

Préparer la transfusion de l'avant de demain : ne pas réinventer la roue

Imagine tomorrow's forward transfusion: don't reinvent the wheel

A. Comin-Gokalsing¹, M. Lemonnier¹, C. Martinaud². FRANCE

Résumé

Le changement de paradigme représenté par le « combat de haute intensité » impose une adaptation de la chaîne de prise en charge des blessés. Considérant l'impact de la transfusion sanguine sur la morbi-mortalité de ces blessés, les modifications à apporter au soutien transfusionnel sont également de taille, afin de maintenir un standard de soins conforme aux recommandations internationales sur la prise en charge du choc hémorragique, s'appuyant notamment sur une disponibilité précoce en produits sanguins. La connaissance de l'histoire de la transfusion est une aide précieuse dans la mise à niveau de la capacité transfusionnelle. A travers trois thèmes, nous présenterons en quoi les données historiques peuvent être intégrées dans l'élaboration d'une future politique transfusionnelle de l'avant. Dans un premier temps, nous rappellerons la place centrale de l'immuno-hématologie et des différents produits sanguins, et dans quelle mesure ils peuvent participer de l'adaptation de la chaîne transfusionnelle. Puis nous aborderons la question place des substituts aux produits sanguins, soulignant leur intérêt et leurs limites mais aussi les conditions de leur utilisation future. Enfin, nous verrons quelles données disponibles permettent de modéliser l'organisation du soutien transfusionnel de demain. Ensemble, nos données confortent l'importance d'une médecine transfusionnelle totalement transversale, du donneur au receveur, prenant en compte, dans une vision holistique, tous les éléments de cette chaîne, au bénéfice des patients.

Mots clés : Transfusion Sanguine, Produits Sanguins, Médecine Militaire

Abstract

The paradigm shift represented by "high-intensity combat" requires adaptation of the injured patient care chain. Considering the impact of blood transfusion on the morbidity and mortality of these patients, significant modifications to transfusion support are also necessary to maintain a standard of care in line with international recommendations for the management of hemorrhagic shock, relying notably on early availability of blood products. Knowledge of the history of transfusion is a valuable aid in upgrading transfusion capacity. Through three themes, we will present how historical data can be integrated into the development of a future transfusion policy for the front line. First, we will recall the central role of immuno-hematology and various blood products, and to what extent they can contribute to the adaptation of the transfusion chain. Then, we will address the clinical relevance of blood products substitutes, highlighting their benefits and limitations, as well as the conditions for their future use. Finally, we will examine available data for modeling the organization of future transfusion support. Altogether, our data confirms the importance of a fully transversal transfusion medicine approach, from donor to recipient, considering, in a holistic view, all elements of this chain, for the benefit of patient.

Keywords: Blood Transfusion, Blood Product, Military Medicine.

Introduction

Aujourd'hui, nous assistons à un remodelage des armées françaises pour se préparer au « combat de haute intensité ». Alors que celles-ci n'ont pas été exposées à ce type de conflit depuis plusieurs décennies, le SSA ne fait pas exception quant à la nécessité de s'adapter à ce défi. En effet, que

ce soit au Mali ou en Afghanistan, lorsqu'un soldat est gravement blessé sur le terrain, ce dernier se retrouve sur le sol français en 24h, pris alors en charge par les équipes des Hôpitaux d'Instruction des Armées concernés. Cependant, si la supériorité aérienne n'est plus assurée ou que les délais d'évacuation stratégique sont allongés, le parcours de soin doit alors être repensé dans son intégralité afin de garantir une prise en charge optimale. La prise en charge transfusionnelle des blessés de guerre est un élément clé de sa survie. Si l'organisation actuellement en place est

parfaitement adaptée à un contexte dans lequel les évacuations tactiques et stratégiques permettent un respect des meilleures recommandations de prise en charge transfusionnelle, et dans lequel les afflux massifs sont rares, un allongement de ces temps et/ou une augmentation majeure du nombre de blessés obligerait à repenser cette organisation. Les enjeux de ce changement de paradigme sont majeurs compte-tenu de l'impact de la transfusion sur la morbi-mortalité du blessé de guerre. Pouvant paraître totalement inédites, une partie de situations engendrées par les

¹ Ecoles Militaires de Santé de Lyon Bron, 331 Av. Général de Gaulle, 69500 Bron

² Centre de Transfusion Sanguine des Armées, 1 rue du Lieutenant Raoul Batany, 92140 Clamart

conflits de haute intensité ont cependant déjà été rencontrés lors de conflits antérieurs, et si la médecine transfusionnelle est une discipline relativement récente, de nombreuses leçons peuvent être néanmoins tirées des données antérieures. Que ce soit sur le plan logistique, de la nature des produits sanguins ou même des pistes d'innovation qui ont été explorées, la connaissance de cette histoire de la médecine transfusionnelle est un atout majeur dans l'appréhension des situations futures. S'il faut préparer la guerre, pour avoir la paix, il faut connaître le passé pour maîtriser le futur. A travers trois exemples que sont les produits sanguins, les innovations en matière de substituts du sang et l'organisation de la transfusion de l'avant, nous montrerons comment les enseignements de l'histoire de la transfusion peuvent être mis à profit pour apporter une réponse à l'élaboration d'un soutien efficace, adapté aux nouvelles conditions d'emploi des forces armées.

1/ Ce que nous apprennent les produits sanguins du passé

A) L'importance de la sécurité immuno-hématologique

La sécurité transfusionnelle est intimement liée à la médecine transfusionnelle. En France, la tragédie du sang contaminé par le VIH demeure un rappel impérieux de sa nécessité et de la rigueur permanente qui doit être appliquée à la maîtrise des risques dans cette discipline. Aujourd'hui, l'aspect infectieux est très souvent l'élément le plus pris en compte, il ne doit cependant pas faire oublier l'importance capitale de la prise en compte du risque immuno-hématologique. Si le système ABO et ses règles de compatibilité sont enseignées très tôt à tous les professionnels de santé, cela témoigne de sa place fondamentale et rappelle que c'est sa découverte et sa prise en compte qui ont permis les premiers succès de la transfusion. Il est vrai que la découverte, en 1628, du système circulatoire par William Harvey a été très rapidement suivie de la première transfusion sanguine, de sang animal, chez l'homme le 15 juin 1667 par Jean-Baptiste Denis [1, 2]. Néanmoins, les succès ne furent qu'aléatoires et condamnèrent pour un temps la pratique de la transfusion. Lorsqu'en 1900 le viennois Karl Landsteiner, découvre lors du mélange de sérum de ses collaborateurs que dans certains cas les globules s'agglutinent, il émet l'hypothèse que les sérums pouvant

agglutiner les globules possèdent une substance appelée agglutinine et définit trois catégories d'individus : c'est la naissance du système ABO. Avant la très large utilisation du sang au cours du premier conflit mondial, par exemple par Emile Jeanbrau, médecin-major à l'hôpital de Biarritz, qui mettra sa méthode au point lors de sa mobilisation et transfusera de nombreux blessés, un Américain, en 1913 publiera la première série de patients traités sans incident transfusionnel, et ce, grâce à l'introduction de la détermination du groupe sanguin ABO des unités transfusées [3]. C'est la naissance de la qualification biologique des dons, élément central de la chaîne transfusionnelle, dont la liste des analyses ne va cesser de croître au fil des décennies : de la syphilis aux arbovirus...

Cette inflation, justifiée, ne doit pas faire oublier l'essentiel : l'accident ABO tue et aucune dérogation ne doit être autorisée aux règles de cette compatibilité. La mise à disposition de quantités importantes de produits sanguins, la projection toujours plus près des blessés, la collecte en situation dégradée ou bien encore l'échange de produits sanguins ne doivent jamais faire oublier cette notion essentielle dont l'importance doit toujours être rappelée et mise en perspective avec le niveau de gravité des autres risques. Ainsi, la détermination du groupe sanguin du receveur est-elle une préoccupation qui doit être constante lorsque de nouvelles stratégies transfusionnelles sont imaginées.

B) Les plasmas lyophilisés

Le plasma lyophilisé est un produit sanguin qui illustre bien l'intérêt de procédés anciens dans la prise en charge moderne du choc hémorragique. Il s'agit, en France, d'une spécificité militaire remontant à la seconde guerre mondiale. Mis au point par Strumia dans l'entre-deux guerres, les armées américaines l'utiliseront largement à la fin de la seconde guerre mondiale, en particulier en Afrique du Nord où exerce le futur médecin général Jean Juillard [4]. De retour à Paris, il participera à la mise au point de la lyophilisation au sein du Service de Réanimation et de Transfusion des Armées, futur Centre de Transfusion Sanguine des Armées, en compagnie du vétérinaire Hénaff. La préparation du plasma lyophilisé est demeurée, en France, une spécificité des Armées, qui n'ont quasiment jamais cessé de le préparer, au gré des conflits, adaptant ses caractéristiques aux contraintes régle-

mentaires nationales et aux besoins des armées. Préparé, principalement, à partir d'un mélange de plasma d'aphérèse de groupe A, B et AB, sécurisés par un procédé physico-chimique d'atténuation des pathogènes (l'amotosalen, composé chimique intercalant des acides nucléiques, y formant des liaisons covalentes sous l'action des UV-A), il se présente sous la forme d'un lyophilisat permettant après reconstitution par 200 ou 250 mL d'eau pour préparation injectable d'obtenir environ 215 ou 265 mL de plasma thérapeutique. La lyophilisation, étape spécifique de la préparation de ce plasma, est obtenu par un processus de cryodessiccation (élimination de l'eau sans passage par l'état liquide), d'où l'appellation de plasma cryodesséché. Il se conserve entre 2 et 25°C et se reconstitue en moins de 6 min. Universel pour le groupe sanguin, il se comporte comme un plasma AB [5]. Produit sanguin hautement symbolique de la prise en charge militaire des blessés de guerre, le plasma lyophilisé à vu sa place dans la prise en charge du choc hémorragique et traumatique renforcée par les études les plus récentes, démontrant le bénéfice en termes de survie d'une transfusion précoce lorsque les délais de prise en charge pré-chirurgicaux sont supérieurs à 20 min [6].

Les enjeux actuels se concentrent autour des capacités des rares centres dans le monde capables (et autorisés) de le préparer (actuellement le Centre de Transfusion Sanguine des Armées français, la Croix-Rouge allemande, l'institut Sud-Africain de la Transfusion et le groupe pharmaceutique Octapharma). Ces relatives contraintes imposent une gestion au plus juste des stocks et des indications. A ce titre, la péremption actuelle est un élément critique : produit sanguin de l'urgence vitale immédiate en milieu isolé, l'organisation de la rotation des stocks est une difficulté parfois majeure. L'augmentation de sa durée de conservation ne doit pas être un sujet interdit. Les données historiques du CTSA rappellent que dans les années 1960, il était possible de le conserver jusqu'à 7 ans ! L'utilisation d'un flacon en verre, qui peut être considéré comme un point faible, malgré les très rares cas rapportés de casse, n'est pas le fait d'une absence d'innovation : de nombreux essais ont été réalisés afin d'y substituer des contenant en plastique de tout genre. Toutes ces tentatives se sont révélées infructueuses, objectivant une forte altération des caractéristiques du plasma par rapport au flaconnage de verre. Aujourd'hui encore, le développement

d'un plasma lyophilisé en poches plastiques est un objectif poursuivi par de nombreuses équipes ou industriels. Force est de constater qu'aucune n'est encore autorisée, quand les 4 produits disponibles sont conservés en flacon de verre...

Bien entendu, ce produit sanguin peut être amélioré. Plusieurs pistes peuvent être explorées. L'ajout de composants plaquettaires en lyophilisant des plasmas riches en plaquettes pourrait améliorer l'hémostase primaire au cours du choc hémorragique, l'apport précoce de concentrés plaquettaire étant associé à une réduction de la mortalité, et les thrombosomes (concentré de plaquettes lyophilisées, en cours de développement) ayant démontré des effets prometteurs dans les modèles pré-cliniques [7]. Une autre possibilité pourrait être d'ajouter à ce plasma avant lyophilisation des produits de sécrétions de cellules stromales mésenchymateuses. Ces cellules multipotentes possèdent des capacités d'immunomodulation et de protection cellulaire vis-à-vis du stress oxydatif (deux composants impliqués dans la morbidité du choc hémorragique) qui peuvent être médiées par leurs produits de sécrétion, ou microvésicules, qui sont lyophilisables [8].

C) Le sang total

Le sang total est un produit sanguin labile autorisé en France, conservé 21 jours entre +2 et +4°C, exclusivement de groupe O, issus de donneurs sans anti-A ou anti-B hémolysant. La maxime « Le tout est plus que la somme de ses parties », attribuée à Aristote, est particulièrement applicable au sang total. En effet, malgré l'évolution des techniques de préparation des produits sanguins et dans une logique quasi pharmacologique de ne transfuser qu'une partie des dons (attitude renforcée par l'importance du risque infectieux transfusionnel, dont la catastrophe du VIH dans les années 1980 a fait un enjeu non négociable, et qui incite à ne pas transfuser plus que ce qui est requis), de nombreuses données rappellent une évidence : les hémorragies massives requièrent des transfusions équilibrées de globules rouges, de plaquettes et de plasma. Plusieurs éléments doivent être rappelés, qui soutiennent le recours au sang total dans ces situations. La transfusion de sang total a permis d'assurer le soutien transfusionnel des blessés de guerre au cours de nombreux conflits, même après la mise au point des techniques de séparation. Au Vietnam, par exemple, au maximum d'intensité de cette guerre, plusieurs

dizaines de milliers d'unités ont été transfusées par mois, et entre 1967 et 1969 environ 364,900 unités ont été transfusées [9]. D'autres exemples pourraient être cités comme la guerre des six jours ou l'opération américaine en Afghanistan. L'utilisation du sang total permet d'apporter des globules rouges, du plasma et des plaquettes dans des proportions se rapprochant de la physiologie, tout en limitant fortement la transfusion de solutions de conservation. A titre d'exemple, un lot de transfusion massive composé de 6 concentrés de globules rouges (CGR), 6 plasmas et 1 concentré plaquettaire apporte 1055 mL de ces solutions quand l'équivalent en sang total apporte 378 mL. Le corolaire de ce fait est que la manipulation, dans cet exemple, de 6 produits sanguins est plus commode que la gestion de 13.

Il faut également préciser que les constituants du sang total possèdent des propriétés non inférieures à l'équivalent fractionné. Ainsi, les globules rouges conservés jusqu'à 21 jours possèdent des qualités de transport de l'oxygène diminuées mais proches d'un CGR de même durée de conservation, tandis que les éléments plus classiquement évalués, et seuls contrôlés de qualité actuellement obligatoires, que sont l'hémolyse et la quantité d'hémoglobine libre, sont strictement comparables [10]. L'étude des micro-érythrocytes de stockage (MES), paramètre basé sur une technologie innovante, permet d'évaluer in vitro le potentiel de recirculation des érythrocytes : sur une durée de 21 jours, le pourcentage de ces MES augmente mais reste lui aussi comparable à celui observé dans des CGR de la même durée de conservation, et inférieur à celui observé dans des CGR conservés 35 ou 42 jours [11]. Pour ce qui est des qualités du plasma, il est vrai que la conservation d'un plasma pendant 21 jours entre 2 et 6°C peut questionner sur ses qualités. Il faut néanmoins prendre en compte deux éléments. Premièrement, le plasma contenu dans le sang total est un plasma qui n'a jamais été congelé, contrairement au plasma frais congelé et décongelé. Il n'a pas non plus subi de procédé d'atténuation des pathogènes, qui peut être à l'origine d'altération de ses protéines, et certainement d'un certain degré de dilution. Rappelons que si le plasma « jamais congelé » est un produit qui n'est pas disponible en France, il est autorisé et utilisé aux USA avec une durée de conservation de 14 jours. Deuxièmement, les paramètres utilisés pour attester de la qualité d'un

plasma thérapeutique sont aujourd'hui limité à sa composante « coagulation ». Les tests se résument à l'évaluation, plus ou moins exhaustive, de la quantité des facteurs de la coagulation ainsi qu'à des tests mis au point à l'origine pour évaluer le risque hémorragique des malades et non pas la capacité d'un plasma à produire un réseau fibrino-plaquettaire efficace ! Lorsque l'on s'intéresse à des évaluations plus globales à l'aide de la visco-élastométrie ou de la génération de thrombine, les différences sont en faveur de capacités hémostatiques conservées. Enfin, rappelons que la fonction hémostatique du plasma n'est pas la seule qui pourrait être utile au cours de la prise en charge du choc hémorragique : les effets sur l'endothélopathie ou sur l'immunomodulation sont également à prendre en compte, sans être pour le moment évalués [12]. Quant à la composante plaquettaire, la conservation des plaquettes à « froid » pendant 21 jours, est évidemment un challenge.

Globalement, les études ont montré qu'elles conservent un potentiel à former des caillots efficaces. Cet aspect fait l'objet d'une présentation spécifique un peu plus loin dans ce manuscrit. Enfin, les résultats actuellement disponibles dans la littérature, principalement depuis son inscription en 2018 par la AABB (American Association of Blood Banking), ne montrent pas de surmortalité chez les malades traités par du sang total, et pourraient même être en faveur de son utilisation chez les plus graves [13, 14]. Aujourd'hui, l'utilisation du sang total dans la prise en charge des hémorragies massives d'origine traumatique est une réalité militaire pour plusieurs pays, notamment en Afrique subsaharienne mais aussi pour un certain nombre de trauma centers américains [15, 16]. En Europe, plusieurs essais cliniques sont en cours pour déterminer sa place [17]. Données d'autant plus importantes que son bénéfice hors des situations de choc hémorragiques traumatiques n'a pas été démontré et qu'une étude récente rapporte des effets indésirables graves chez le receveur, ce qui souligne l'importance de limiter son indication aux situations validées [18].

D) Les concentrés plaquettaires conservés au froid

Les concentrés plaquettaires conservés au froid constituent un dernier exemple de ce que la connaissance de l'histoire des produits sanguins peut apporter à l'élaboration des futures stratégies transfusion-

nelles. Aujourd'hui, les concentrés plaquettaires sont conservés à 22°C en agitation constante pour une durée allant de 5 à 7 jours, selon qu'ils ont bénéficié d'un procédé d'inactivation des pathogènes ou non. Ces contraintes sont quasi-incompatibles avec une utilisation en contexte opérationnel, encore plus si la zone de guerre est très éloignée du site de préparation du produit. Ce fait doit amener à se poser la question des raisons qui imposent ces contraintes. Il faut revenir à la fin des années 60 pour apporter une réponse à cette question. A l'époque, les plaquettes sont conservées à +4°C afin de limiter le risque d'infection transmis par leur transfusion, les bactéries se développant particulièrement bien à température ambiante dans ce produit sanguin. Néanmoins, l'essor de l'hématologie et des greffes de cellules souches en particulier, est alors à l'origine d'une demande toujours plus importante d'unités plaquettaires. La disponibilité du produit étant limitée, la question de la durée de vie des plaquettes après transfusion devient capitale. En effet, comme aujourd'hui encore, la première des indications de transfusions plaquettaires est la prophylaxie du saignement. Dans ce contexte, leur durée de recirculation après transfusion est le paramètre le plus important. Les études de Murphy ont alors clairement montré que la conservation à +22°C en agitation constante est associée à un doublement de cette durée [19]. Mais les capacités hémostatiques ne sont pas meilleures ! Une démonstration particulièrement parlante a été apportée par Valeri, transfusant des CP « froids » ou « chauds » à des volontaires sous aspirine, mettant en évidence un temps de saignement significativement plus court chez les volontaires transfusés en plaquettes froides [20]. Un éditorial de Kattlove dans le *New England Journal of Medicine* proposera, sans succès, à l'issue de cette période de remise en question, que « les plaquettes froides soient transfusées en situation hémorragique et les chaudes pour la prophylaxie » [21]. « One size does not fit all ! »

Depuis, l'intérêt pour les plaquettes froides a été remis à l'actualité et les armées américaines ont réintroduit ce produit, avec une durée de péremption à 14 jours, apportant de la flexibilité à son utilisation en missions extérieures. Une autorisation d'utilisation exceptionnelle a été accordée par la FDA et un essai clinique est en cours aux USA [22]. En dehors des Etats-Unis, l'utilisation de ces plaquettes est également envisagée, que

ce soit par pour les hémorragies chirurgicales dans les hôpitaux éloignées des sites de préparations ou bien encore pour la gestion des stocks en période de pandémie, à Sars-CoV-2 par exemple, afin d'optimiser les dons rendus plus difficiles [23].

2/ Substituts des produits sanguins : apprendre des erreurs du passé

Si nous venons de montrer qu'il peut être judicieux de regarder en arrière afin d'explorer des idées émanant de travaux plus anciens, il faut également être capable de se souvenir des verrous identifiés, pour ne pas répéter les tentatives infructueuses du passé. Cette méthode peut s'appliquer au domaine de la recherche de substitut aux produits sanguins. Domaine de l'innovation aussi vaste qu'ancien puisque dès le XVII^e siècle, des potions à base de lait ou de bière ont été imaginées pour remplacer le sang dont les premières transfusions infructueuses avaient souligné les difficultés d'utilisation. En effet, si la perspective d'utilisation de substituts de l'hémoglobine semble prometteuse de prime abord, plusieurs études ont cependant montré leur application difficile en transfusion d'urgence, d'autant plus dans le cadre militaire. Parmi toutes les pistes explorées, rappelons les expériences des perfluorocarbones et celle des substituts de l'hémoglobine, qui présentent, malgré tout, aujourd'hui encore des pistes non dépourvues d'intérêt.

A) Les perfluorocarbones

Les perfluorocarbones (PFC) sont des composés halogénés gazeux de la famille des fluorocarbures. Ils ont la particularité de dissoudre de grandes quantités de gaz comme l'O₂ ou le CO₂, et ce jusqu'aux deux tiers de leur volume. Transportant l'oxygène dans l'émulsion qu'ils forment, ils permettent d'oxygéner les tissus, limitant les dommages tissulaires et les dysfonctions d'organes liés à l'hypoxie [24]. Les PFC étant bien plus polarisés que l'eau ou bien encore que les molécules d'hémoglobine, ils fixent mieux les molécules d'oxygène (le coefficient de fixation à l'oxygène étant proportionnel à la proportion d'oxygène apportée). De plus, si le fonctionnement de l'hémoglobine est très sensible aux modifications extérieures (pH, température, ...), ces derniers paramètres n'ont que très peu d'effet sur les PFC, ce qui pourrait en faire un atout redoutable, notamment en milieu hostile. Actuellement utilisés en ophtalmo-

logie comme remplaçant temporaire de l'humeur vitrée dans les chirurgies de détachement rétinien, leurs applications tendent à se diversifier avec une utilisation potentielle comme substituts de l'hémoglobine. Plusieurs problématiques demeurent. Dans un premier temps, les émulsions des PFC sont non miscible dans le sang et instables car les PFC sont sujets à la coagulation, la maturation d'Ostwald, la flocculation ainsi qu'à la sédimentation, ce qui impose leur transfusion dans une solution émulsifiante. Les PFC nécessitent également une pression partielle en oxygène la plus haute possible afin de pouvoir fixer les molécules d'O₂, ce qui n'est pas le cas des molécules d'hémoglobine. Ces composés posent également un problème assez récurrent puisque malgré leur capacité à transporter l'oxygène, ils provoquent une obligatoire hémodilution [25]. De plus, même si les effets secondaires des PFC lors des chirurgies rétiniennes ont été de multiples fois démontrées, ces derniers sont beaucoup plus controversés dès qu'il s'agit de les utiliser en tant que substituts sanguins. Les effets sont mal définis dans la littérature actuelle mais ces derniers sont des perturbateurs endocriniens et ont un retentissement néfaste sur le système nerveux, des cas de comas ont notamment été décrits [26].

Quelques produits ont déjà été largement étudiés depuis les années 1980. Le Fluosol-DA-20[®] (Fluosol, Alpha Therapeutics, Los Angeles, CA, USA), a été le premier et le seul substitut sanguin transportant de l'oxygène à avoir reçu l'approbation de la FDA en 1989, avant d'être retiré du marché en 1994, en raison des contraintes d'utilisation et des effets secondaires notables. Oxygent[®] (Alliance Pharmaceutical Corporation, San Diego, CA, USA) a été approuvé pour les essais de phase II en Europe et aux Etats-Unis [27]. D'abord prometteur pour réduire le besoin de don de sang au cours des chirurgies à haut risque hémorragique, les essais de phase III ont été arrêtés dans la mesure où les patients recevant Oxygent[®] présentaient un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral par rapport aux témoins recevant du sang de donneur. Perftec[®], une émulsion de PFC approuvée pour un usage humain en Russie depuis 1996, et depuis 2005 au Mexique comme substitut sanguin ou encore Oxycyte[®] (Synthetic Blood International, Costa Mesa, CA, USA) ont montré des capacités de transport d'oxygène supérieure à celle de l'hémoglobine et font l'objet d'essais dans plusieurs

pays dans la prise en charge des lésions cérébrales traumatiques, des crises drépanocytaires ainsi que des infarctus (voir les études sur le site <https://clinicaltrials.gov>). Des études menées sur l'animal suggèrent que le PFC maintiendrait un métabolisme aérobique plus efficace qu'une solution saline dans le cadre des infarctus cérébraux, suggestion appuyée par images IRM montrant une diminution de la zone ombre ainsi qu'une diminution de la zone de lésion [28].

De nombreux autres produits ont été étudiés ou sont en cours d'essai. Ils conservent néanmoins des contraintes communes : des doses cumulées limitées, la nécessité de recourir à des solutions émulsifiantes à l'origine de contraintes d'utilisation (il faut réaliser cette émulsification extemporanément) et d'une hémodilution importante, et le recours à de hautes concentrations d'oxygène, ce qui limite aussi les situations au cours desquelles les PFC peuvent être utilisés. La levée de ces verrous est un préalable indispensable avant d'envisager leur utilisation en situation de guerre où leur place pourrait se situer comme celle d'une thérapeutique de « bridge » en attendant un produit sanguin ou pour les économiser grâce à leurs capacités de limiter les dommages tissulaires au cours des situations hypoxiques courtes et réversibles.

B) Les substituts de l'hémoglobine : Hemoglobin-Based Oxygen Carriers (HBOC)

La volonté de trouver un substitut à l'hémoglobine remonte à presque un siècle, avec le Dr. Amberson qui, en 1933, objective que l'hémoglobine bovine est capable de transporter l'oxygène dans des modèles animaux [29]. Le rêve serait de pouvoir créer une molécule agissant comme l'hémoglobine sans les problèmes immunologiques ou d'infections est un enjeu de santé et industriel majeur. Les HBOC incarnent cet espoir. Une molécule d'hémoglobine d'origine variée, souvent animale (bovine), couplée/modifiée avec une autre molécule permettant d'utiliser ces molécules d'hémoglobine hors de la cellule du globule rouge afin de faciliter le transport d'oxygène. Ces molécules transporteuses sont nombreuses, des plus simples aux structures les plus complexes : polymérisation avec du glutaraldehyde, « cross-linking », conjugaison à une enzyme antioxydante, ou encore encapsulation mimant les membranes naturelles et permettant une meilleure acceptation par le corps [30].

Plusieurs HBOC ont été mis au point, évalués dans le cadre d'essais cliniques et parfois commercialisés. On peut citer HemAssist® (Baxter Healthcare, Boulder, CO, USA) développé 1949 à 1999, Optro® (Somatogen Inc. in San Diego, CA, USA - Eli Lilly Indianapolis, IN, USA) également arrêté en 1999, Hemolink® (Hemosol, Inc., Toronto, Canada) et Polyheme® (Northfield Laboratories, Chicago, IL, USA) tous deux retirés en 2009. Les causes de ses échecs sont variées mais l'exemple de PolyHeme® (Northfield Laboratories, Chicago, IL, USA) illustre bien les difficultés auxquelles ces substituts ont eu à faire face. Plusieurs études ont été menées pour tester son intérêt dans la prise en charge des hémorragies, deux ont été stoppées pour cause de réactions allergiques excessives mettant en jeu le pronostic vital et les autres l'ont comparées à des concentrés de globules rouges, mettant en évidence un effet sur la mortalité mais en association avec des effets secondaires qui l'ont condamné. Une méta-analyse des essais testant les HBOC parue en 2008 mettra un frein durable à leur évaluation en démontrant leur infériorité sur la survie de ces malades hémorragiques [31]. Il faut ici souligner, que dans une perspective de blessé de guerre, le meilleur comparatif n'est sûrement pas un produit sanguin, puisque les HBOC serviraient d'alternative en leur absence. C'est donc bien la tolérance qui doit être améliorée. Celle-ci a été depuis évaluée assez largement par Hemopure® (HbO2 Therapeutics LLC, Waltham, MA, USA) et a conduit à son utilisation en Afrique du Sud et dans le cas des refus de transfusion aux USA, avec une excellente tolérance à de grande quantité d'unités transfusées [32].

Ainsi, les HBOC présentent de nombreux avantages potentiels : facilement disponibles et non affectés par les conditions de stockage, ils pourraient donc être utilisés en situations d'urgence afin de pallier l'hypoxie tissulaire le temps que les globules rouges se régénèrent ou bien qu'une réelle transfusion puisse être réalisée. Cependant, les molécules d'hémoglobine seules présentent une certaine toxicité sur le long terme qui compromet leur utilisation. De plus, nous avons pu voir que la plupart des HBOC avaient été comparés en termes d'efficacité à la transfusion de globules rouges. La base de notre étude étant une pénurie potentielle de PSL à venir lors d'un combat de haute intensité. Il faudrait alors comparer l'utilisation des HBOC non plus à des transfusions de PSL mais à ce qu'il serait en-

core disponible sur le terrain. Ces nouvelles perspectives, qui peuvent sembler prometteuses, ne sont donc pas adaptées au contexte dans lequel nous travaillons, mais peuvent cependant se retrouver au cœur d'une prise en charge moins urgente sur le territoire métropolitain lorsque l'utilisation de PSL est impossible.

3/ Perspectives organisationnelles : des organismes de réanimation et de transfusion à l'élément mobile de transfusion des armées

Si le combat de haute intensité venait à nous faire repenser les paradigmes de prise en charge de nos blessés et donc la chaîne de transfusion, deux éléments seraient alors impératifs à prendre en compte dans le calcul des volumes à mettre à disposition. Deux éléments sont primordiaux : le nombre de blessés, notamment la cinétique de ceux à prendre en charge en choc hémorragique, et leur délai d'évacuation afin de prendre en compte la transfusion initiale mais aussi, éventuellement, au cours de la première semaine.

A) Quantité de PSL par individu

La détermination des volumes de produits sanguins à transfuser par blessé en situation de haute intensité est une donnée fondamentale. Les données du SSA au cours des opérations en territoire sahélo-saharien ont montré qu'en moyenne, un blessé hémorragique nécessite 3 CGR, 4 PFC, 1.8g de fibrinogène et une unité de sang total frais collecté sur place, au cours de sa prise en charge intra-théâtre [33]. En étendant la durée prise en compte à la première semaine, on constate que cette quantité augmente, pour atteindre, parmi ces blessés hémorragiques, une médiane de 27 produits sanguins sur la première semaine (interquartile : 12 – 65), dont 17 au cours des 2 premiers jours (interquartile : 10 – 28), correspondant, en médiane, à 8 CGR – 7 Plasmas – 3 sang total, sur les 2 premiers jours [34]. Ces données sont en cohérence avec les données rapportées au cours des guerres de Corée, du Vietnam, d'Afghanistan ou lors des attaques terroristes, même si la plupart de celles-ci se concentrent sur les 24 premières heures [35].

B) Nombre d'individus à prendre en charge

Il paraît nécessaire de souligner que malgré une estimation théorique fine des quantités de PSL utilisées jusqu'à présent, la mo-

délivrance des besoins sur le long terme est, elle, plus délicate. L'élément à déterminer est le nombre de blessés hémorragiques par unité de temps. Ce nombre de blessés dépend du nombre de militaires déployés et de l'intensité des combats. Cette intensité va alors déterminer la proportion attendue de blessés dont ceux en choc hémorragiques. En haute intensité, si on prend comme hypothèse de travail un nombre de 100 blessés par jour, on peut estimer entre 15 et 20 le nombre de blessés en choc hémorragique et ainsi déterminer la quantité et la qualité des produits sanguins à mettre à disposition. Ce calcul, à faire pour tous les niveaux d'intensité, devra ensuite être adapté aux temps de déploiement et à leur durée ! Il est également nécessaire de prendre en compte les autres composantes de la chaîne de prise en charge des blessés : l'objectif de tout soutien est bien évidemment de dimensionner sa capacité aux besoins, mais le scénario d'un conflit au cours duquel les capacités du SSA sont dépassées et se retrouvent inférieures au nombre de blessés ne peut pas être écarté. Ainsi, les capacités maximales de prise en charge sont déterminées par l'élément le plus faible de la chaîne de prise en charge : c'est alors le nombre de blessés pris en charge qui doit constituer la donnée dimensionnante du soutien transfusionnel, et non le nombre de blessés total. Ainsi, un travail de modélisation devient nécessaire pour déterminer les besoins nécessaires en temps réel sur un théâtre d'opération. Ceci implique deux composantes : tout d'abord, une collaboration étroite entre les services de santé et les acteurs militaires présents sur le terrain mais également une flexibilité de l'offre de soin proposée par le SSA. Cela commence déjà à être le cas, notamment avec le développement de l'ARCS (Antenne de réanimation et de chirurgie de sauvetage), l'idée est alors d'« amener le CTSa à l'avant ». Cette idée avait déjà été évoquée par Jean Julliard en Afrique du Nord, ainsi que par les Américains au Vietnam, qui, ne pouvant plus se reposer sur une chaîne logistique aérienne, souhaitaient pouvoir collecter, préparer, contrôler, stocker et délivrer les produits sanguins nécessaires. Une des perspectives alors envisageables serait un élément mobile de transfusion : ce projet est en cours de réalisation par certaines forces armées. Ainsi, même si les défis à relever semblent colossaux, les alliances politico-militaires peuvent permettre d'unir les moyens ainsi que les expériences et procédures de chacun afin de pouvoir assurer un

soutien adapté aux besoins grandissant, tout en respectant les principes fondamentaux de la sécurité transfusionnelle. De tels modules doivent être développés en collaboration avec les autres nations disposant de centres de transfusion. Cependant, le cahier des charges est exigeant puisque ce dernier doit être facilement déployable, doit pouvoir couvrir les besoins des blessés en opération tout en assurant la sécurité transfusionnelle de ces derniers. Effectivement, nous savons bien que la prise en charge dans l'urgence, d'autant plus dans un environnement hostile, expose à une adaptation des protocoles en place en fonction des possibilités offertes par le terrain. Les protocoles établis doivent donc être d'une rigueur exemplaire afin de réduire au maximum les risques d'accident transfusionnel par la suite.

Conclusion

La médecine transfusionnelle est une discipline complète qui ne peut se résumer à la préparation des produits ou au raisonnement biologique pur. La connaissance transfusionnelle actuelle est le fruit de longs siècles de recherche et d'essais, ayant permis d'accumuler une grande quantité de données. Elle permet une prise en charge efficace d'un blessé guerre en choc hémorragique par l'organisation d'un soutien transfusionnel. Cependant, les modalités des conflits à venir nous impose de repenser ses modalités de mise en œuvre. Les données historiques concernant les besoins transfusionnels au cours des conflits de haute intensité, les solutions alternatives et innovantes sont nombreuses, il est plus que jamais nécessaire de s'y replonger afin de pouvoir innover sans dépenser les ressources disponibles en retombant dans les erreurs du passé : "I never lose. I either win or learn" (Nelson Mandela).

Références

1. v Mühlendahl KE. [William Harvey, discoverer of the blood circulation]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 2007;132:1232-4.
2. Chin-Yee BH, Chin-Yee IH. Blood Transfusion and the Body in Early Modern France. *Can Bull Med Hist Bull Can Hist Med*. 2016;33:82-102.
3. OTTENBERG R, KALISKI DJ. ACCIDENTS IN TRANSFUSION: THEIR PREVENTION BY PRELIMINARY BLOOD EXAMINATION: BASED ON AN EXPERIENCE OF ONE HUNDRED TWENTY-EIGHT TRANSFUSIONS. *J Am Med Assoc*. 1913;61:2138-40.
4. Strumia MM, McGRAW JJ. FROZEN AND DRIED PLASMA FOR CIVIL AND MILITARY USE. *J Am Med Assoc*. 1941;116:2378-82.

5. Martinaud C, Civadier C, Ausset S, Verret C, Deshayes A-V, Sailliol A. In vitro hemostatic properties of French lyophilized plasma. *Anesthesiology*. 2012;117:339-46.
6. SFAR. Indications de transfusion de plasmas lyophilisés (PLYO) Chez un patient en choc hémorragique Ou a risque de transfusion massive en milieu civil (adulte, enfant et nouveau-né). Available from <https://sfar.org/download/indications-de-transfusion-de-plasmas-lyophilises-plyo-chez-un-patient-en-choc-hemorragique-ou-a-risque-de-transfusion-massive-en-milieu-civil-adulte-enfant-et-nouveau-ne/>.
7. Fitzpatrick GM, Cliff R, Tandon N. Thrombosomes: a platelet-derived hemostatic agent for control of noncompressible hemorrhage: Lyophilized PDHA for Hemorrhage Control. *Transfusion (Paris)*. 2013;53:1005-1065.
8. Valade G, Libert N, Martinaud C, Vicaud E, Banzet S, Peltier J. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in the Prevention of Organ Injuries Induced by Traumatic Hemorrhagic Shock. *Front Immunol*. 2021;12:749659.
9. Cap AP, Beckett A, Benov A, Borgman M, Chen J, Corley JB, et al. Whole Blood Transfusion. *Mil Med*. 2018;183 suppl_2:44-51.
10. McRae HL, Kara F, Milito C, Cahill C, Blumberg N, Refaai MA. Whole blood haemostatic function throughout a 28-day cold storage period: an in vitro study. *Vox Sang*. 2021;116:190-6.
11. Marin M, Peltier S, Hadjou Y, Georgeault S, Dussiot M, Roussel C, et al. Storage-Induced Micro-Erythrocytes Can Be Quantified and Sorted by Flow Cytometry. *Front Physiol*. 2022;13:838138.
12. Ausset A. Prehospital Plasma Transfusion Benefit: A Question of Factors Replenishment, of Glycocalyx Healing, or Both? Or an Even More Complex Issue? *Anesth Analg*. 2022;135:e13.
13. Yazer MH, Spinella PC. The use of low-titer group O whole blood for the resuscitation of civilian trauma patients in 2018. *Transfusion (Paris)*. 2018;58:2744-6.
14. Gallaher JR, Dixon A, Cockcroft A, Grey M, Dewey E, Goodman A, et al. Large volume transfusion with whole blood is safe compared with component therapy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89:238-45.
15. Yazer MH, Spinella PC. An international survey on the use of low titer group O whole blood for the resuscitation of civilian trauma patients in 2020. *Transfusion (Paris)*. 2020;60 Suppl 3:S176-9.
16. Aloid J, Martinaud C, Pasquier P. First transfusion of cold-stored low-titer group O whole blood in the French armed forces. *Transfusion (Paris)*. 2022;62:1305-9.
17. Martinaud C, Tiberghien P, Bégue S, Sailliol A, Gross S, Pouget T, et al. Rational and design of the T-STORHM Study: A prospective randomized trial comparing fresh whole blood to blood components for acutely bleeding trauma patients. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang*. 2019;26:198-201.
18. Laegreid IJ, Wilson T, Naess KH, Ernstsen SL, Schou V, Arsenovic MG. Whole blood transfusion and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria meet again: Minor incompatibility, major trouble. *Vox Sang*. 2022;117:1323-6.
19. Murphy S, Gardner FH. Effect of storage temperature on maintenance of platelet viability-deleterious effect of refrigerated storage. *N Engl J Med*. 1969;280:1094-8.

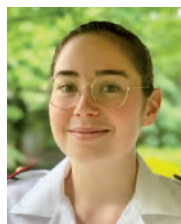
20. Valeri CR. Hemostatic effectiveness of liquid-preserved and previously frozen human platelets. *N Engl J Med.* 1974;290:353–8.
21. Kattlove HE. Platelet Preservation—What Temperature? A Rationale for Strategy. *Transfusion (Paris).* 1974;14:328–30.
22. Zantek ND, Steiner ME, VanBuren JM, Lewis RJ, Berry NS, Viele K, et al. Design and logistical considerations for the randomized adaptive non-inferiority storage-duration-ranging CHILLED Platelet Study. *Clin Trials Lond Engl.* 2023;20:36–46.
23. Warner MA, Kurian EB, Hammel SA, van Buskirk CM, Kor DJ, Stubbs JR. Transition from room temperature to cold-stored platelets for the preservation of blood inventories during the COVID-19 pandemic. *Transfusion (Paris).* 2021;61:72–7.
24. Spahn DR. Blood substitutes. Artificial oxygen carriers: perfluorocarbon emulsions. *Crit Care Lond Engl.* 1999;3:R93–97.
25. Habler OP, Kleen MS, Hutter JW, Podtschaske AH, Tiede M, Kemming GI, et al. Hemodilution and intravenous perflubron emulsion as an alternative to blood transfusion: effects on tissue oxygenation during profound hemodilution in anesthetized dogs. *Transfusion (Paris).* 1998;38:145–55.
26. Cohn CS, Cushing MM. Oxygen therapeutics: perfluorocarbons and blood substitute safety. *Crit Care Clin.* 2009;25:399–414, Table of Contents.
27. Krafft MP, Riess JG. Therapeutic oxygen delivery by perfluorocarbon-based colloids. *Adv Colloid Interface Sci.* 2021;294:102407.
28. Deuchar GA, Brennan D, Holmes WM, Shaw M, Macrae IM, Santosh C. Perfluorocarbon Enhanced Glasgow Oxygen Level Dependent (GOLD) Magnetic Resonance Metabolic Imaging Identifies the Penumbra Following Acute Ischemic Stroke. *Theranostics.* 2018;8:1706–22.
29. Amberson WR, Mulder AG, Steggerda FR, Flexner J, Pankratz DS. MAMMALIAN LIFE WITHOUT RED BLOOD CORPUSCLES. *Science.* 1933;78:106–7.
30. Chen L, Yang Z, Liu H. Hemoglobin-Based Oxygen Carriers: Where Are We Now in 2023? *Med Kaunas Lith.* 2023;59:396.
31. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, Banks SM, Wolfe SM. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;299:2304–12.
32. Cao M, Zhao Y, He H, Yue R, Pan L, Hu H, et al. New Applications of HBOC-201: A 25-Year Review of the Literature. *Front Med.* 2021;8:794561.
33. Travers S, Carfantan C, Luft A, Aigle L, Pasquier P, Martinaud C, et al. Five years of prolonged field care: prehospital challenges during recent French military operations. *Transfusion (Paris).* 2019;59:1459–66.
34. Py N, Pons S, Boye M, Martinez T, Ausset S, Martinaud C, et al. An observational study of the blood use in combat casualties of the French Armed Forces, 2013-2021. *Transfusion (Paris).* 2023;63:69–82.
35. Glasgow SM, Allard S, Doughty H, Spreadborough P, Watkins E. Blood and bombs: the demand and use of blood following the London Bombings of 7 July 2005—a retrospective review. *Transfus Med Oxf Engl.* 2012;22:244–50.

ASPIRANT MÉDECIN Agathe COMIN-GOKALSING



Aspirant Médecin du Service de Santé des Armées, Agathe COMIN-GOKALSING a intégré les Ecoles Militaires de Santé de Lyon Bron en 2017. C'est lors de son cursus d'étudiante en médecine qu'elle découvre la recherche via un master de niveau 1 dans ce domaine, grâce auquel elle a pu effectuer un stage à l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées. Désormais en cinquième année de médecine, au sein de la promotion Médecin Colonel Henri FRUCHAUD ; Agathe COMIN-GOKALSING a souhaité participer à la rédaction de cet article qui s'inscrit dans une certaine continuité.

ASPIRANT MÉDECIN Maya LEMONNIER



Incorporée à l'Ecole de santé des armées en 2018, l'AM LEMONNIER Maya est actuellement en 5ème année de médecine au sein de la promotion Médecin Colonel FRUCHAUD. Se dirigeant tout d'abord vers un cursus de médecine générale, elle réalise les différents stages de son cursus universitaire entre les hôpitaux civils de Lyon et hôpitaux militaires français.

ADDRESS FOR SUBSCRIPTION

SUBSCRIPTIONS 2023

International Review of the
Armed Forces Medical Services

International Committee of Military Medicine Comité
Military Hospital Queen Astrid - BE-1120 Brussels, Belgium
Tel.: +32 2 443 26 45
E-mail: edition@cimm-icmm.org

ADRESSE POUR LES ABONNEMENTS

ABONNEMENTS 2023

Revue Internationale des Services
de Santé des Forces Armées

Comité International de Médecine Militaire
Hôpital Militaire Reine Astrid - BE-1120 Bruxelles (Belgique)
Tel.: +32 2 443 26 45
E-mail: edition@cimm-icmm.org