximer (Apex bioscience)	HTN, IRA, décès AVC, IM,	PHP Phase II achevé Abandonné en 2011
	Réticulé & polymérisé	Réticulé & polymérisé (Hb humaine)	Hemolink (o- raffinose) (Hemosol, Toronto, Canada)	HTN, cardiotoxicité sévère, IM, AVC, AIT, mortalité élevée	Phase III complétée. Abandonné
			PolyHeme (laboratoires de Northfield, Evanston, IL)	HTN, IM, AVC, AIT, IRA, IRA, plus élevé la mortalité	Phase III achevé en Etats-Unis, mais pas de FDA l'approbation Abandonne en 2009
	Polymérisation	Glutaraldéhyde polymérisation (Hb bovine)	Hémopure (Biopure)	HTN. enzymes hépatiques élevées, éthémoglobinémie, oligurie	Phase III achevé en traumatologie et cardiologie chirurgie Approuvé pour l'usage humain dans Afrique du Sud & Russie
			Oxyglobine (Biopure)		Conçu & approuvé pour Utilisation de chiens aux Etats- Unis et l'UE
		Polymérisé (lien zéro) (Hb bovine)	OxyVita (OXYVITA Inc. Windsor, NY)	Etude animale en cours	Essai préclinique en cours Recherche en cours
	HBOC conjugué	Maleimide PEGylée humaine Hb (oxy)	Hemospan (MP40x) (Sangart, San Diego, CA)	HTN, IM, AVC, AIT, IRA, IRA, élevé la mortalité	Phases II et III complétée. Développement mis au placard en 2015.
		PEGylée carboxy-Hb (Hb bovine)	Sanguine (Prolonger, Sud Plainfield, NJ)	Vertiges, léthargie, troubles musculo- squelettiques événements indésirables	La phase II est terminée, La phase III ne sera pas complète. Terminé Recherche en cours
		Hb pyridoxalée polyoxyéthylène conjugué (PHP)	Hémoxymere (Apex inc.)	Mortalité élevée	Phase III résilié en 2011 pour cause d'inutilité Abandonné
	Encapsulation	LEAcHb	Dr. Chang à McGill		Recherche en cours
	Hb naturelle	Erythrocrurine	Du ver de terre Lumbricus terrestris		Recherche en cours
		Polychète Arenicola marina	HemO2Life par Hemarina, Bretagne, France		Phase I en cours Recherche en cours

(Suite)

➤ Classification des substituts érythrocytaires

Tableau 8- (suite)

Classification	Modifications des préparations	Produit (Entreprise)	Effets secondaires importants dans les essais sur les animaux et/ou sur l'homme	Statut actuel
Hémoglobine perfluorée		Flusol-DA-20 (Green Cross, Japon)		Désapprouvé en raison de ses effets secondaires aux États-Unis
		Oxygent (Alliance, San Diego, CA)	Augmentation des AVC	Abandonné en 2001 en raison notamment de son coût élevé
		Oxycyte (Tenax therapeutics)	Augmentation de l'ICH et effets sur le système immunitaire	Phase IIb terminée. Abandonné.
		PHER-02 (Sanguine Corp)	Comme substitut du sang	Recherche en cours
		NVX-108 (NuvOx Pharma)	Sensibilisation aux radiations, pas de substitut sanguin	Recherche en cours
		Perftoran (Académie russe) comme Vidaphor (FluorO2 Therapeutics)	Vertiges, douleurs rénales, hypotension, hyperémie, symptômes pulmonaires, HH, [BP, température, maux de tête	Oui, en Russie et au Mexique. En attente d'essais cliniques aux États-Unis
Génie génétique	Recombinant	Optro (Somatogen & Eli Lilly)	HTN, taux de mortalité élevé	Phase II achevée. Le développement a été interrompu.
Globules rouges cultivés ou artificiels	GR artificiel	Reconstruction biomimétique ou nanotechnologique des globules rouges		Recherche en cours
	Globules rouges cultivés	À partir de cellules souches		Recherche en cours

- HTN hypertension, IM infarctus du myocarde, CVA accident vasculaire cérébral (AVC), TIA accident ischémique transitoire, ARF insuffisance rénale aiguë, GR globule rouge, ICH hémorragie intracérébrale, HR fréquence cardiaque, BP pression artérielle.

- Résumé des transporteurs d'oxygène artificiels qui ont été testés dans le cadre d'études cliniques

Tableau 9- Résumé des transporteurs d'oxygène artificiels qui ont été testés dans le cadre

Produit	Entreprise	Source	Modification	État d'avancement
PEG-Hb	Enzon, Piscataway, NJ	Bovin	Polyéthylène glycol conjugués (PEGylés)	Phase Ib, radiosensibilisation des tumeurs, interrompue en
HemAssist (DCLHb, Hb réticulée à la diaspirine)	Baxter, Deerfield, IL	Humain	Diaspirine intramoléculaire Tétramère réticulé $\alpha - \alpha$	Phase III chirurgie cardiaque, hémodilution normovolémique aiguë, traumatisme/accident vasculaire cérébral abandonnée en 1999
Optro	Somatogen, Boulder, CO	Recombinant	Mutation de la chaîne β à liaison croisée intramoléculaire (108 Lys)	Phase II interrompue en 1999
PHP/Hemoximer	Curacyte/Apex Bioscience, Triangle Park, NC	Humain	Polyoxyéthylène modifié en surface polymère pyroxilé	Phase III, choc distribué, interrompu en 2011
Oxygent	Alliance Pharmaceutique Corp, San Diego, CA	Chimique	Perfluorochimie émulsion	Phase III, interrompue en 2001
HemoLink (hémoglobine raffiner)	Hemosol, Toronto, Canada	Humain	Réticulation intra- et intermoléculaire à l'aide de O-raffinose	Phase II/III, chirurgie, hémodilution normovolémique aiguë/chirurgie cardiaque interrompue en 2004
PolyHeme (Hb humaine polymérisée)	Northfield, Evanston, IL	Humain	Polymérisation du glutaraldéhyde	Phase III, traumatisme, chirurgie, interrompue en 2009
Hémospin (MP4)	Sangart Inc, San Diego, CA	Humain	Maléimide-polyéthylène Hb modifiée par le glycol	Phase II publiée, phase III achevée, interrompue en 2015
Hemopure (hémoglobine glutamère-250 [bovine])	Acquis par Hemoglobin Oxygen Therapeutics en 2014, Souderton, PA	Bovin	Polymérisation du glutaraldéhyde	Phase III, transfusion périopératoire, chirurgie cardiaque par hémodilution normovolémique aiguë. Hb glutamer- 250 (bovin) approuvé pour le traitement périopératoire de l'anémie chez les patients adultes en chirurgie électorale en Afrique du Sud et en Russie. Disponible pour une utilisation élargie l'accès aux États-Unis
Sanguinate	Prolong Pharmaceuticals, Sud Plainfield, NJ	Bovin	Polyéthylène glycol conjugué (PEG) carboxyhémoglobine	Essais de phase II terminés Essais de phase III non terminés
HemO ₂ Life	Hemarina, Morlaix, Bretagne, France	Marine Invertébrés	Couche hexagonale liée molécules de globine	Phase I en cours
OxyVita Hb	OXYVITA Inc, Windsor, NY	Bovin	Hb stabilisée avec la sebacyl diaspirine	Essais précliniques en cours

d'études cliniques (Jahr., 2021)

CONCLUSION

CONCLUSION

Dans la médecine vétérinaire, l'utilisation de différents produits sanguins joue un rôle essentiel pour sauver de nombreuses vies. Cependant, il est crucial de se rappeler que chaque produit sanguin utilisé est lié à un donneur qui doit subir un examen clinique approfondi, plusieurs tests sanguins et finalement participer à un don de sang. En outre, la disponibilité des stocks de sang dans les cliniques vétérinaires est souvent limitée, ce qui nécessite une approche réfléchie, éthique et raisonnée de l'utilisation des produits sanguins.

Bien que la médecine transfusionnelle ait connu des avancées significatives, il existe encore des distinctions notables entre la médecine vétérinaire et la médecine humaine. Par exemple, des procédures telles que la déleucocytation, qui sont automatiques en médecine humaine, ne sont pas aussi couramment pratiquées en médecine vétérinaire. De même, en raison de facteurs économiques, les tests de dépistage des pathogènes dans le sang sont souvent limités.

Les vétérinaires doivent également reconnaître l'importance de cet avantage thérapeutique tout en étant conscients de ses risques potentiels. La transfusion peut avoir des effets secondaires graves, voire mortels. Il est donc impératif de sélectionner soigneusement les candidats à la transfusion et de surveiller assidûment les patients qui ont subi une transfusion. Il est essentiel d'établir des protocoles standardisés pour ces pratiques. En outre, la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents à ces complications nous permet d'identifier leurs origines et de les détecter à un stade précoce. Cette approche proactive facilite une intervention opportune en cas de réaction transfusionnelle, dans le but ultime de sauver la vie de nos patients.

En conclusion, la médecine transfusionnelle vétérinaire rencontre de nombreux défis sur son chemin vers la fourniture de soins aux patients avec des risques transfusionnels minimaux. Néanmoins, la trajectoire actuelle démontre un réel intérêt scientifique dans ce domaine, promettant des avancées significatives dans un avenir proche.

En raison de la demande accrue de transfusion sanguine et des préoccupations concernant les agents pathogènes transmissibles par le sang, le développement de substituts artificiels du sang, en particulier les HBOC, fait l'objet d'une attention soutenue. Cependant, bien que de nombreuses mesures importantes aient été prises à ce jour, aucun substitut sanguin porteur

d'oxygène n'a été approuvé par la FDA américaine. Les effets secondaires et la courte demi-vie sont les deux principales raisons pour lesquelles ils ne remplissent pas les critères d'approbation. Le fait qu'aucun produit n'ait été approuvé dans ce domaine montre que la formulation et l'application de substituts sanguins prometteurs et efficaces constituent un défi important. En outre, cela indique l'immense potentiel qui existe dans ce domaine. Toutefois, en étant optimiste, il semble que la science et la technologie faciliteront le développement de véritables substituts sanguins, au moins de substituts sanguins transportant de l'oxygène, dont la production atténuera considérablement la pénurie mondiale de sang nécessaire à la transfusion. Il semble que les études futures sur les substituts sanguins artificiels se concentreront sur les vrais substituts sanguins, c'est-à-dire les GR obtenus par différenciation de cellules souches. Par conséquent, si l'on considère les premières étapes qui ont été franchies avec succès vers ce produit idéal, on peut s'attendre dans un avenir proche à disposer d'une source de globules rouges nécessaires avec un minimum de complications et un maximum de similitude pour remplacer les globules rouges dérivés de dons de sang

En attendant, les substituts de globules rouges sont un groupe de transporteurs d'oxygène conçus pour remplacer temporairement le sang transfusé. Chaque produit est unique dans ses limites et ses avantages. La recherche et le développement ont été lents en raison des conséquences considérables du remplacement d'un transporteur d'oxygène en dehors du globule rouge. Néanmoins, un certain nombre de produits font l'objet d'essais cliniques avancés et sont sur le point d'être commercialisés. Lorsqu'ils seront disponibles, il est probable que le développement s'accéléra et que des produits encore meilleurs atténueront considérablement la pénurie mondiale de sang pour la transfusion et permettront de fournir des soins médicaux aux populations mal desservies. Une conséquence importante du développement de ces produits a été une meilleure compréhension de la manière dont l'oxygène est délivré aux tissus.

Les substituts de globules rouges actuellement à l'essai ont une durée de survie beaucoup trop courte dans la circulation pour pouvoir remplacer les globules rouges dans le traitement de l'anémie chronique. Il est beaucoup plus facile d'envisager un rôle dans des procédures à court terme, telles que la réanimation immédiate de victimes militaires ou civiles. Il faut souligner que le transport de l'oxygène est la seule fonction des globules rouges qui a été prise en compte dans cette étude. Les globules rouges ont cependant d'autres rôles importants, notamment dans le transport du dioxyde de carbone et dans le tamponnage.

L'hémoglobine extracellulaire est capable de former des composés carbamino et de lier des ions hydrogène, et le transport du dioxyde de carbone a été rapporté comme étant normal dans les études animales des quatre solutions d'hémoglobine qui font actuellement l'objet d'essais de phase I. Il est difficile de prédire que le transport du dioxyde de carbone se fera par l'intermédiaire de l'hémoglobine extracellulaire.

Il est difficile de prédire que le transport du dioxyde de carbone resterait normal si une hémoglobine sans anhydrase carbonique ni composés perfluorés était utilisée pour réanimer des patients hypovolémiques.

Les substances transporteuses d'oxygène peuvent également avoir un rôle à jouer chez les patients hémodilués qui subissent une intervention chirurgicale non urgente. L'administration d'un substitut de globules rouges pourrait permettre de prélever plus de sang sur les patients au début de leur opération et de les maintenir en vie pendant la période d'hémodilution avant que le sang ne soit retransfusé.

Éviter la transfusion de sang allogénique ne serait pas seulement bénéfique pour le patient individuel, mais si la pratique se répandait, elle aiderait à réduire la pression sur les services de transfusion pour des quantités toujours croissantes de sang allogénique (Klein., 1994).

Une ingéniosité considérable a été déployée pour modifier à la fois l'hémoglobine et les composés perfluorés afin de produire des agents qui pourraient s'avérer précieux en tant que transporteurs d'oxygène à court terme.

La transfusion sanguine est une activité importante et d'énormes capitaux ont été investis dans la recherche d'un substitut des globules rouges. Si un produit sûr et efficace apparaît, il fera l'objet d'une promotion agressive.

La conclusion des essais révèle que malgré sa capacité à réduire la probabilité de transfusion chez près de 50 % des sujets étudiés, la FDA n'a pas encore approuvé Hemopure ; toutefois, la FDA a autorisé son utilisation dans le cadre d'un accès élargi et d'un usage compassionnel (Jahr et al., 2021). Il peut être utilisé dans des situations où toutes les autres options ont été épuisées et où le patient souffre d'une anémie grave et dangereuse. Il est approuvé en Afrique du Sud et dans d'autres pays pour un usage humain lorsque le sang n'est pas disponible ou n'est pas une option.

Cette thèse a entrepris un examen approfondi de la littérature scientifique actuelle sur les substituts sanguins artificiels, en particulier les transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine et de perfluorocarbones. Bien que prometteurs, ces substituts font encore face à des obstacles importants, comme des problèmes de sécurité, une demi-vie courte, et un manque de preuves cliniques à grande échelle. À travers une synthèse de sources secondaires, ce travail vise à offrir une vue d'ensemble critique des connaissances sur le sujet.

Recommandations

À l'avenir, des innovations technologiques et l'avancement des thérapies cellulaires laissent entrevoir des perspectives encourageantes pour le développement de substituts sanguins efficaces et sûrs. Cette analyse approfondie de la littérature entend contribuer à nourrir la réflexion sur les défis et le potentiel de ce domaine de recherche multidimensionnel. En conclusion, cette thèse se veut une synthèse utile du corpus de connaissances existant, dans l'espoir d'informer les travaux futurs sur cette technologie médicale prometteuse mais encore émergente.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Douglas Looker, Debbie Abbott-Brown, Paul Cozart, Steven Durfee, Stephen Hoffman, Antony J. Mathews, Jeanne Miller-Roehrk, Steven Shoemaker, Stephen Trimble, Giulio Fermi, Noboru H. Komiyama, Kiyoshi Nagai & Gary L. Stetler., A human recombinant haemoglobin designed for use as a blood substitute. *Nature*. 1992;356:258–60. <https://doi.org/10.1038/356258a0>.
2. Sarkar S., Artificial blood. *Indian J Crit Care Med*. 2008;12(3):140–4. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.43685>.
3. Cohn EJ., Blood: a brief survey of its chemical components and of their natural functions and clinical uses. *Blood*. 2015;126(24):2531. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-676718>. PMID: 26635404.
4. Mathew J, Sankar P, Varacallo M., Physiology, blood plasma. [Updated 2020 Oct 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531504/>.
5. Prof Simon J Stanworth FRCP, Helen V New FRCPATH, Torunn O Apelseph PhD, Susan Brunskill Msc, Rebecca Cardigan PhD, Carolyn Doree PhD, Marc Germain MD, Mindy Goldman MD, Edwin Massey FRCPATH, Daniele Prati MD, Nadine Shehata MD, Cynthia So-Osman MD, Jecko Thachil MD. Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *Lancet Haematol*. 2020;7(10):e756–64. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30186-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30186-1).
6. Jahr JS, Guinn NR, Lowery DR, Shore-Lesserson L, Shander A., Blood substitutes and oxygen therapeutics: a review. *Anesth Analg*. 2021;132(1):119–29. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003957>. PMID: 30925560.
7. Armstrong SH., The management of blood preservation and blood substitutes. *Bull N Y Acad Med*. 1946;22(9):451–64. PMID: PMC1871538.
8. World Health Organization. WHO Global Database on Blood Safety and Blood Safety Indicator. 2015; Available from: http://www.who.int/bloodsafety/global_database/en/.
9. Cornelius L. Varnado, Todd L. Mollan, Ivan Birukou, Bryan J.Z. Smith, Douglas P. Henderson, et John S. Olson., Development of Recombinant Hemoglobin-Based Oxygen Carriers. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2013. 18(17): p. 2314-2328.
10. Feroz Alam, Neha Yadav, Murad Ahmad & Mariyam Shadan., Blood Substitutes: Possibilities with Nanotechnology. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 2013. 30(3): p. 155- 162.
11. Dodd, R.Y. and Leiby D. A., Emerging Infectious Threats to the Blood Supply. *Annual Review of Medicine*, 2004. 55(1): p. 191-207.
12. Henkel-Honke, T. and M. Oleck., Artificial oxygen carriers: a current review. *American Association of Nurse Anesthetist*, 2007. 75(3): p. 205- 211.
13. Alayash, A.I., Blood substitutes: why haven't we been more successful? *Trends in Biotechnology*, 2014. 32(4): p. 177-185.
14. Moradi, S., A. Jahanian-Najafabadi, and M.H. Roudkenar., Artificial Blood Substitutes: First Steps on the Long Route to Clinical Utility. *Clinical Medicine Insights: Blood Disorders*, 2016. 9: p. 33-41.

15. Alayash, A.I., Hemoglobin-Based Blood Substitutes and the Treatment of Sickle Cell Disease: More Harm than Help? *Biomolecules*, 2017. 7(2): p. 1-13.
16. Buehler, P.W., F. D'Agnillo, and D.J., Schaer, Hemoglobin-based oxygen carriers: from mechanisms of toxicity and clearance to rational drug design. *Trends in Molecular Medicine*, 2010. 16(10): p. 447-457.
17. Gaucher, C., (14AD) Relation cellules endothéliales/substituts sanguins : Implication des contraintes de cisaillement ou de l'hypoxie, et évaluation de la cytotoxicité d'hémoglobines de nouvelle génération. thesis. Available at: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748403/document>.
18. Gibson, G., & Abrams-Ogg, A., (2013). Practical transfusion medicine for the small animal practitioner. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43(4), 715-734.
- 19- Callan, M.B., "Transfusion practices in small animals." *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 43.4 (2013): 735-748.
- 20- American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)., "ACVIM consensus statement on blood donor screening." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19.3 (2005): 303-313.
- 21- Crawford K, Tasker S, Cook CJ, Strehlau G, Krishna G, Blais MC., "Retrospective study of the infectious diseases screening of blood donors for major blood-borne pathogens in dogs and cats in the UK." *Journal of Small Animal Practice* 57.3 (2016): 128-137.
- 22- Holowaychuk, M.K., "Blood component therapy: selection, administration and monitoring." *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 44.3 (2014): 577-590.
- 23- Weingart C, Giger U, Kohn B., "Transfusion-associated circulatory overload in dogs: 39 cases (2000–2007)." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236.5 (2010): 559-566.
24. Davidow, B., (2013). Transfusion medicine in small animals. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 43(4), 735–756. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.03.007>
25. Kisielewicz, C., & Self, I. A., (2014). Canine and feline blood transfusions: Controversies and recent advances in administration practices. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41(3), 233–242. <https://doi.org/10.1111/vaa.12135>
26. Giger, U., (2014). Transfusion therapy. In *Small Animal Critical Care Medicine, Second Edition (Second Edition)*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0306-7.00061-1>
27. McMichael, M. (2014)., Prevention and treatment of transfusion reactions. In *Small Animal Critical Care Medicine, Second Edition (Second Edition)*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0306-7.00062-3>.
28. Crawford, K., Walton, J., Lewis, D., Tasker, S., & Warman, S. M., (2013). Infectious agent screening in canine blood donors in the United Kingdom. *Journal of Small Animal Practice*, 54(8), 414–417. <https://doi.org/10.1111/jsap.12109>
29. Clevenger, B., Richards, T., Murphy, S., Hallowell, S., & Suarez, J. I., (2014). Blood transfusion: scant supplies and increasing needs. *Advances in hematology*, 2014.
30. Shander, A., Hofmann, A., Ozawa, S., Theusinger, O. M., Gombotz, H., & Spahn, D. R., (2010). Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion*, 50(4), 753-765.
31. Flegel, W. A., (2011). Pathogenesis and mechanisms of antibody-mediated hemolysis. *Transfusion*, 51(S4), S4-S12.
32. Rouger, P., (2004). Incompatibilité ABO. *Transfusion Clinique et Biologique*, 11(3), 124-130.

33. Zaremba, R., Brooks, A., & Thomovsky, E., (2019). Transfusion Medicine: An Update on Antigens, Antibodies and Serologic Testing in Dogs and Cats. *Topics in Companion Animal Medicine*, 34, 36–46. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2018.12.005>
34. Dreier, J., Störmer, M., & Kleesiek, K., (2007). Molecular Diagnostics of Bacterial Bloodstream Infections. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 34(3), 217–232.
35. Hess, J. R., (2006). An update on solutions for red cell storage. *Vox sanguinis*, 91(1), 13-19.
36. Shander, A., Hofmann, A., Gombotz, H., Theusinger, O. M., & Spahn, D. R., (2007). Estimating the cost of blood: past, present, and future directions. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*, 21(2), 271-289.
37. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR., "Artificial blood." *Critical Care Clinics* 21.1 (2005): 55-78. - Could cover availability, reduced infections, and shelf life benefits.
38. Garaniya, V, & Bhadani, U. K., (2014). Artificial blood. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 18(5), 335.
39. Henkel-Honke, T., & Oleck, M., (2007). Artificial oxygen carriers--past, present and future. *Current Drug Discovery Technologies*, 4(1), 71-77.
40. Winslow, R. M., (2006). Current status of blood substitute research: towards a new paradigm. *The Journal of Internal Medicine*, 259(5), 508-517.
41. McHale, J. L., & Roddie, I. C., (1999). Hemoglobin-based oxygen carriers: past, present, and future. *Institute of Laboratory Animal Research Journal*, 40(2), 90-97.
42. Friedman, Y., & Menache, M. G., (1998). Blood substitutes: a critical review. *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems*, 15(4).
43. Spahn, D. R., (2010). Current status of artificial oxygen carriers. *Current pharmaceutical design*, 16(35), 4137-4151.
44. Cogliano, J., Abenstein, J., & Ekeren, M., (2004). Potential health and ethical issues of hemoglobin-based blood substitutes. *Expert review of respiratory medicine*, 2(4), 497-506.
45. Ramsay, G., (1988). Intravenous volume replacement: Indications and choice of fluid. *BMJ: British Medical Journal*, 296(6634), 1422-1424.
46. Boldt, J., (2010). Crystalloids versus colloids: the controversy. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 42(2), 55-61.
47. Westphal, M., James, M. F., Kozek-Langenecker, S., Stocker, R., & Guidet, B., (2009). Hydroxyethyl starches: different products--different effects. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 111(1), 187-202.
48. Finfer, S., Bellomo, R., Boyce, N., French, J., Myburgh, J., & Norton, R., (2004). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine*, 350(22), 2247-2256.
49. Prough, D. S., & Bidani, A., (1999). Hyperchloremic metabolic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0.9% saline. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 90(5), 1247-1249.
50. Lobo, D. N., Awad, S., Allison, S. P., & Rowlands, B. J., (2002). Pro/con clinical debate: colloids are preferable to crystalloids in the resuscitation of hypovolemic shock. *Critical Care*, 6(1), 1-4.

51. Perel, P. and Roberts, I., 2011. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane database of systematic reviews*, (3).
52. Chang, T.M.S. (2004)., Hemoglobin-based red blood cell substitutes. *Artificial Organs*, 28(9), 789-794.
53. Ma L, Riess J, Wickline SA., (2004). Perfluorocarbon emulsions as blood substitutes and tumor imaging agents. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 553, 185-192.
54. Winslow, R.M., (2003). Current status of blood substitute research: the need for new paradigms. *Transfusion and Apheresis Science*, 27(3), 297-304.
55. Spahn, D.R. & Pasch, T. (2001)., Physiological properties of blood substitutes. *News in Physiological Sciences*, 16, 38-41.
56. Cabrales P, Intaglietta M, Tsai AG., (2010). Oxygen carrying capacity and oxidation rates of transfused red blood cells—the impact of storage. *Frontiers in Physiology*, 1, 19.
57. Raat NJ, Verhoeven JJ, Mik EG, Gouma DJ, van der Ham F, Nootboom A, van Buuren HR., (2007). Benefits and risks of ferric carboxymaltose treatment in inflammatory bowel disease and other autoimmune diseases. *Drug Safety*, 30(1), 17-30.
58. Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM., Indications for and adverse effects of red-cell transfusion. *N Engl J Med*. (2017) 377:1261–72. doi: 10.1056/NEJMra1612789.
59. Vlaar APJ, Juffermans NP., Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet*. (2013) 382:984–94. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62197-7.
60. Jahr JS, Sadighi Akha A, Holtby R., Crosslinked, polymerized, and pegylated hemoglobin-based oxygen carriers: clinical safety and efficacy of recent and current products. *Curr Drug Discov Technol*. (2012) 9:158–65. doi: 10.2174/157016312802650742
61. Moallempour M, Jahr JS, Lim JC, Weeks D, Butch A, Driessen B., Methaemoglobin effects on coagulation: a dose response study with HBOC-200 (Oxyglobin) in an ex vivo thrombelastogram Model. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. (2009) 23:41–7. doi: 10.1053/j.jvca.2008.06.006.
62. Roghani K, Holtby RJ, Jahr JS., Effects of hemoglobin-based oxygen carriers on blood coagulation. *J Funct Biomater*. (2014) 5:288–95. doi: 10.3390/jfb5040288
63. Castro, C.I. and J.C. Briceno., Perfluorocarbon-based oxygen carriers: review of products and trials. *Artificial Organs*, 2010. 34(8): p. 622-634.
64. Christa L. Modery-Pawłowski, Lewis L. Tian, Victor Pan, and Anirban Sen Gupta., Synthetic approaches to RBC mimicry and oxygen carrier systems. *Biomacromolecules*, 2013. 14(4): p. 939-948.
65. Jia, Y., L. Duan, and J. Li., Hemoglobin-Based Nanoarchitectonic Assemblies as Oxygen Carriers. *Advanced Materials*, 2016. 28(6): p. 1312-1318.
66. Bessis, M., C. Mize, and M., Prenant, Erythropoiesis: comparison of in vivo and in vitro amplification. *Blood Cells*, 1978. 4(1-2): p. 155-174.
67. Thi My Anh Neildez-Nguyen, Henri Wajcman, Michael C. Marden, Morad Bensidhoum, Vincent Moncollin, Marie-Catherine Giarratana, Ladan Kobari, Dominique Thierry & Luc Douay., Human erythroid cells produced ex vivo at large scale differentiate into red blood cells in vivo. *Nature Biotechnology*, 2002. 20(5): p. 467-472.

68. Kim, H.O. and E.J. Baek., Red Blood Cell Engineering in Stroma and Serum/Plasma-Free Conditions and Long Term Storage. *Tissue Engineering Part A*, 2011. 18(1-2): p. 117-126.
69. Bouhassira, E.E., Concise Review: Production of Cultured Red Blood Cells from Stem Cells. *Stem Cells Translational Medicine*, 2012. 1(12): p. 927-933.
70. Kopko, P.M. and P.V. Holland, Mechanisms of severe transfusion reactions. *Transfusion Clinique et Biologique*, 2001. 8(3): p. 278-281.
71. Gaucher, C., (14AD) Relation cellules endothéliales/substituts sanguins : Implication des contraintes de cisaillement ou de l'hypoxie, et évaluation de la cytotoxicité d'hémoglobines de nouvelle génération. thesis. Available at: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748403/document> .
72. Agarwal VK., Organo-fluorine compounds as artificial blood substitute. *Def Sci J*. 2014;30(1):51–54.
73. Hélène Lapillonne, Ladan Kobari, Christelle Mazurier, Philippe Tropel, Marie-Catherine Giarratana,, Isabelle Zanella-Cleon, Laurent Kiger, Marie Wattenhofer-Donzé, Hélène Puccio, Nicolas Hebert,, Alain Francina, Georges Andreu, Stéphane Viville, and Luc Douay., Red blood cell generation from human induced pluripotent stem cells: perspectives for transfusion medicine. *Haematologica*. 2010;95(10):1651–1659.
74. Lane TA., Perfluorochemical-based artificial oxygen carrying red cell substitutes. *Transfus Sci*. 1995;16(1):19–31.
75. Lowe K., Perfluorinated blood substitutes and artificial oxygen carriers. *Blood Rev*. 1999;13(3):171–184
76. Biro GP, Blais P., Perfluorocarbon blood substitutes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1987;6(4):311–374.
77. Squires JE., Artificial blood. *Science*. 2002;295(5557):1002–1005
78. Shi Q , Huang Y, Chen X, Wu M, Sun J, Jing X., Hemoglobin conjugated micelles based on triblock biodegradable polymers as artificial oxygen carriers. *Biomaterials*. 2009;30(28):5077–5085.
79. Cohn CS, Cushing MM., Oxygen therapeutics: perfluorocarbons and blood substitute safety. *Crit Care Clin*. 2009;25(2):399–414.
80. Cabrales P, Intaglietta M., Blood substitutes: evolution from non-carrying to oxygen and gas carrying fluids. *ASAIO J*. 2013;59(4):337.
81. Mushlin PS, Boucek RJ, Parrish MD, Graham TP, Olson RD., Beneficial effects of perfluorochemical artificial blood on cardiac function following coronary occlusion. *Life Sci*. 1985;36(22):2093–2102
82. Nishimura N, Nitsuno T, Naito R., Clinical studies of a perfluorochemical, whole blood substitute. *Critical Care Med*. 1981;9(3):168.
83. Bowman RJ., Red blood cell substitutes and artificial blood. *Hum Pathol*. 1983;14(3):218–220.
84. Lowe KC., Blood substitutes: from chemistry to clinic. *J Mater Chem*. 2006; 16(43):4189–4196.
85. Tao Z, Ghoroghchian PP., Microparticle, nanoparticle, and stem cell-based oxygen carriers as advanced blood substitutes. *Trends Biotechnol*. 2014;32(9):466–473.
86. S. Flaim., Perflubron-based emulsion: Efficacy as temporary oxygen carrier, in: R. Winslow, K. Vandegriff, M. Intaglietta (Eds.), *Advances in Blood Substitutes: Industrial Opportunities and Medical Challenges*, Birkhauser, Cambridge, 1997.

87. Sharma S, Sharma P, Tyler LN., Transfusion of blood and blood products: indications and complications. *Am Fam Physician*. 2011;83(6):719.
88. Kresie L, ed., Artificial blood: an update on current red cell and platelet substitutes. Baylor University Medical Center Proceedings. Baylor University Medical Center, Dallas, Texas, USA; 2001.
89. Jahr JS, Walker V, Manoochehri K., Blood substitutes as pharmacotherapies in clinical practice. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20(4):325–30.
90. Schubert, Armin MD, MBA, Przybelski, Robert J. MD, Eidt, John F. MD, Lasky, Larry C. MD, Marks, Kenneth E. MD, Karafa, Matthew MS, Novick, Andrew C. MD, O'Hara, Jerome F. Jr. MD, Saunders, Michael E. MD, Blue, John W. Pharm D, Tetzlaff, John E. MD, Mascha, Edward MS., Diaspirin-crosslinked hemoglobin reduces blood transfusion in noncardiac surgery: a multicenter, randomized, controlled, double-blinded trial. *Anesth Analg*. 2003;97(2):323–32, table of contents.
91. Chang, T.M.S., 30th Anniversary in Artificial Red Blood Cell Research. *Biomaterials, Artificial Cells and Artificial Organs*, 1988. 16(1-3): p. 1-9.
92. Kresie, L., Artificial blood: an update on current red cell and platelet substitutes. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 2001. 14(2): p. 158-161.
93. Lowe, K.C., Fluorinated blood substitutes and oxygen carriers. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2001. 109(1): p. 59-65.
94. Chen, J.-Y., M. Scerbo, and G. Kramer., A Review of Blood Substitutes: Examining The History, Clinical Trial Results, and Ethics of Hemoglobin-Based Oxygen Carriers. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 2009. 64(8): p. 803- 813.
95. Tao, Z. and P.P., Ghoroghchian, Microparticle, nanoparticle, and stem cell-based oxygen carriers as advanced blood substitutes. *Trends in Biotechnology*, 2014. 32(9): p. 466-473.
96. Kasper SM, Walter M, Grüne F, Bischoff A, Erasmi H, Buzello W., Effects of a hemoglobin-based oxygen carrier (HBOC-201) on hemodynamics and oxygen transport in patients undergoing preoperative hemodilution for elective abdominal aortic surgery. *Anesth Analg*. 1996;83(5):921–7. 4. 5. 6.
97. Greenburg AG, Kim HW., Use of an oxygen therapeutic as an adjunct to intraoperative autologous donation to reduce transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Surg*. 2004;198(3):373–83; discussion 84–5.
98. Jerrold H. Levy MD, Lawrence T. Goodnough MD, Philip E. Greilich MD, Grant V.S. Parr MD, Robert W. Stewart MD, Irwin Gratz DO, Joyce Wahr MD, John Williams MD, Mark E. Comunale MD, Dennis Doblal PhD, MD, George Silvay MD, Marc Cohen MD, Jonathan S. Jahr MD, Gus J. Vlahakes MD., Polymerized bovine hemoglobin solution as a replacement for allogeneic red blood cell transfusion after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(1):35–42.
99. Rentko V, Pearce B, Moon-Massat P, Gawryl M. Hemopure® (HBOC-201, Hemoglobin Glutamer-250 (Bovine)): preclinical studies. *Blood Substitutes*. Burlington, MA: Academic Press; 2006. p. 424–36.
100. Moore, E.E., Blood substitutes: the future is now. *Journal of the American College of Surgeons*, 2003. 196(1): p. 1-17.
101. Kluger, R. and F.E. Lui HBOCs from Chemical Modification of Hb, in *Hemoglobin-Based Oxygen Carriers as Red Cell Substitutes and Oxygen Therapeutics*, H.W. Kim and A.G. Greenburg, Editors. 2013, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 159-183.

102. Abuchowski, A., PEGylated Bovine Carboxyhemoglobin (SANGUINATE™): Results of Clinical Safety Testing and Use in Patients, in *Oxygen Transport to Tissue XXXVII*, E.C. Elwell, S.T. Leung, and K.D. Harrison, Editors. 2016, Springer New York: New York, NY. p. 461-467.
103. Saad H. Mullah, Rania Abutarboush, Paula F. Moon-Massat, Biswajit K. Saha, Ashraful Haque, Peter B. Walker, Charles R. Aufer, Françoise G. Arnaud, Richard M. McCarron, Anke H. Scultetus., Sanguinate's effect on pial arterioles in healthy rats and cerebral oxygen tension after controlled cortical impact. *Microvascular Research*, 2016. 107: p. 83-90.
104. Keipert, P.E., Clinical Evaluation of MP4CO: A Phase 1b Escalating-Dose, Safety and Tolerability Study in Stable Adult Patients with Sick Cell Disease, in *Oxygen Transport to Tissue XXXVIII*. 2016, Springer International Publishing. p. 23-29
105. Heng Li, Hidenobu Ohta, Yu Tahara, Sakiko Nakamura, Kazuaki Taguchi, Machiko Nakagawa, Yoshihisa Oishi, Yu-ichi Goto, Keiji Wada, Makiko Kaga, Masumi Inagaki, Masaki Otagiri, Hideo Yokota, Shigenobu Shibata, Hiromi Sakai, Kunihiko Okamura & Nobuo Yaegashi., Artificial oxygen carriers rescue placental hypoxia and improve fetal development in the rat pre-eclampsia model. *Scientific Reports*, (article no. 15271) 2015. 5: p. 1-9. 26. 27. 28. 29.
106. Hiromi Sakai, Keitaro Sou, Hirohisa Horinouchi, Koichi Kobayashi, Eishun Tsuchida., Review of Hemoglobin-Vesicles as Artificial Oxygen Carriers. *Artificial Organs*, 2009. 33(2): p. 139-145.
107. Hiromi Sakai, Keitaro Sou, Hirohisa Horinouchi, Koichi Kobayashi & Eishun Tsuchida., Hemoglobin-Vesicle, a Cellular Artificial Oxygen Carrier that Fulfills the Physiological Roles of the Red Blood Cell Structure, in *Oxygen Transport to Tissue XXXI*, E. Takahashi and F.D. Bruley, Editors. 2010, Springer US: Boston, MA. p. 433-438.
108. Morgane Rousselot Dr., Eric Delpy, Christophe Drieu La Rochelle, Vincent Lagente, Ralph Pirow, Jean-François Rees, Agnès Hagege, Dominique Le Guen, Stéphane Hourdez, Franck Zal., Arenicola marina extracellular hemoglobin: a new promising blood substitute. *Biotechnology Journal*, 2006. 1(3): p. 333-345.
109. Thomas Harnois, Morgane Rousselot, Hélène Rogniaux & Franck Zal., High-level Production of Recombinant Arenicola Marina Globin Chains in Escherichia Coli: A New Generation of Blood Substitute. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, 2009. 37(3): p. 106- 116.
110. Vanessa Mallet, Delphine Dutheil, Valérie Polard, Morgane Rousselot, Elisabeth Leize, Thierry Hauet, Jean Michel Goujon, Franck Zal., Dose-Ranging Study of the Performance of the Natural Oxygen Transporter HEMO2Life in Organ Preservation. *Artificial Organs*, 2014. 38(8): p. 691-701.
111. Jan Simoni, Grace Simoni, John F. Moeller, Mario Feola, Donald E. Wesson., Artificial Oxygen Carrier With Pharmacologic Actions of Adenosine-5'-Triphosphate, Adenosine, and Reduced Glutathione Formulated to Treat an Array of Medical Conditions. *Artificial Organs*, 2014. 38(8): p. 684-690.
112. Risa Haruki, Takuya Kimura, Hitomi Iwasaki, Kana Yamada, Ikuo Kamiyama, Mitsutomo Kohno, Kazuaki Taguchi, Saori Nagao, Toru Maruyama, Masaki Otagiri & Teruyuki Komatsu., Safety evaluation of hemoglobin-albumin cluster "HemoAct" as a red blood cell substitute. *Scientific Reports*, (article no. 12778) 2015. 5: p. 1-9.
113. Sloan EP, M Koenigsberg, D Gens, M Cipolle, J Runge, M N Mallory, G Rodman Jr., Diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock: a randomized controlled efficacy trial. *J Am Med Dir Assoc*. (1999) 282:1857-64. doi: 10.1001/jama.282.19.1857.
114. Cheng DC, C D Mazer, R Martineau, A Ralph-Edwards, J Karski, J Robblee, B Finegan, R I Hall, R Latimer, A Vuylsteke., A phase II dose-response study of hemoglobin raffiner (Hemolink) in elective coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. (2004) 127:79- 86. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.08.024.

115. Moore EE, Frederick A Moore, Timothy C Fabian, Andrew C Bernard, Gerard J Fulda, David B Hoyt, Therese M Duane, Leonard J Weireter Jr, Gerardo A Gomez, Mark D Cipolle, George H Rodman Jr, Mark A Malangoni, George A Hides, Laurel A Omert, Steven A Gould., PolyHeme Study Group. Human polymerized hemoglobin for the treatment of hemorrhagic shock when blood is unavailable: the USA multicenter trial. *J Am Coll Surg.* (2009) 208:1–13. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.09.023.
116. Jahr JS, Varma N. PolyHeme. *IDrugs.* (2004) 7:478–82.
117. Harrington, J.P. and H. Wollocko, Pre-clinical studies using OxyVita hemoglobin, a zero-linked polymeric hemoglobin: a review. *Journal of Artificial Organs,* 2010. 13(4): p. 183-188.
118. Mer M, Eric Hodgson, Lee Wallis, Barry Jacobson, Lewis Levien, Jacques Snyman, Martin J. Sussman, Mike James, Antoine van Gelder, Rachel Allgaier, Jonathan S. Jahr., Hemoglobin glutamer-250 (bovine) in South Africa: consensus usage guidelines from clinician experts who have treated patients. *Transfusion.* (2016) 56:2631–6. doi: 10.1111/trf.13726.
119. Raphael Thuillier, Eric Delpy, Xavier Matillon, Jacques Kaminski, Abdelsalam Kasil, David Soussi, Jerome Danion, Yse Sauvageon, Xavier Rod, Gianluca Donatini, Benoit Barrou, Lionel Badet, Franck Zal & Thierry Hauet. Preventing acute kidney injury during transplantation: the application of novel oxygen carriers. *Expert Opin Investig Drugs.* (2019) 28:643–57. doi: 10.1080/13543784.2019.1628217.
120. Björkholm M, Bengt Fagrell, Robert Przybelski, Nancy Winslow, Mark Young, Robert M Winslow., Phase I single blind clinical trial of a new oxygen transport agent (MP4), human hemoglobin modified with maleimide-activated polyethylene glycol. *Haematologica.* (2005) 90:505–15.
121. Jonathan S. Jahr MD, David L. Weeks MD, PhD, Poonam Desai BS, Jennifer C. Lim, Anthony W. Butch PhD, Robert Gunther PhD, Bernd Driessen DVM, PhD., Does OxyVita, a new generation hemoglobin-based oxygen carrier, or oxyglobin acutely interfere with coagulation compared with normal saline or 6% hetastarch? An ex vivo thrombelastography study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* (2008) 22:34–9. doi: 10.1053/j.jvca.2007.02.016.
122. Prof Laurent Lantieri, MD. Prof Bernard Cholley, MD. Prof Cedric Lemogne, MD. Romain Guillemain, MD. Prof Nicolas Ortonne, MD. Prof Philippe Grimbert, MD. Prof Eric Thervet, MD. Alexandre G Lellouch, MD. First human facial retransplantation: 30-month follow-up. *Lancet.* (2020) 396:1758–65. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32438-7.
123. Fronticelli C, Koehler RC. Design of recombinant hemoglobins for use in transfusion fluids. *Crit Care Clin.* 2009;25(2):357–371.
124. Varnado CL, Mollan TL, Birukou I, Smith BJ, Henderson DP, Olson JS. Development of recombinant hemoglobin-based oxygen carriers. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(17):2314–2328.
125. Kevin M. Bobofchak, Toshiaki Mito, Sarah J. Texel, Andrea Bellelli, Masaaki Nemoto, Richard J. Traystman, Raymond C. Koehler, William S. Brinigar, and Clara Fronticelli., A recombinant polymeric hemoglobin with conformational, functional, and physiological characteristics of an in vivo O₂ transporter. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(2):H549–H561.
126. Philip E. Graves, Douglas P. Henderson, Molly J. Horstman, Brian J. Solomon, John S. Olson., Enhancing stability and expression of recombinant human hemoglobin in *E. coli*: Progress in the development of a recombinant HBOC source. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Proteins and Proteomics,* 2008. 1784(10): p. 1471-1479.
127. Klein HG. Oxygen carriers and transfusion medicine. *Artificial Cells, Blood Substitutes and Immobilization Biotechnology* 1994; 22: 123-135.
128. Shekhar C. Blood relatives: artificial oxygen carriers between promise and concern. *Chem Biol.* 2007;14(10):1091–1092.

129. Tao Z, Ghoroghchian PP. Microparticle, nanoparticle, and stem cell-based oxygen carriers as advanced blood substitutes. *Trends Biotechnol.* 2014;32(9): 466–473.
130. Usuba A, Motoki R, Ogata Y, Suzuki K, Kamitani T. Effect and safety of liposome-encapsulated hemoglobin neo red cells (NRCs) as a perfusate for total cardiopulmonary bypass. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 1995;23(3): 337–346.
131. Hiromi Sakai , Hirohisa Horinouchi , Kenichi Tomiyama , Eiji Ikeda , Shinji Takeoka , Koichi Kobayashi , Eishun Tsuchida., Hemoglobin-vesicles as oxygen carriers: influence on phagocytic activity and histopathological changes in reticuloendothelial system. *Am J Pathol.* 2001;159(3):1079–1088.
132. Sou K, Klipper R, Goins B, Tsuchida E, Phillips WT. Circulation kinetics and organ distribution of Hb-vesicles developed as a red blood cell substitute. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;312(2):702–709.

WEBOGRAPHIE

http://www.who.int/bloodsafety/global_database/en/., 2015

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748403/document>., 2007

<http://wotanblog.canalblog.com> ., 2023

<https://www.news.uliege.be> ., 2023

ANNEXE

Owner Information

Owner Name: _____
Home Address: _____
City / State / Zip: _____
Home Telephone: _____ Alternate Phone: _____
E-mail address: _____

Donor Information

Pet's Name: _____ Breed(s): _____
Sex: M F Spayed/Neutered: Y N Age _____
Approximate date of birth: _____ Current Weight: _____
How old was your dog when you obtained him/her? _____
Approximate dates of last vaccinations:
Distemper/Parvo: _____ Corona: _____ Rabies: _____ Other: _____
Is your dog currently on:
• Heartworm preventative? Y N Approx. date of last heartworm test? _____
• Tick/flea preventative? Y N Describe: _____
Has your dog had any health problems, even minor ones – in the past or currently? _____
Please describe: _____

What is your dog's current diet? _____
Is your dog on any medications (NSAIDs, aspirin, vitamins, herbals, etc.)? _____
Has your dog ever received a blood or plasma transfusion? _____
Has your dog ever been pregnant? _____
Do you travel with your dog? Y N If yes, where? _____
Are you comfortable with a 3" area of hair to be clipped from your dog's neck? Y N

Additional Information—To be completed by attending clinician or transfusion technician only

Does the dog meet weight requirements?	Y	N	
Does the dog have a readily accessible jugular vein?	Y	N	Comment: _____
Is the dog friendly and easy to handle?	Y	N	Comment: _____
Do you think the dog would lie still for 10 minutes during donation?		Y	N
Do you see any problems that would prevent this dog from being a blood donor?		Y	N
Comments:			
Signature _____		Date _____	
DEA results/assay/date _____		Date owner notified _____	
Infectious agents screening performed/cleared?	Y	N	Date owner notified _____

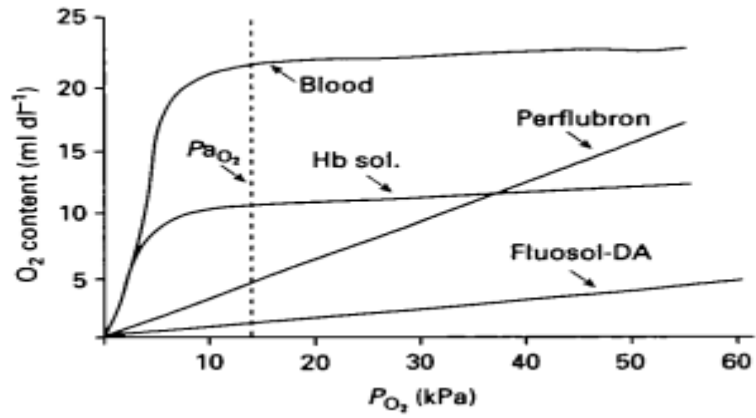
Donor Information

Pet's Name: _____ Owner Name: _____ Sex: M F Spayed/Neutered: Y N Age _____ Current Weight: _____ Date of last donation: _____ Jugular used? L R

	Yes	No
Is your dog		
1. Acting healthy and well today?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Receiving heartworm preventative?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Receiving tick/flea preventative?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Taking any medications other than heartworm and flea/tick preventatives?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In the 48 hours following your dog's last blood donation		
5. Was your dog's activity level normal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Did your dog experience any gastrointestinal signs (diarrhea, vomiting, lack of appetite)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Since your dog's last blood donation		
7. Has your dog had any health problems, even minor ones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Have you noticed any fleas or ticks on your dog?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Have you travelled with your dog?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Has your dog received a blood or plasma transfusion?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Has your dog been involved in any fights/bites?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Has your dog been sexually active?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Has your dog been (or is) pregnant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Has your dog been on a raw diet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Are you comfortable with a 3" area of hair being clipped from your dog's neck?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Additional Information—To be completed by attending clinician or transfusion technician only

Rectal temperature: _____ Pre-donation PCV/TS: _____ Do you see any problems that would prevent this dog from donating today? Y N Comments: _____ Was the blood donation uneventful? Y N Comments: _____ Signature _____ Date _____
--



Comparaison de la capacité de transport d'oxygène du sang (concentration d'hémoglobine 14 g dl⁻¹), de la solution extracellulaire d'hémoglobine (Hb sol.) (Concentration d'hémoglobine 7 g dl⁻¹) et des hydrocarbures perfluorés Fluosol-DA et Perflubron (J. A. JONES., 1995)