

2m11.2819.2

Université de Montréal

Efficacité d'un substitut sanguin (Oxyglobin) chez le chien anémique

par

Nancy Kelly

Département de biomédecine vétérinaire

Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maître ès Sciences (M.Sc.)  
en sciences vétérinaires  
option biomédecine

Juillet 2000

© Nancy Kelly, 2000.



5. P. 12. 1985

Université de Montréal

États-Unis d'Amérique (Océan Atlantique) - 1985

par

Nancy Kelly

SF

607

154

2000

N. 008

Même procédé à l'égard des autres espèces  
en vue de l'obtention de plus de  
Mains de données (M.D.)  
en accord avec l'agent  
chargé de l'échantillonnage

Unité 5. 1985

1985 - 1986



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Efficacité d'un substitut sanguin (Oxyglobin) chez le chien anémique

présenté par :

Nancy Kelly

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Président du jury :	Armand V. Tremblay
Directeur :	Laszlo DeRoth
Codirectrice :	Martine Boulianne
Membre du jury :	Rocky DiFruscia

Mémoire accepté le : 17 JUL 2000

## SOMMAIRE

L'Oxyglobin (Biopure Corporation) est une solution d'hémoglobine bovine ultrapurifiée commercialisée aux États-Unis depuis janvier 1998 pour le traitement des anémies chez le chien. La posologie recommandée par la compagnie Biopure est de 30 ml/kg quel que soit le seuil d'hémoglobine utilisé pour débiter une transfusion. Cette posologie a été déterminée en laboratoire chez des chiens sévèrement anémiques (seuil de transfusion en hémoglobine de 30 g/L). Le premier objectif de notre étude était d'évaluer, chez le chien modérément anémique (seuil de transfusion en hémoglobine de 50 g/L), la posologie nécessaire pour atteindre la limite inférieure de la tolérance à l'anémie, soit de 70 g/L. Le deuxième objectif consistait à étudier la réponse érythropoïétique après administration de la solution Oxyglobin. Le but ultime de ce travail était de déterminer l'immunotolérance du produit après son administration répétitive sur une période de 50 semaines.

Un nombre total de 26 chiens mâles de race Beagle ont été utilisés. Les chiens étaient splénectomisés au moins une semaine avant le début de l'étude. Dans tous les groupes expérimentaux, l'anémie était induite par hémodilution jusqu'à ce que la concentration de l'hémoglobine atteigne un seuil de 50 g/L. Après l'induction de l'anémie, 18 chiens, répartis en 3 groupes de 6 chiens, ont reçu la solution Oxyglobin à des volumes de 7, 10 ou 15 ml/kg. Quatre (4) chiens ont reçu du sang entier à un volume de 10 ml/kg et un dernier groupe de 4 chiens n'a reçu aucun traitement.

En ce qui concerne la posologie minimale efficace, le volume de 15 ml/kg d'Oxyglobin a été le seul volume administré pouvant entraîner une augmentation de la concentration en hémoglobine à des valeurs supérieures à 70 g/L, jusqu'à 12 heures après le traitement. Il faut noter qu'à cette posologie, les valeurs du contenu artériel en oxygène étaient comparables ou même plus élevées que celles du sang entier, et ce, jusqu'à 24 heures après le traitement. L'administration de l'Oxyglobin ne compromet pas la libération de l'érythropoïétine, ni la production de réticulocytes suite à l'induction de l'anémie. L'administration répétitive de la solution Oxyglobin engendre une production cumulative d'IgG anti-hémoglobine bovine reliée au nombre d'administration chez la plupart des chiens traités. Aucun effet pathogène rénal ou hépatique n'a été observé. De plus, aucun dépôt d'IgM, IgA, IgM ou de C3 n'a été identifié lors de l'évaluation histochimique du foie ou des reins. Finalement, la présence d'IgG anti-hémoglobine bovine dans le sérum n'interfère pas avec la capacité de liaison de l'hémoglobine bovine même en présence des concentrations d'IgG très élevées. En outre, l'absence de réaction systémique attribuable à des administrations répétitives de la solution Oxyglobin fut une observation importante. Il a été conclu que la posologie de 15 ml/kg de la solution Oxyglobin est adéquate pour le traitement de l'anémie modérée. De plus, l'administration répétitive de la solution Oxyglobin peut être préconisée puisqu'elle ne produit pas de changement physiologique ou de réaction systémique reliée à la production d'anticorps anti-hémoglobine bovine.

## TABLES DES MATIÈRES

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>IV</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>IX</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>XI</b>
<b>LISTE DES APPENDICES</b> .....	<b>XII</b>
<b>LISTE DES SYMBOLES ET ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>XIII</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>XV</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>REVUE DE LA LITTÉRATURE</b> .....	<b>4</b>
<b>Structure de l'hémoglobine et mécanismes de transport de l'oxygène</b> .....	<b>4</b>
<b>L'anémie</b> .....	<b>10</b>
Définition .....	10
Réactions physiologiques à l'anémie .....	11
Seuil transfusionnel.....	12
Groupes sanguins chez le chien .....	13
<b>Transfusions et substituts sanguins</b> .....	<b>18</b>
Historique .....	18
Solutions fluorocarbonées.....	19
Solutions d'hémoglobine .....	20
<b>Solution d'hémoglobine bovine polymérisée ultrapurifiée ou Oxyglobin</b> ....	<b>23</b>
Caractéristiques .....	23
Présentation et conditionnement.....	24
Propriétés thérapeutiques .....	26
Établissement de la posologie par le fabricant.....	26
Pharmacocinétique et métabolisme .....	30
Contre-indications .....	30
Toxicité.....	31
Effets biochimiques et hématologiques.....	32
Effets sur l'érythropoïèse .....	33
Réponse immunologique .....	33

<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>36</b>
<b>Animaux.....</b>	<b>36</b>
Acquisition et sélection des animaux .....	36
Conditionnement et hébergement des animaux.....	36
Nourriture et eau .....	37
<b>Planification pré- et post-opératoire et préparation des animaux .....</b>	<b>38</b>
Préparation pré-opératoire .....	38
Procédures opératoires .....	40
Procédures post-opératoires .....	40
Préparation des animaux pour expérimentation.....	41
<b>Hémodilution normovolémique et induction de l'anémie.....</b>	<b>42</b>
<b>Répartition des groupes et détermination de la posologie minimale efficace .....</b>	<b>43</b>
<b>Détermination de la réponse érythropoïétique.....</b>	<b>46</b>
<b>Détermination de la réponse immunologique .....</b>	<b>48</b>
Mesures des anticorps anti-hémoglobine bovine .....	48
Examen histopathologique et détermination des immunoglobulines dans les organes cibles (foie, rein).....	49
Etude d'interférence fonctionnelle .....	50
<b>Analyses statistiques .....</b>	<b>51</b>
<b>Effets reliés à l'induction de l'anémie .....</b>	<b>53</b>
<b>Effets reliés aux traitements .....</b>	<b>55</b>
Hémoglobine plasmatique .....	55
Hémoglobine totale .....	57
Variables cardiovasculaires .....	60
<b>Détermination de la réponse érythropoïétique.....</b>	<b>72</b>
Érythropoïétine.....	72
Réticulocytes.....	72
<b>Détermination de la réponse immunologique .....</b>	<b>75</b>
Examen clinique.....	75
Mesures des anticorps anti-hémoglobine bovine .....	75
Histopathologie .....	76
Immunohistopathologie .....	78
Etude d'interférence fonctionnelle .....	78
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>80</b>

CONCLUSION.....	88
BIBLIOGRAPHIE.....	90
APPENDICES.....	XVIII

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Valeurs moyennes et écart-types des variables reliées à l'induction de l'anémie (n=26).....	54
Tableau II. Valeurs moyennes et écart-types de l'hémoglobine plasmatique avant et après traitement.....	56
Tableau III. Valeurs moyennes et écart-types de l'hémoglobine totale, avant et après traitement.....	59
Tableau IV. Valeurs moyennes et écart-types du contenu en oxygène du sang artériel ( $CaO_2$ ) et du sang veineux mêlé ( $CvO_2$ ), avant et après traitement.....	62
Tableau V. Valeurs moyennes et écart-types de la différence artério-veineuse en oxygène, avant et après traitement.....	64
Tableau VI. Valeurs moyennes et écart-types du débit cardiaque (CO), avant et après traitement.....	66
Tableau VII. Valeurs moyennes et écart-types du transport systémique d'oxygène ( $DO_2$ ), avant et après traitement.....	67
Tableau VIII. Valeurs moyennes et écart-types des de la consommation tissulaire d'oxygène ( $VO_2$ ), avant et après traitement.....	71
Tableau IX. Valeurs moyennes et écart-types de l'extraction tissulaire d'oxygène ( $O_2E$ ), avant et après traitement.....	72

Tableau X. Valeurs moyennes et écart-types de l'érythropoïétine avant et après traitement.....	74
---	----

Tableau XI. Valeurs moyennes des réticulocytes ( $\times 10^9/L$ ), avant et après traitement.....	75
---	----

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation de l'hémoglobine avec ses quatre chaînes polypeptidiques .....	5
Figure 2. Courbe de dissociation de l'hémoglobine .....	6
Figure 3. Déplacement de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la gauche ou vers la droite.....	8
Figure 5. Courbe de dissociation de l'oxygène de l'hémoglobine et de la solution Oxyglobin.....	25
Figure 6. Comparaison des taux de réponses entre le traitements (Oxyglobin) et les valeurs de contrôle chez 64 chiens anémiques.....	29
Figure 7. Détermination des immunoglobulines anti-hémoglobine bovine .....	77
Figure 8. Effets des protéines sériques et des IgG anti-hémoglobine bovine sur la $P_{50}$ en présence de concentrations variables de la solution Oxyglobin .....	79
Figure 9. Variation de l'hémoglobine totale sur une période de 24 après traitement.....	lxvi
Figure 10. Contenu en oxygène du sang artériel et hémoglobine totale , après administration de la solution Oxyglobin (15 ml/kg).....	lxvii
Figure 11. Contenu en oxygène du sang artériel et hémoglobine totale, après administration du sang total (10 ml/kg).....	lxviii

## LISTE DES APPENDICES

Appendice 1 : Hémoglobine plasmatique.....	xix
Appendice 2: Hémoglobine totale. ....	xxiv
Appendice 3: Gaz Sanguins.....	xxix
Appendice 4: Érythropoïétine.....	xlvi
Appendice 5: Hématologie. ....	xlix
Appendice 6: Morphologie cellulaire. ....	lv
Appendice 7:Cédule et lots utilisés de la solution Oxyglobin .....	lx
Appendice 8: Détermination des anticorps anti-hémoglobine bovine.....	lxii
Appendice 9: Méthodes de calculs, symboles, unités et valeurs de référence .....	lxiv

## LISTE DES SYMBOLES ET ABRÉVIATIONS

ANISO:	anisocytose
AV diff:	différence artério-veineuse
BE:	excès de base dans le sang
CaO <sub>2</sub> :	contenu en oxygène du sang artériel
CGMH:	concentration globulaire moyenne en hémoglobine
CO:	débit cardiaque
CO <sub>2</sub> :	gaz carbonique
CvO <sub>2</sub> :	contenu en oxygène du sang veineux mêlé
DO <sub>2</sub> :	transport systémique d'oxygène
EPO :	érythropoïétine
GR:	globule rouge
HCT:	hématocrite
HGB:	hémoglobine
HGM:	hémoglobine globulaire moyen
HJB:	corps de Howell-Jolly
HYPO:	hypochromasie
LAR:	plaquette géante
MACRO:	macrocytose
MICRO:	microcytose
NRBC:	globules rouges nucléés
O <sub>2</sub> :	oxygène
O <sub>2</sub> E:	extraction tissulaire d'oxygène

pH:	concentration en ion hydrogène
pCO <sub>2</sub> :	pression partielle de gaz carbonique dans le sang
pO <sub>2</sub> :	pression d'oxygène dans le sang
PRBC :	sang entier
PLT:	plaquette
PVC:	pression veineuse centrale
RETIC:	réticulocytes
SaO <sub>2</sub> :	saturation de l'hémoglobine dans le sang artériel
SvO <sub>2</sub> :	saturation de l'hémoglobine dans le sang veineux mêlé
TARGET:	cellule cible
tHb:	hémoglobine totale
TOX:	granulation toxique
VGM:	volume globulaire moyen
VO <sub>2</sub> :	consommation tissulaire d'oxygène
2, 3-DPG :	2,3 diphosphoglycérate

## REMERCIEMENTS

Je voudrais adresser mes remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui ont collaboré à la réalisation de ce travail.

Au Docteur Laszlo DeRoth<sup>\*</sup>, mon directeur scientifique, qui a su m'appuyer et me guider dans mon travail de recherche. Ses conseils judicieux, ses qualités humaines, et sa patience ont été grandement appréciés.

Au Docteure Martine Boulianne<sup>\*</sup>, ma codirectrice scientifique, pour m'avoir mis le pied dans l'étrier et m'encourager à franchir les différents obstacles. Son dévouement et sa grande amitié ont été pour moi un grand réconfort.

Au Docteure Virginia Rentko<sup>\*\*</sup> pour sa collaboration essentielle, ses conseils judicieux et son amitié.

Au Docteur Robert G Hamilton<sup>\*\*\*</sup> pour sa contribution essentielle à la détermination de la réponse immunologique.

Au Docteur Urs Giger<sup>\*\*\*\*</sup> pour sa collaboration dans l'analyse de l'érythropoïétine.

<sup>\*</sup>Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Montréal

<sup>\*\*</sup>Biopure Corporation

<sup>\*\*\*</sup>Reference Laboratory for Dermatology, Allergy and Clinical Immunology, Johns Hopkins University School of Medicine,

<sup>\*\*\*\*</sup>Veterinary Hospital of the University of Pennsylvania

À Monsieur Donald Gendron\* qui a participé activement à la réalisation du protocole expérimental. Son aide précieuse a été grandement appréciée.

À Madame Ginette Bain\* qui a rendu possible la réalisation de ce projet de recherche.

Au Docteure Chantal Besner\* pour son aide précieuse et son assistance pendant les anesthésies et les soins post-opératoires.

Au Docteure Karen Y. Cimon\* pour sa collaboration au projet.

À Madame Nicole Day\* pour sa patience et sa collaboration à la finalisation de ce mémoire.

\*Les Laboratoires ITR Canada Inc.

À Bernard.

Mon capitaine.

## INTRODUCTION

L'anémie se définit comme une diminution de la concentration d'hémoglobine en deçà des valeurs normales qui se situent entre 130 et 170 g/L chez le chien (valeur de référence des Laboratoires ITR Canada Inc). Un traitement de soutien, c'est-à-dire le repos en cage, l'administration d'oxygène, et le rétablissement du volume intravasculaire, est initié lorsque l'hémoglobine est sous le seuil de 100 g/L. En l'absence de signes cliniques associés à une perte aiguë de sang, les chiens sont transfusés à une valeur d'hémoglobine variant entre 30 à 50 g/L. L'Humain a des valeurs normales d'hémoglobine comparables à celles du chien. Cependant, le seuil de transfusion est plus élevé, soit 70 g/L (Goodnough, 1999). Chez le chien, l'approche consiste donc à attendre que l'anémie provoque l'apparition de signes cliniques avant de procéder à une transfusion. Ce comportement s'explique par le nombre limité de centres pouvant fournir du sang ou des dérivés sanguins, aussi au coût élevé d'entretien des donneurs de sang sur place et à la courte durée de conservation des produits sanguins entiers ou frais soit un maximum de quatre semaines. De plus, il est encore pratique courante, lors d'une urgence, de procéder à une transfusion sans tenir compte de la compatibilité ou du groupe sanguin entre donneur et receveur. Une transfusion sanguine dans ces conditions n'est pas sans danger et peut entraîner une aggravation de l'état de l'animal. Face à ces problèmes, la compagnie Biopure Corporation a mis sur le marché en janvier 1998, un substitut du sang à base d'hémoglobine bovine (Oxyglobin). Ce produit est capable de transporter et d'échanger l'oxygène et le gaz carbonique mais aussi de maintenir la volémie. L'Oxyglobin ne requiert aucun test de compatibilité avant de

procéder à une transfusion et le temps de stockage est de deux ans à température ambiante. La posologie recommandée est un volume unique de 30 ml d'Oxyglobin par kilogramme de poids, ce qui permet un apport en hémoglobine dans le plasma de 40 g/L. La demi-vie est de 30 à 40 heures. Cette posologie a été déterminée par le fabricant chez le chien sévèrement anémique. En effet, un seuil de transfusion de 30 g/L d'hémoglobine a été utilisé lors des essais en laboratoire pour déterminer la posologie efficace. Ce seuil de transfusion représente une situation extrême.

Le premier objectif de notre étude était d'évaluer, chez le chien modérément anémique (seuil de transfusion de 50 g/L), la posologie nécessaire pour atteindre la limite inférieure de la tolérance à l'anémie, soit de 70 g/L. Cet aspect est très important puisqu'une posologie unique de 30 ml /kg n'est peut-être pas appropriée si le seuil de transfusion pour l'hémoglobine est > 30 g/L. En effet, un animal modérément anémique (hémoglobine de 50 g/L) pourrait nécessiter un volume d'administration moins élevé que celui recommandé par le fabricant ce qui éviterait un risque de surcharge circulatoire.

Le deuxième objectif consistait à étudier la réponse érythropoïétique après administration de la solution Oxyglobin et de la comparer à celle obtenue chez des sujets ayant reçus du sang entier ou aucun traitement. Cette question a été évaluée chez l'homme lors d'une étude contrôlée. Il a été démontré qu'une administration d'hémoglobine bovine stimulait l'érythropoïèse chez des sujets ayant subi une hémodilution intentionnelle de 15%. D'un autre côté, la sécrétion d'érythropoïétine étant stimulée par l'hypoxie tissulaire, sa production pourrait être bloquée par un apport systémique d'oxygène lié à l'hémoglobine bovine. Il nous apparaissait donc important de vérifier ces hypothèses chez le chien.

Le but ultime de ce travail était de déterminer l'immunotolérance du produit, en association avec des administrations répétitives sur une période d'une année. En effet, l'hémoglobine bovine étant une protéine d'origine étrangère, l'administration répétitive pourrait susciter une réponse immunologique. Cette question n'a pas été étudiée à fond par le manufacturier. Par conséquent, l'étiquetage n'autorise pas l'administration répétitive du produit.

## REVUE DE LA LITTERATURE

À des fins de compréhension du présent projet de recherche, une revue de la structure de l'hémoglobine, des mécanismes de transport de l'oxygène et des réactions physiologiques à l'anémie est essentielle avant d'aborder le mode de fonctionnement des substituts sanguins.

### STRUCTURE DE L'HÉMOGLOBINE ET MÉCANISMES DE TRANSPORT DE L'OXYGÈNE

L'hémoglobine est une protéine d'un poids moléculaire de 64 000 daltons. Elle est constituée d'une globine et d'un groupement prosthétique, l'hème. La globine comprend deux paires de chaînes polypeptidiques  $\alpha$  et  $\beta$  combinées chacune à une molécule d'hème (Figure 1).

La propriété la plus caractéristique de l'hémoglobine est sa capacité de se combiner à l'oxygène pour former l'oxyhémoglobine (Harper et coll, 1982). Cette capacité varie avec des changements de conformations de l'hémoglobine qui lui permettent soit de lier ou de libérer l'oxygène dans la circulation pulmonaire ou dans les tissus. L'efficacité de liaison de l'hémoglobine à l'oxygène augmente à des pressions croissantes d'oxygène. Cette liaison est inversée simplement par exposition de l'oxyhémoglobine à des pressions décroissantes d'oxygène selon une courbe sigmoïde (Figure 2).

Figure 1 : Représentation de l'hémoglobine avec ses quatre chaînes polypeptidiques. Les groupements hémiques sont représentés par des disques noirs. (D'après Harper et coll.)

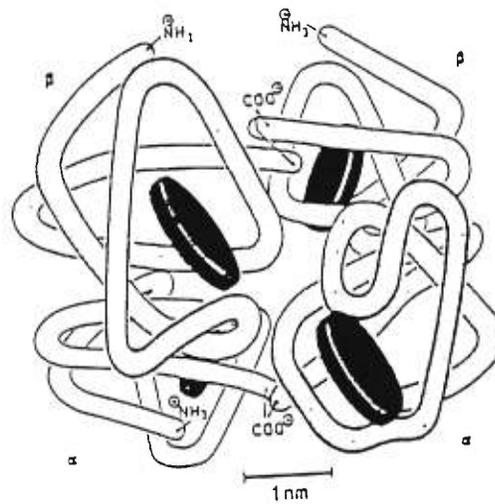
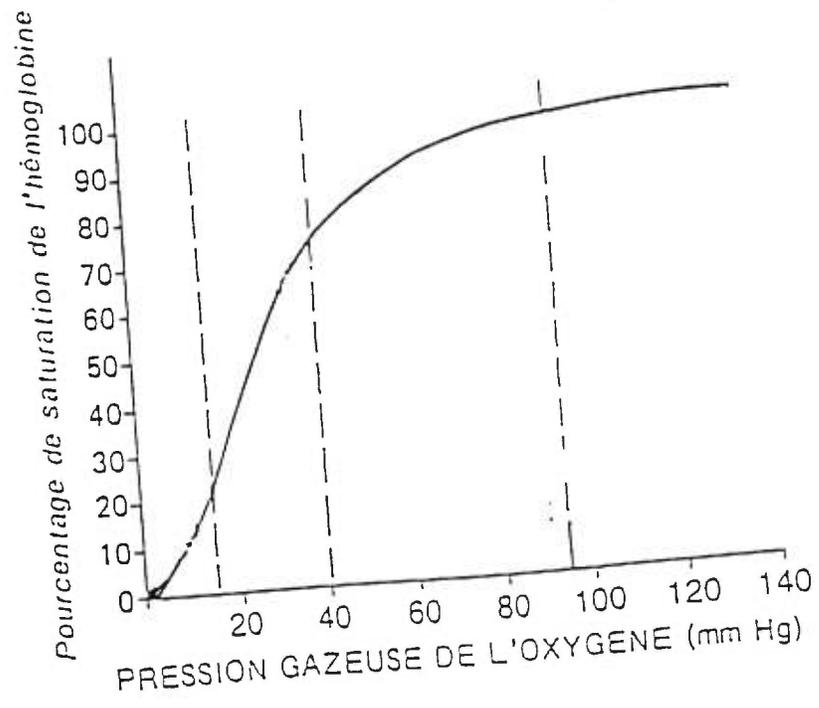


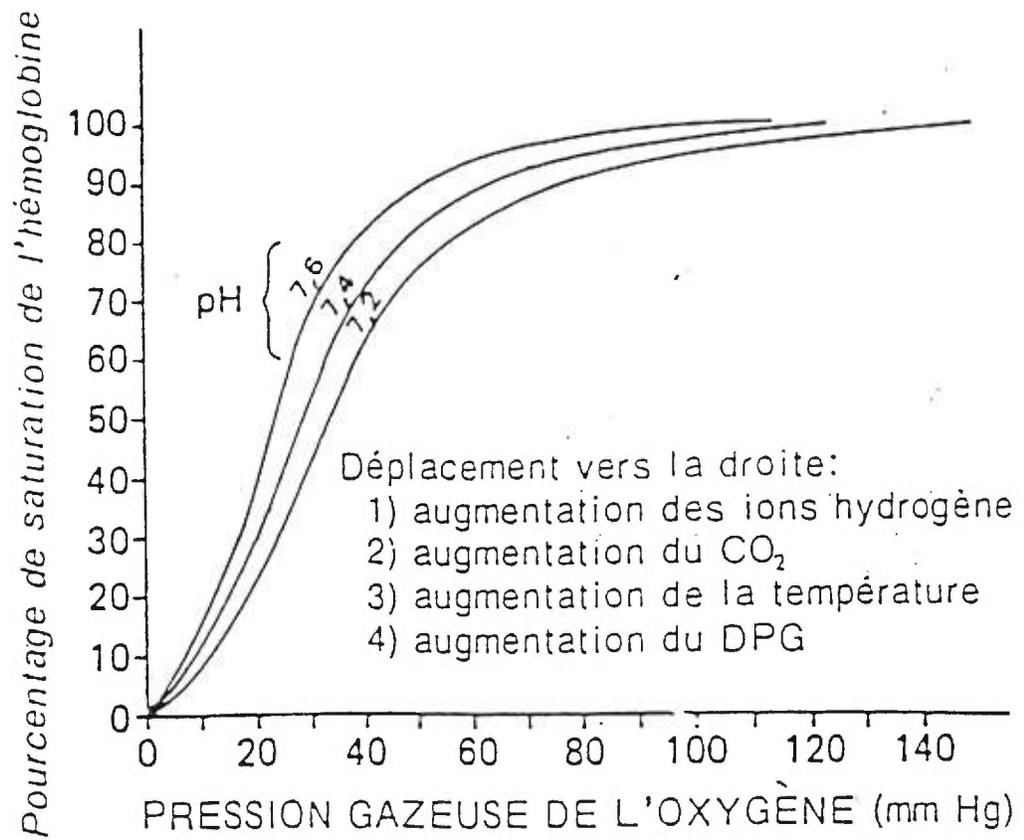
Figure 2. Courbe de dissociation de l'hémoglobine. (Modifiée d'après Harper et coll.)



La pression partielle d'oxygène normale du sang artériel est de 95 mmHg et celle du sang veineux n'est que de 40 mmHg. La libération de l'oxygène aux tissus ainsi que sa liaison sont aussi fonction du pH sanguin, de la tension en  $\text{CO}_2$ , de la température, et de la concentration en 2,3 diphosphoglycérate (2,3-DPG) des globules rouges.

Comme on le voit, le déplacement de la courbe vers la droite indique une plus grande capacité de libération de l'oxygène aux tissus pour une pression d'oxygène ( $\text{pO}_2$ ) donnée. L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène affiche donc une diminution. De la même façon, un déplacement de la courbe vers la gauche augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. La  $\text{pO}_2$  à laquelle 50% de l'hémoglobine est liée en oxygène correspond à la  $\text{P}_{50}$  et représente une mesure standardisée de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (Harper et coll., 1982). Chez l'humain, la  $\text{P}_{50}$  correspond à une valeur de 24-26 mmHg et chez le chien à 29 mmHg (Bartels, 1964).

Figure 3. Déplacement de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la gauche ou vers la droite. (Modifiée d'après Harper et coll.)



Tel que mentionné plus haut, la concentration érythrocytaire en 2,3-DPG peut modifier l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. En effet, ce métabolite issue du métabolisme de la glycolyse, se fixe sur l'hémoglobine pour compétitionner avec l'oxygène. Il joue donc un rôle de régulateur physiologique important dans le transport de l'oxygène puisqu'il facilite la libération de ce dernier dans les tissus (Harper et coll, 1982). En son absence, l'hémoglobine extracellulaire a une affinité tellement élevée pour l'oxygène que la  $P_{50}$  est réduite de moitié (12 à 14 mmHg) comparativement à 24-26 mmHg (Miller, 1970). Ce phénomène est différent chez les bovins car l'hémoglobine extracellulaire a une affinité pour l'oxygène similaire à celle contenue dans le globule rouge, soit une  $P_{50}$  de 34 mmHg (Bartels, 1964). Ceci s'explique parce que l'affinité de l'hémoglobine bovine pour l'oxygène ne dépend pas du 2,3-DPG, mais de la concentration en ions chlore (Bucci et coll., 1988; Rentko, 1992; Wohl et Cotter, 1995).

## L'ANÉMIE

### **Définition**

Le globule rouge a une durée de vie moyenne de 120 jours chez les mammifères (Swenson, 1977). En temps normal, la production et la destruction physiologique des globules rouges sont en équilibre : l'organisme produit autant de globules rouges qu'il en détruit. La production des globules rouges est essentiellement assurée par la moelle osseuse, et la destruction par la rate. L'anémie survient lors de la rupture de cet équilibre, soit par augmentation de la destruction ou de la perte des globules rouges, soit par diminution de la production. L'anémie est donc un état pathologique caractérisé (et défini) dans toutes les espèces animales par la diminution de la concentration sanguine d'hémoglobine fonctionnelle circulante (Gaillot. et Delisle, 1998). Chez le chien, les nombreuses causes d'anémie sont classées en fonction du mécanisme qui conduit à l'anémie. Trois mécanismes fondamentaux peuvent être rencontrés : 1) perte excessive en globules rouges lors d'hémorragie, 2) destruction excessive lors d'hémolyse ou 3) production insuffisante lors d'atteinte de la moelle osseuse (Gaillot et Delisle, 1998). Les signes cliniques d'anémie comprennent une coloration pâle des muqueuses buccales ou génitales. Par contre, il arrive souvent que la coloration des muqueuses est normale. Dans ce cas, il faut confirmer l'anémie par une évaluation de la concentration d'hémoglobine dans le sang.

La sévérité de l'anémie peut être évaluée selon la concentration en hémoglobine comme suit :

<b>Concentration en hémoglobine (g/L)</b>	<b>Sévérité de l'Anémie</b>
• 100 à 120	• discrète
• 60 à 100	• modérée
• 40 à 60	• grave
• < 40	• très grave

### **Réactions physiologiques à l'anémie**

Une baisse de la concentration en hémoglobine s'accompagne de phénomènes d'adaptation, en particulier une augmentation du débit cardiaque et une augmentation du coefficient d'extraction de l'oxygène. Il est intéressant de noter que l'hémoglobine n'est qu'un des déterminants de l'oxygénation. En effet, le transport systémique d'oxygène ( $DO_2$ ) est le produit du débit cardiaque (CO) et de la teneur en oxygène du sang artériel ( $CaO_2$ ). La  $CaO_2$  dépend de la concentration d'hémoglobine mais aussi du pourcentage de saturation de l'hémoglobine en oxygène. Le CO dépend de la précharge (retour veineux) et de la postcharge (pression artérielle). Lors d'anémie, il y a baisse du nombre de globules rouges, réduction de la viscosité et augmentation de la précharge. Il en résulte une augmentation du débit cardiaque. Les tissus peuvent aussi augmenter les taux d'extraction d'oxygène (Priebe, 1981). Ces mécanismes de compensation physiologique (augmentation du débit cardiaque ou augmentation du taux d'extraction de l'oxygène) permettent de maintenir le transport systémique de l'oxygène dans les tissus mais il y a une limite à cette capacité d'adaptation (Carey, 1975 ; Priebe, 1981; Stehling et Zauder, 1991). En effet, lorsque le transport de

l'oxygène ne permet plus de faire face à la consommation en oxygène, un métabolisme d'anaérobie s'installe, et il y a production d'acide lactique. Ce point est critique et correspond à des valeurs du coefficient de l'extraction de l'oxygène de 60% (Chapler, 1986).

### **Seuil transfusionnel**

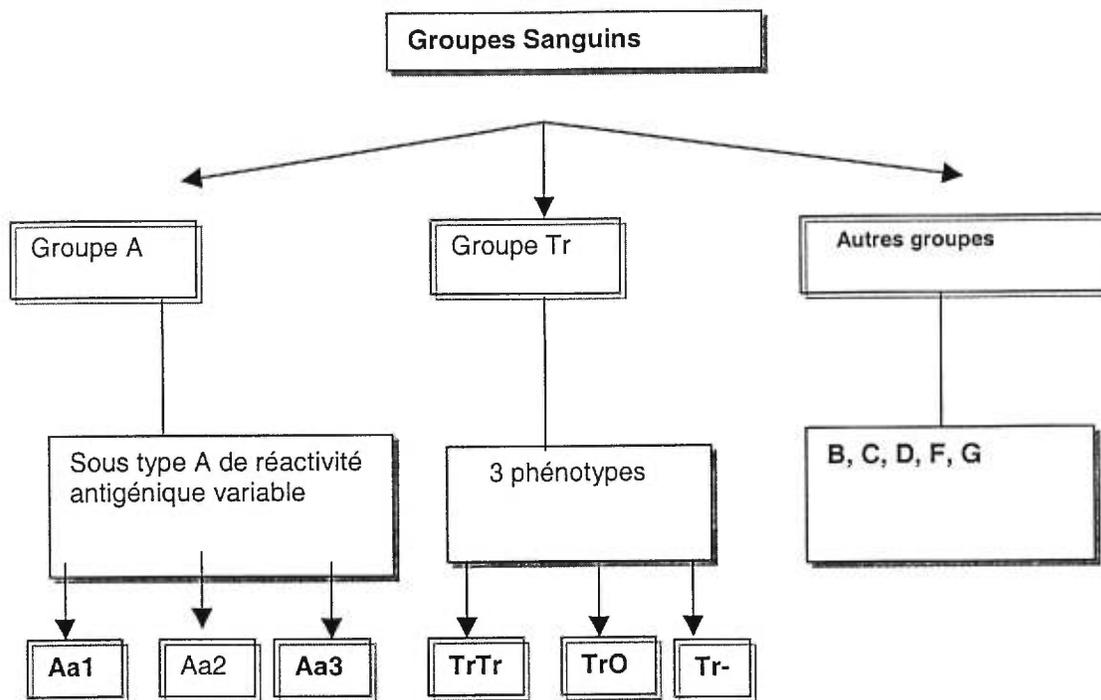
Les chiens sont généralement transfusés à une valeur d'hémoglobine de 30 g/L (Kristensen et Feldman, 1995 ; Gaillot et Delisle, 1998) ou de 50 g/L s'il s'agit d'une perte aiguë, c'est-à-dire s'il y a perte de plus de 30% du volume sanguin (Kristensen et Feldman, 1995). Un traitement de soutien (le repos en cage, l'administration d'oxygène, le rétablissement du volume intravasculaire) est considéré suffisant lorsque l'hémoglobine se situe entre 50 et 100 g/L. En médecine humaine, la plupart des patients sont transfusés lorsque la concentration d'hémoglobine est inférieure à 70 g/L (Goodnough, 1999). De plus, lorsqu'une transfusion s'impose, il n'est pas obligatoire de chercher à ramener la concentration d'hémoglobine à la normale. Il faut viser une concentration qui évitera le danger d'hypoxie tissulaire. Une concentration en hémoglobine de 70 g/L est considérée comme étant la limite inférieure de la tolérance à l'anémie chez l'homme (Goodnough, 1999; Linman, 1968).

Chez le chien, l'approche clinique consiste à attendre que l'anémie provoque l'apparition de signes cliniques avant de procéder à une transfusion. Ce comportement s'explique par le nombre limité de centres pouvant fournir du sang ou des dérivés sanguins, le coût élevé pour l'entretien de donneurs de sang sur place, la courte durée de conservation des produits sanguins entiers ou frais (maximum de quatre semaines), et le problème de compatibilité entre les groupes sanguins. Les publications récentes (Feldman, 2000) suggèrent qu'une transfusion chez le chien soit considérée lorsque la concentration en hémoglobine est inférieure à 70 g/L. Feldman note cependant qu'il n'y a pas de seuil fixe d'hémoglobine où il faut commencer la transfusion. Tout dépend de la condition physique du patient et de la cause de l'anémie.

### **Groupes sanguins chez le chien**

Il est encore pratique courante, lors d'une urgence, de procéder à une transfusion sans tenir compte de la compatibilité ou du groupe sanguin entre donneur et receveur. Les donneurs de sang appartiennent souvent au personnel des hôpitaux vétérinaires ou à des clients qui offrent généreusement leur collaboration. Tout comme chez l'humain, il existe chez les chiens des groupes sanguins. Selon la nomenclature adoptée en 1978, les principaux groupes sanguins d'importance chez le chien comprennent le groupe A et ses sous-types (Aa1, Aa2, Aa3) et le groupe Tr et ses trois phénotypes (Tr (Tr), Tr (O), et Tr).

Figure 4 : Caractéristiques des groupes sanguins chez le chien (modifiée d'après Chabanne et coll., 1994).



Le groupe A est le seul groupe sanguin ayant une forte réactivité immunologique. L'incidence dans la population du groupe A est estimée à 40% (Pichler et Turnwald, 1975 ; Hale, 1995). Le groupe Tr possède une faible réactivité antigénique mais peut réduire la survie des globules rouges lors d'incompatibilité. Pour mieux comprendre la nomenclature, la dénomination DEA pour « Dog Erythrocyte Antigen » est utilisé dans la littérature nord-américaine. Le groupe A correspond au DEA 1, DEA 1.1 et 1.2 alors que le groupe Tr correspond au DEA 7. Les groupes B, C, D, F et G correspondent aux groupes DEA 3, 4, 5 , 6 et 8, respectivement (Hale, 1995). Ces derniers groupes sanguins sont présents chez le chien mais ne posent pas de problèmes lors de transfusion (Chabanne et coll., 1994).

De plus, la quasi-absence d'anticorps naturels chez le chien simplifie le problème des groupes sanguins. En effet, très peu de chiens A<sup>-</sup> ont naturellement dans leur sérum des isohémagglutinines anti-A. Ces agglutinines n'apparaissent dans le sang qu'après une transfusion avec le sang d'un chien A<sup>+</sup> (Hentic, 1973). Pour ces raisons, beaucoup de vétérinaires ne se préoccupent pas des groupes sanguins entre le donneur et le receveur. En effet, la probabilité pour qu'un chien soit transfusé plusieurs fois au cours de sa vie est extrêmement faible. Cependant, la transfusion sanguine a pris un grand essor en clinique canine et l'absence de vérification de compatibilité sanguine peut aboutir à des accidents (Chabanne et coll, 1994, Callan et coll, 1996, Giger, 2000). Si le sang transfusé n'est pas compatible, il

se produit une agglutination et une hémolyse des globules rouges du sang transfusé en moins d'une heure. Les signes cliniques d'incompatibilité comprennent les vomissements, tremblements, une hyperthermie rapide, une prostration, une hémoglobinémie et une hémoglobinurie (Hentic, 1973, Chabanne et coll., 1994, Feldman, 2000). Cette réaction d'incompatibilité peut être fatale chez un chien déjà affaibli avant la transfusion. De plus, des anticorps peuvent se développer chez les chiennes de reproduction ou d'élevage et poser un problème pour les éleveurs. En effet, puisque les anticorps peuvent passer dans le colostrum, il faut s'assurer de la compatibilité du groupe sanguin du géniteur. Par conséquent, il est plus prudent de faire appel à un test de compatibilité sanguine ou de « cross-matching » avant de procéder à la transfusion sanguine. Ce test peut se faire *in vitro* en mettant le sérum du donneur en présence des hématies du receveur et vice-versa pour observer s'il y a ou non agglutination. L'agglutination est la formation de conglomerats de globules rouges lorsqu'ils sont mis en contact avec le sérum (Hentic, 1973; Giger, 2000). Une autre méthode est la détermination du groupe sanguin de manière à ne transfuser que des animaux d'un groupe identique. Puisque le groupe A est le plus immunogène, la détermination de ce groupe sanguin est le plus important et il existe sur le marché un test appelé « RapidVet-H<sup>1</sup> » qui en permet l'identification. Il existe des laboratoires qui offre le service d'identification des autres groupes sanguins (laboratoire du Dr. Robert Bull<sup>2</sup>). Par contre, ces derniers tests requièrent de l'expérience et une expertise et peuvent être coûteux.

---

<sup>1</sup> DMS laboratories, inc, Flemington, NJ, USA

<sup>2</sup> Dr. Robert Bull, B228 Life Sciences Building, Michigan State University, East Lansing, MI 48824, USA: 517-355-4616.

Face à ces problèmes, l'idée de concevoir un substitut du sang, capable de transporter et d'échanger l'oxygène et le gaz carbonique mais aussi de maintenir la volémie, a fait l'objet de travaux dont les développements ont connu une accélération importante au cours des dernières années. En effet, une solution d'hémoglobine bovine (Oxyglobin, Biopure Corporation, 11 Hurley Street, Cambridge, MA 02141) a été agréée par la Food and Drug Administration en janvier 1998. En médecine humaine, les solutions d'hémoglobine ont atteint le stade d'évaluation clinique de phase III. Ces solutions d'hémoglobine sont produites par extraction de l'hémoglobine des globules rouges du sang humain ou bovin ou par production d'une hémoglobine recombinante par des animaux ou des plantes transgéniques. Les fluorocarbones constituent une autre voie de recherche pour le développement d'un transporteur de l'oxygène. Ces émulsions ont la capacité de dissoudre des gaz incluant l'oxygène et le gaz carbonique et elles sont faites de particules de fluorocarbones dérivées des hydrocarbures par substitution maximale de l'hydrogène par le fluor.

## TRANSFUSIONS ET SUBSTITUTS SANGUINS

### Historique

Les premiers essais de transfusion furent expérimentés chez les chiens et les hommes au XVII<sup>e</sup> siècle. Tel que décrit par Hentic (thèse pour le doctorat vétérinaire en 1973) le premier essai de transfusion de chien à chien a lieu, et, cette même année, Jean-Baptiste Denis transfusa, avec succès, le sang d'un agneau à un jeune homme (Hentic, 1973). Plusieurs autres transfusions eurent lieu mais plusieurs patients y trouvaient la mort. Au début du XX<sup>e</sup> siècle, la médecine a connu un tournant décisif lorsque l'on découvrit le système des groupes sanguins, les techniques aseptiques et les bienfaits des anticoagulants. En effet, la découverte des groupes sanguins en 1901 par Landsteiner expliquait la plupart des accidents observés (Landerstein, 1901). Jeanbreau découvrit les propriétés anticoagulantes du citrate de soude et après la première guerre mondiale, les progrès importants furent apportés au niveau des techniques stériles et avec la découverte de la solution anticoagulante citratée et glucosée (ACD). Avec ces nouveaux développements, des systèmes élaborés de banques de sang ont été mis sur pied après la seconde guerre mondiale (Hentic, 1973). Cependant, il reste encore de nos jours de nombreux problèmes tels que la disponibilité, le stockage, la compatibilité transfusionnelle et la transmission de maladies tel que le syndrome d'immunodéficience acquise. C'est pourquoi les travaux de recherche pour le développement d'un substitut du sang sont en cours depuis les 50 dernières années. Les deux voies de recherche actuelles comprennent les solutions fluorocarbonées et les solutions d'hémoglobine.

## Solutions fluorocarbonées

Les fluorocarbones (Fc) sont une famille de substances synthétiques qui ont la particularité de dissoudre les gaz incluant l'oxygène et le gaz carbonique. C'est en 1966 que l'on a découvert leur capacité à transporter l'oxygène (Clark et Gollan, 1966). A la suite d'une injection intraveineuse, l'oxygène se dissout dans les particules de fluorocarbones lorsqu'elles passent dans le sang au niveau des poumons. En échange, ces particules rejettent le gaz carbonique. L'oxygène capté est ensuite distribué à tous les organes et tissus. Leur efficacité avait été démontrée lorsqu'une souris pouvait survivre plusieurs heures submergée dans une solution de fluorocarbones. Par contre, les Fc sont peu solubles en milieu aqueux et leur formulation clinique nécessitent l'usage d'un émulsifiant tel que le Pluronic 68 ou des phospholipides de jaune d'oeuf (Frietsch et coll., 1998 ; Goodnough, 1998). Le Fluosol-DA<sup>3</sup> a été le premier produit de ce type mis sur le marché mais il présentait de multiples inconvénients. Ce produit était instable à température ambiante et nécessitait une conservation par congélation. Cette émulsion contenait au maximum 20% de fluorocarbones permettant le transport de 1 ml d'oxygène/100 ml de sang. Ceci représente seulement 5% de la capacité du sang à transporter de l'oxygène. D'autres solutions fluorocarbonées, Oxygent<sup>TM</sup> <sup>4</sup> et le Oxyfluor<sup>TM</sup> <sup>5</sup> font présentement l'objet d'essais cliniques (Riess, 1984, 1991, 1992, 1994; Winslow, 1999). Ces

---

<sup>3</sup> Green Cross International, Route de Florissant, 160a 1231 Conches, Geneva, Switzerland

<sup>4</sup> Alliance Pharmaceutical Corp., 3040 Science Park Road, San Diego, CA 92121, USA

<sup>5</sup> HemaGen/PFC, 11810 Borman Drive, Saint Louis, MO 63146, USA

nouvelles émulsions fluorocarbonées sont plus concentrées (60 à 90%) et elles sont stables à température ambiante. Le développement de ces transporteurs de l'oxygène est prometteur mais leur efficacité est malgré tout limitée à quelques heures, soit 4 à 6 heures au mieux. De plus, l'utilisation d'émulsifiants est probablement la cause des effets secondaires que l'on rencontre soit: fièvre, douleurs musculaires, nausées, et vomissements. Même si ces effets secondaires sont relativement bénins, c'est-à-dire ne pouvant causer la mort, ils pourraient cependant limiter le développement clinique de ces produits et leur utilisation à grande échelle.

### **Solutions d'hémoglobine**

Le développement des solutions d'hémoglobine comporte plusieurs avantages dont la principale est l'absence de la membrane érythrocytaire et ses caractéristiques antigéniques. De plus, il est possible d'inactiver les agents viraux tel que le virus du SIDA, le cytomégalovirus et le virus de l'hépatite B, potentiellement présents dans les solutions d'hémoglobine, par chauffage et filtration (Farmer et coll, 1992). Les premiers essais d'administration de ces solutions ont eu lieu en 1937 lorsque Amberson transfusa un animal avec une solution d'hémoglobine obtenue après hémolyse des globules rouges (Amberson, 1937). En 1967, Rabiner et ses collaborateurs utilisèrent une solution d'hémoglobine semblable mais prirent soin d'éliminer les résidus membranaires provenant des globules rouges. Ces techniques de purification de l'hémoglobine, permettant l'élimination des débris membranaires, ont permis de contourner les problèmes de

toxicité. En 1978, Savitsky et ses coll., ont purifié une solution d'hémoglobine et ils ont réalisé des essais cliniques chez l'homme. Cependant, des effets secondaires étaient observés: douleurs abdominales, sensation de malaise, bradycardie, hypertension artérielle, et troubles rénaux.

L'administration d'hémoglobine libre comporte aussi les problèmes suivants :

- 1) l'hémoglobine extracellulaire (libre) a une grande affinité pour l'oxygène par rapport à l'hémoglobine intracellulaire. De ce fait, elle libère moins d'oxygène au niveau des tissus. Cette affinité pour l'oxygène est en relation avec un effecteur allostérique présent dans le globule rouge, le 2,3 diphosphoglycérate (Chang, 1992; Wohl et Cotter, 1995; Ketcham et Cairns, 1999).
- 2) l'hémoglobine extracellulaire est facilement dissociable et elle est éliminée en quelques heures par les reins. En effet, la structure tétramérique de l'hémoglobine de 64 000 daltons se scinde en deux dimères d'environ 32 000 daltons. Cette protéine de plus petite taille est facilement éliminée par les reins (Gould et coll., 1995; Wohl et Cotter, 1995; Winslow, 1999). L'hémoglobine intracellulaire est protégée par la membrane érythrocytaire et elle possède une durée de vie équivalente à celle de l'érythrocyte soit 120 jours (Winslow, 1999).
- 3) l'hémoglobine extracellulaire en solution a une pression oncotique élevée ce qui limite la concentration des solutions d'hémoglobine à 70 g/L (Wohl et Cotter, 1995; Ketcham et Cairns, 1999).

Les récents travaux de recherche ont permis de parer à ces inconvénients (Chang, 1998, Frietsch et coll, 1998; Gulati et coll., 1999). En effet, il est maintenant possible de modifier l'hémoglobine humaine pour qu'elle ait une affinité normale

pour l'oxygène, et ce, malgré l'absence du 2,3-DPG. Ceci est possible grâce à un processus de pyridoxylation de l'hémoglobine au site de liaison normale du 2,3-DPG. Cette modification chimique est obtenue par le couplage covalent sur une fonction amine de l'hémoglobine et du phosphate de pyridoxal. Une autre approche consiste en l'utilisation de 3,5-bis dibromosalicyl fumarate (diaspirine) pour créer un pontage intramoléculaire par liaison covalente entre les chaînes alpha et bêta de l'hémoglobine (Azari et coll, 1994). Cette dernière modification permet de réduire l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène mais aussi de prolonger sa présence intravasculaire (Chatterjee et coll., 1986). Cependant, malgré cette stabilisation, la demi-vie de cette solution d'hémoglobine n'est que de six à huit heures. La polymérisation de l'hémoglobine permet d'augmenter cette demi-vie jusqu'à 24 heures et de diminuer la pression oncotique. Cette polymérisation est rendue possible grâce à différents agents, le plus fréquent étant le glutaraldéhyde ou le O-raffinose (Ning et coll., 1992).

La production de solution d'hémoglobine utilise trois sources potentielles (Gould et coll., 1995): 1) du sang humain, généralement des concentrés érythrocytaires périmés, 2) du sang bovin, 3) de l'hémoglobine produite par génie génétique (Shoemaker et coll., 1994). L'hémoglobine d'origine bovine est une alternative intéressante à l'hémoglobine humaine (Wohl et Cotter, 1995; Light et coll, 1998; Pearce et coll, 1998). En effet, l'hémoglobine bovine n'a pas de 2,3-DPG et possède une affinité normale pour l'oxygène, même lorsque celle-ci est libre ou extracellulaire. Les modifications nécessaires avant son administration se limitent à

un processus de polymérisation afin d'en augmenter le temps de rétention vasculaire et diminuer la pression oncotique. De plus, l'hémoglobine bovine est disponible en grande quantité, et ce, à un coût avantageux.

#### SOLUTION D'HÉMOGLOBINE BOVINE POLYMÉRISÉE ULTRAPURIFIÉE OU OXYGLOBIN

##### **Caractéristiques**

La solution Oxyglobin commercialisée pour le marché vétérinaire, est préparée à partir du sang d'origine bovine (Rentko, 2000). Le sang est récolté dans les abattoirs à partir de bovins soigneusement sélectionnés et démontrés exempts d'encéphalite spongiforme bovine. Le concentré érythrocytaire est lavé et les hématies sont hémolysées puis filtrées afin d'éliminer les débris membranaires. L'hémoglobine est ensuite pasteurisée pour éliminer la présence d'éventuels virus et bactéries. L'hémoglobine ainsi purifiée est polymérisée avec du glutaraldéhyde, réoxygénée et remise en suspension dans une solution modifiée de lactate de Ringer. Le produit final a une concentration de 130 g/L  $\pm$  10 g/L, une osmolalité de 300 mOsm/kg, un poids moléculaire moyen de 200 kD avec 50% des polymères compris entre 65 et 130kD, et ce, tel que décrit dans la monographie du manufacturier ([http://www.biopure.com/animal\\_health](http://www.biopure.com/animal_health)). Moins de 5% de l'hémoglobine dans la solution Oxyglobin est non-polymérisée (< 65 kD) et moins de 10% des polymères ont un poids supérieur à 500 kD. La pression oncotique de cette solution est de 17 mm Hg, équivalente à celle du sang entier. La viscosité de la solution d'Oxyglobin est très basse comparativement à celle du sang: 1.3 versus 3.5 centipoise (cp), respectivement.

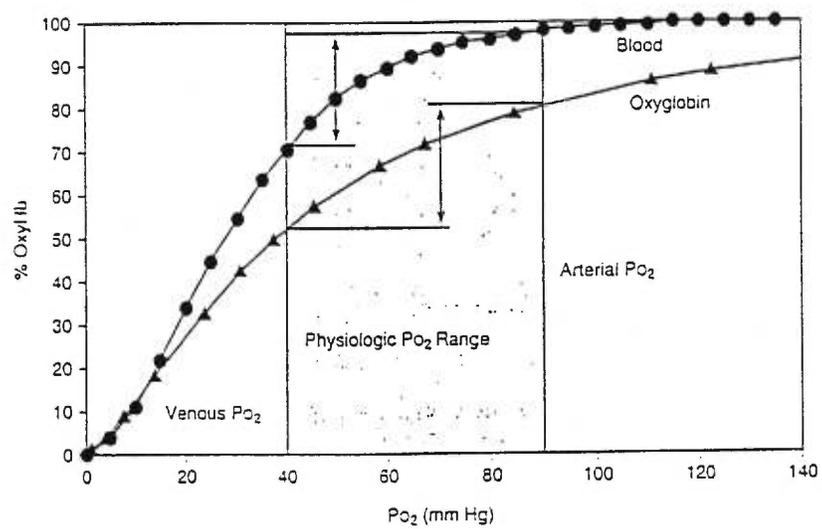
Le pH de la solution Oxyglobin est de 7.8 comparativement à un pH de 7.0 pour du sang canin préservé dans une solution de CPDA (citrate-phosphate-dextrose-adénosine). Le pH plus élevé de cette solution peut être en partie responsable du déplacement vers la droite de la courbe de dissociation oxygène-hémoglobine. En effet, la  $P_{50}$  de la solution Oxyglobin est de 38 mm Hg comparativement à 29 mm Hg pour le sang entier (Rentko, 2000). La courbe de dissociation de l'Oxyglobin est hyperbolique en comparaison à la courbe sigmoïdale normale de la courbe de dissociation de l'oxygène-hémoglobine (Figure 5).

La solution Oxyglobin aurait donc une plus grande facilité à libérer l'oxygène dans les tissus par rapport à celle de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges.

### **Présentation et conditionnement**

L'Oxyglobin est présenté dans un sac stérile de 125 ml, prêt à l'emploi et recouvert d'un papier aluminium. Dans ces conditions, la conservation du produit est de deux (2) années à température ambiante.

Figure 5. Courbe de dissociation de l'oxygène de l'hémoglobine et de la solution Oxyglobin. (D'après Rentko avec *permission*. dans Kirk 's Current Veterinary Therapy XIII, 2000).



## **Propriétés thérapeutiques**

La solution Oxyglobin permet d'augmenter l'hémoglobine totale et plasmatique. L'administration de 30 ml/kg permet un apport plasmatique de 40 g/L. Par conséquent, l'administration de la solution Oxyglobin contribue à l'amélioration du contenu artériel en oxygène. L'Oxyglobin a une demi-vie de 30 à 40 heures lorsqu'administré à ce volume. Les études portant sur les effets d'une administration répétitive de la solution Oxyglobin sont limitées. Par conséquent, la solution Oxyglobin n'a pas encore reçu l'approbation de la Food and Drug Administration pour une administration répétitive.

## **Établissement de la posologie par le fabricant**

### ESSAIS PRE-CLINIQUES

Une étude contrôlée en laboratoire avec 30 chiens sévèrement anémiques (hémoglobine réduite à 30 g/L) a initialement permis de démontrer que la posologie minimale efficace de la solution Oxyglobin est de 30 ml/kg (d'après la monographie). Dans ces conditions, l'administration de 30 ml/kg a permis d'augmenter la concentration d'hémoglobine de 30 à 70 g/L et le pouvoir oxyphorique du sang à des taux significativement plus élevés que ceux observés lors de l'administration de la solution Oxyglobin à un volume de 15 ml/kg. L'administration à un volume plus élevée (60 ml/kg) ne se traduit pas par une augmentation importante de l'efficacité du médicament.

Cette même étude a été réalisée avec des chiens sains ayant subi une hémodilution normovolémique intentionnelle, c'est-à-dire, une dilution de la masse sanguine mais sans diminution du volume sanguin. Les pertes sanguines aiguës étaient immédiatement remplacées par un soluté physiologique (solution de lactate de Ringer). Puisque ce type de soluté possède une pression oncotique moindre en comparaison au sang, il faut perfuser un volume 2.5 fois plus élevé que le volume de sang retiré afin de maintenir une volémie normale.

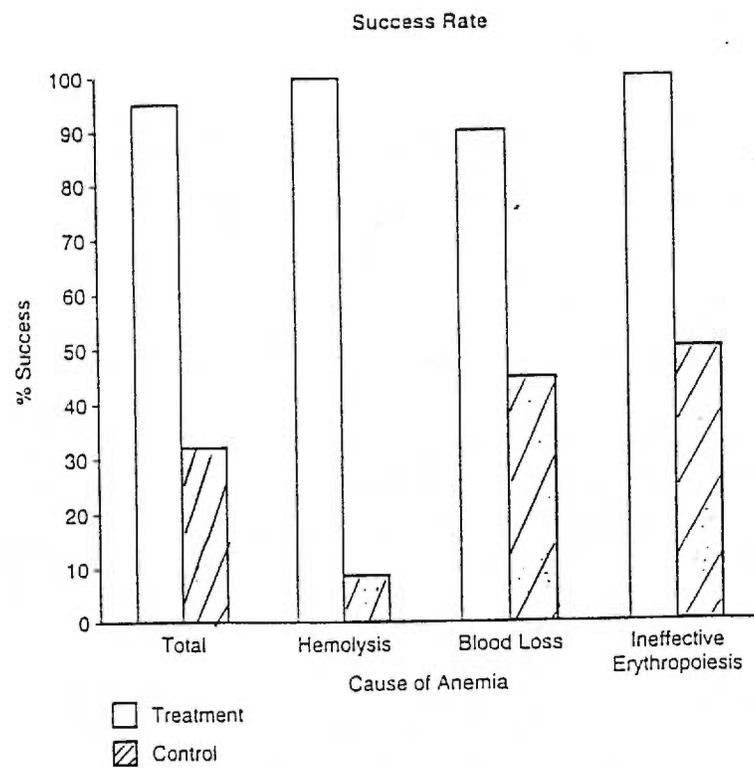
Une hémodilution permettant une baisse de l'hémoglobine à une valeur de 30 g/L est généralement considérée comme étant sévère (Messmer, 1975). Lorsque la concentration en hémoglobine atteint 50 g/L, une baisse de la consommation en oxygène dans le myocarde est notée (Robertie et Gravlee, 1990). Une baisse de l'hémoglobine à une concentration de 30 g/L représente donc une situation extrême. A ce stade, il y a anaérobiose suite à l'hypoxie tissulaire, et s'ensuit une augmentation de la production de lactate, entre autre au niveau coronarien (Wilkerson et coll., 1987).

## ESSAIS CLINIQUES

Suite aux essais de laboratoire, le produit a été testé dans différents centres d'urgence vétérinaire chez des chiens anémiques (Rentko, 2000). Cet essai multicentrique, avec 64 chiens anémiques, a permis de démontrer que l'administration de la solution Oxyglobin à un volume de 30 ml/kg était sûre et efficace chez les chiens ayant une anémie modérée à sévère (hémoglobine 17 à 69 g/L) quelle que soit la cause d'anémie (hémorragie: n=25, hémolyse: n=30, ou défaut d'érythropoïèse: n= 9). Cet essai a permis de comparer l'effet de la solution Oxyglobin à raison de 30 ml/kg (groupe traité) à celui des chiens ayant reçu aucun traitement (groupe contrôle). Pour des raisons éthiques, ces derniers avaient la possibilité de recevoir la solution Oxyglobin si leur condition physique se dégradait.

Le taux de réponse complet, que l'on définit comme l'absence du recours à une transfusion de sang dans les 24 heures, était de 95% pour le groupe Oxyglobin comparativement à 32% pour le groupe contrôle. Il a été conclu qu'une posologie unique de 30 ml/kg de la solution Oxyglobin permettait une réponse complète (Figure 6).

Figure 6. Comparaison des taux de réponses entre le traitement (Oxyglobin) et les valeurs de contrôle chez 64 chiens anémiques. (d'après Rentko V avec permission : dans Kirk's Current Veterinary Therapy XIII, 2000),



Les effets indésirables les plus courants dans le groupe qui recevait l'Oxyglobin étaient la toux, la coagulation intravasculaire disséminée, la présence de méléna, d'écoulement nasal rougeâtre, d'effusion péritonéale, ou arrêt respiratoire, et une perte de poids (5-7%). La fréquence de ces symptômes était de 4%.

### **Pharmacocinétique et métabolisme**

Les voies de transformation des solutions d'hémoglobine restent encore imprécises mais il est rapporté que l'hémoglobine polymérisée est captée par le système réticulo-endothélial du tissu hépatique normal (cellules de Küpffer) et splénique (Marks et coll., 1985; Anderson et coll., 1992, Keipert et coll., 1988; Dittmer et coll., 1992). En ce qui concerne la solution Oxyglobin (monographie), plus de 90% du volume administrée est ainsi éliminée sur une période variant entre 5 et 7 jours. Une faible portion de l'hémoglobine (moins de 10%) est éliminé par les reins produisant une hémoglobinurie jusqu'à 4 heures suivant son administration.

### **Contre-indications**

La solution Oxyglobin possède une capacité d'expansion volémique qui résulte de son pouvoir oncotique. Une perfusion chez un sujet souffrant d'insuffisance cardiovasculaire ou rénale chronique, pourrait entraîner une surcharge volémique avec risque d'œdème pulmonaire aigu ou d'insuffisance rénale aiguë oligo-anurique. La posologie et la vitesse de perfusion doivent donc être adaptées à l'état cardiovasculaire afin d'éviter tout risque de surcharge circulatoire.

## **Toxicité**

La toxicité de la solution Oxyglobin a été évaluée lors d'une étude contrôlée avec 40 chiens modérément anémiques (hémoglobine réduite à 50 g/L). Les résultats ont permis de démontrer que l'administration de la solution Oxyglobin à une posologie de 30 ml/kg était sécuritaire. Les effets secondaires liés à son administration comprenaient une coloration jaune des muqueuses, de la scléra et de la peau, et une hémoglobinurie transitoire. La coloration jaune des tissus apparaît lorsque le sang contient trop de bilirubine. Cet ictère était sans conséquence et disparaissait trois à cinq jours suivant l'administration de la solution Oxyglobin. L'hémoglobinurie était observée dans les quatre jours suivant l'administration de la solution Oxyglobin et elle était attribuée à l'élimination par la voie rénale d'une faible proportion d'hémoglobine libre (non polymérisée) contenue dans cette solution d'hémoglobine (monographie).

Des effets gastro-intestinaux tel les vomissements et la diarrhée, pouvaient être observés dans les 48 heures suivant l'administration de la solution Oxyglobin (monographie). La sévérité de ces effets secondaires était liée aux volumes croissants de la solution Oxyglobin. Ces effets secondaires étaient surtout présents lors d'un surdosage (60 et 90 ml/kg).

### **Effets biochimiques et hématologiques**

La présence d'hémoglobine plasmatique peut aussi fausser les valeurs biochimiques sanguines obtenues avec les appareils effectuant des mesures optiques, comme pour la bilirubine, par exemple.

Une augmentation transitoire des enzymes hépatiques, alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST), est observée lors d'un surdosage de l'Oxyglobin. Ces augmentations sont probablement reliées au métabolisme hépatique important de l'hémoglobine puisqu'elles ne sont pas reliées à des changements histopathologiques du foie (monographie).

Une diminution de la valeur de l'hématocrite est observée lors de l'administration de l'Oxyglobin. Cette diminution résulte de l'expansion volémique causée par l'administration de la solution Oxyglobin. Par conséquent, la valeur de l'hématocrite n'est pas une mesure (ou un paramètre) adéquat pour déterminer la sévérité de l'anémie (monographie).

### **Effets sur l'érythropoïèse**

Chez le chien anémique, l'effet de la solution Oxyglobin sur l'érythropoïèse n'est pas connu. Par contre, il a été démontré chez l'homme qu'une administration d'hémoglobine bovine augmentait le fer sérique, la ferritine et par conséquent l'érythropoïèse chez des sujets ayant subi une hémodilution intentionnelle de 15% (Hughes et coll., 1995). Par conséquent, l'hémoglobine bovine pourrait servir de substrat de fer pour la synthèse de l'hème.

D'autre part, l'administration d'une solution d'hémoglobine pourrait éviter l'hypoxie tissulaire et diminuer la production d'érythropoïétine (Hager et coll., 1996). Une transfusion de sang peut aussi bloquer ou inhiber la réponse physiologique normale reliée à la production de l'érythropoïétine (EPO). Cette diminution de l'EPO peut réduire le nombre de réticulocytes ou retarder la production d'hémoglobine, la vitesse de maturation et la sortie des globules rouges de la moelle osseuse (Hager et coll., 1996; Feldman, 2000).

### **Réponse immunologique**

Chez le chien, l'hémoglobine bovine est une protéine d'origine étrangère. Lors de son administration intraveineuse, cet antigène suscitera la formation d'anticorps anti-hémoglobine bovine. Ces anticorps sont capables de réagir de façon étroitement spécifique avec l'hémoglobine bovine lors d'une seconde administration

et pourraient ainsi entraîner soit 1) une neutralisation ou une clairance plus rapide de l'Oxyglobin, ou 2) provoquer une réaction d'hypersensibilité (Patel et coll., 1998).

L'immunogénicité de l'hémoglobine est connue depuis les années 1920 lorsqu' on a démontré que l'administration d'hémoglobine de chevaux provoquait une réponse antigénique marquée chez des lapins (Heidelberger et Landsteiner, 1928). Par contre, l'hémoglobine serait considérée comme faiblement immunogénique puisque plusieurs administrations seraient nécessaires pour provoquer une production d'anticorps (Hertzman et coll, 1986). De plus, le procédé de polymérisation, utilisé lors de fabrication de la solution Oxyglobin, produit des hémoglobines ayant un poids moléculaire élevé. Ces hémoglobines pourraient provoquer une réponse humorale différente chez les animaux (Hertzman et coll., 1986; Marks et coll, 1987).

La réponse immunologique de la solution Oxyglobin a été évaluée lors d'une étude contrôlée avec des 12 chiens modérément anémiques (monographie). Les résultats ont démontré qu'une administration répétitive de la solution Oxyglobin, soit deux administrations en 72 heures, produisait une réponse immunologique. En effet, la formation d'anticorps de type IgG anti-hémoglobine bovine était mesurable chez la plupart des sujets (11/12 chiens) et des dépôts d'immunoglobulines de type IgG ont été observés dans le cortex rénal d'un seul sujet à l'immunofluorescence.

La période de réintroduction de l'hémoglobine bovine lors de cet essai était très courte (deux administrations en 72 heures). Même si cela a permis d'évaluer la production d'anticorps, ce régime d'administration n'a pas permis d'évaluer pleinement le risque de réaction d'hypersensibilité. En effet, l'organisme réagit à l'administration de cet antigène en fabriquant des anticorps entre le 7<sup>ième</sup> et 10<sup>ième</sup> jour (Hentic, 1973). Par conséquent, il serait nécessaire de qualifier plus exactement la réponse immunologique par l'administration répétitive de la solution d'hémoglobine bovine à intervalle de plus de deux (2) semaines.

En résumé, la solution Oxyglobin est un substitut d'urgence, c'est-à-dire, utilisable à court terme, puisqu'il permet d'améliorer l'oxygénation tissulaire de manière temporaire. Ses limites sont toutefois les suivantes ; la possibilité d'une réaction anaphylactique, de même qu'une interférence possible des anticorps anti-hémoglobine bovine avec le transport de l'oxygène. Voilà pourquoi nous avons voulu déterminer la tolérance du produit, la réponse immunologique après administration répétitive du produit sur une période d'une année et l'effet des anticorps anti-hémoglobine bovine sur la  $P_{50}$  de la solution Oxyglobin.

## MATERIELS ET METHODES

### ANIMAUX

#### **Acquisition et sélection des animaux**

Vingt-six chiens mâles de race beagle, âgés de 8-12 mois et pesant 7.6 à 13.2 kg, ont été utilisés pour cette étude. Les chiens, élevés spécifiquement pour la recherche, ont été achetés chez un fournisseur commercial<sup>6</sup>. Avant leur arrivée, tous les chiens ont reçu une série de traitements anthelmintiques et ils ont été vaccinés suivant un protocole de vaccination standard (distemper, hépatite infectieuse, parainfluenza, leptospirose, parvovirus, rage).

#### **Conditionnement et hébergement des animaux**

Dès leur arrivée, les chiens ont été examinés par un technicien qualifié pour déceler d'éventuels signes de maladies pouvant avoir été exacerbées par le stress du transport. Les chiens, tous cliniquement sains, ont été mis en quarantaine et conditionnés pendant deux à quatre semaines en prévision de l'étude. Durant cette période, un bilan sanguin hématologique et biochimique et un examen parasitologique des selles ont été effectués.

---

<sup>6</sup> Hazelton Research Products, Inc., 6321 South Sixth Street, Kalamazoo, Mich. 49009 U.S.A.

Les chiens étaient hébergés dans des cages individuelles en acier inoxydable équipées d'abreuvoirs automatiques. La température ( $21 \pm 3^\circ\text{C}$ ) et l'humidité ( $50 \pm 20\%$ ) des locaux d'hébergement étaient contrôlées et enregistrées quotidiennement. L'éclairage des locaux prévoyait un cycle de 12 heures de luminosité et 12 heures de noirceur par période de 24 heures. De plus, une fréquence de 10 à 15 changements d'air à l'heure était effectués dans le local d'hébergement.

### **Nourriture et eau**

Une ration de 400 g d'une moulée commerciale<sup>7</sup>, équilibrée aux besoins nutritifs de l'espèce, a été servie une fois par jour pour une durée approximative de 2 heures. A quelques reprises, cette durée a été augmentée afin d'acclimater les animaux aux nouveaux locaux et d'ainsi permettre un prompt rétablissement après les procédures chirurgicales ou expérimentales.

L'eau était disponible en tout temps et provenait d'aqueducs municipaux mais était traitée par osmose inversée, radiations ultraviolettes et ultrafiltration. De plus, une analyse bactériologique et chimique de l'eau était effectuée périodiquement<sup>8</sup> par des laboratoires d'analyses. Les résultats de ces analyses sont archivés aux laboratoires ITR Canada Inc<sup>9</sup>.

---

<sup>7</sup> Teklad Certified 25% Lab Dog Diet, Harlan tekald, 2826 Latham Dr, PO Box 44220, Madison WI 53744-4220

<sup>8</sup> Laboratoires Analex, 3025 Montée St-Aubin, Laval, Québec, Canada ou Bodycote Technitrol Inc., 121 Hymus, Pointe-Claire, Québec, Canada

<sup>9</sup> Laboratoires ITR Canada Inc., 19601 Clark Graham, Baie D'Urfé, Québec, Canada

## PLANIFICATION PRÉ- ET POST-OPÉRATOIRE ET PRÉPARATION DES ANIMAUX

Une première étape pour la préparation des animaux consistait à poser une canule endoartérielle dans l'artère fémorale et à procéder à l'ablation de la rate ou à la splénectomie. Ces préparatifs étaient effectués au moins une semaine avant le début de l'expérimentation. La splénectomie était nécessaire afin d'éviter une contraction splénique qui pourrait être induite lors du processus d'hémodilution et alors fausser les valeurs d'hématocrite. L'implantation de la canule endoartérielle était nécessaire afin de permettre le prélèvement du sang lors de l'hémodilution ainsi que pour effectuer des mesures répétées de gaz sanguins.

### **Préparation pré-opératoire**

Les chiens ont reçu de la pénicilline<sup>10</sup> injectée par voie intramusculaire une journée précédant la splénectomie, puis 2 jours post-opératoire. Les chiens étaient privés de nourriture pendant 12 à 18 heures avant la chirurgie. Afin de prévenir la déshydratation, deux ou trois heures de restriction d'eau étaient respectées avant la chirurgie.

---

<sup>10</sup> Penlong XL, Pfizer Canada Inc.195, Dufferin Avenue, London, Ontario, Canada

Les animaux étaient tranquilisés par une injection intramusculaire combinant les pré-anesthésiques suivants : le chlorhydrate de mépéridine<sup>11</sup>, l'atropine<sup>12</sup> et l'acépromazine<sup>13</sup>. Un cathéter intraveineux<sup>14</sup>, introduit dans la veine céphalique, a servi pour injecter du thiopenthal sodium<sup>15</sup> à la dose de 30 mg/kg afin d'induire l'anesthésie et permettre l'intubation endotrachéale. Le chien était ensuite positionné en décubitus dorsal pour la préparation des sites d'incision de la région inguinale et de la région basse ventrale puis en décubitus ventral pour rasage de la région dorso-cervicale. Par la suite, les chiens étaient transférés en salle d'opération. L'anesthésie était maintenue par de l'isoflurane<sup>16</sup> véhiculé dans de l'oxygène et administré à l'aide d'un circuit semi-fermé. Une perfusion continue de lactate de Ringer<sup>17</sup> était alors débuté à un rythme de 10 ml/kg/h pour la durée de la chirurgie.

---

<sup>11</sup> Péthidine, Faulding (Canada), 8100, aut. Tanscanadienne, Kirkland, QC, Canada

<sup>12</sup> Atropine Sulfate, Ormond Veterinary Supply Ltd, 574 Shaver Road, Ancaster, Ontario, Canada

<sup>13</sup> Atravet, Ayerst Veterinary Laboratories, 400 Michener Road, Guelph, Ontario, Canada

<sup>14</sup> Angiocath IV Catheter, Becton Dickinson Canada Inc,

<sup>15</sup> Penthotal, Abbott, 1401 Sheridan Road, North Chicago, Illinois, USA

<sup>16</sup> Aeranne, Janssen – Santé Animale, 19 Green Belt Drive, North York, Ontario, Canada

<sup>17</sup> Lactated Ringer's Solution Injection, USP, Baxter Corporation, 2390 Argentia Road, Mississauga, Ontario, Canada

### **Procédures opératoires**

La canule artérielle était une tubulure stérile<sup>18</sup> introduite dans l'artère fémorale, préalablement disséquée et isolée, et localisée dans l'aorte abdominale, plus spécifiquement au niveau des reins. Cette canule était fixée avec un fil de polypropylène<sup>19</sup> et elle était ensuite passée de façon sous-cutanée jusqu'à la région interscapulaire à l'aide d'un trocart permettant de former un tunnel de la région inguinale à la région dorso-cervicale. Lorsque la canule était extériorisée au niveau de la région interscapulaire, l'ouverture cutanée inguinale était suturée à l'aide d'un fil non-absorbable.

### **Procédures post-opératoires**

Après le transfert à la salle de réveil, la canule artérielle était remplie d'une solution héparinisée<sup>20</sup> (0.05%) et sécurisée dans une poche attachée à une veste faite de mailles en nylon préalablement placée sur l'animal. Du butorphanol<sup>21</sup> était injecté par voie intramusculaire. Du trihydrate d'amoxicilline et clavulanate de potassium<sup>22</sup> était administré par voie orale, deux fois par jour pour 5 jours.

---

<sup>18</sup> Tygon Microbore Tubing (I.D. 0.50 x O.D. 0.90), Saint-Gobain Performance Plastics Corporation, PO Box 3660, Akron, OH 44309

<sup>19</sup> Prolen 2-0, Ethicon Inc. One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933

<sup>20</sup> Heparin sodium, Fischer Scientific Ltd, 112 Colonnade road, Nepean, ON, Canada

<sup>21</sup> Torbugésic, Ayerst Veterinary Laboratories, 400 Michener Road, Guelph, Ontario, Canada

<sup>22</sup> Clavamox, Pzifer Canada Inc. 195 Dufferin Avenue, London, Ontario, Canada

Les sites d'incision étaient inspectés quotidiennement et un antiseptique (chlorhexidine gluconate 0.05%<sup>23</sup>) était appliqué au besoin.

### **Préparation des animaux pour expérimentation**

Le jour de l'expérimentation, les chiens étaient reliés à des senseurs afin de permettre les mesures des paramètres cardiovasculaires. Une canule introductrice<sup>24</sup> était mise en place dans la veine jugulaire. Un cathéter artériel pulmonaire, de type Swan-Ganz<sup>25</sup>, était introduit dans la veine jugulaire, via la canule introductrice, puis avancé jusqu'à l'artère pulmonaire. Un ballonnet gonflable facilitait la progression du cathéter dans les chambres cardiaques et ensuite dans l'artère pulmonaire. Ce cathéter artériel permettait, d'une part la mesure de la pression veineuse ventrale (PVC) et l'injection de liquide froid, et d'autre part, par l'intermédiaire d'un thermistor, la mesure de la variation de la température du sang artériel pulmonaire. En effet, la lumière proximale du cathéter, située dans la veine cave ou de l'oreillette droite, permettait l'injection d'une solution froide (5 ml de chlorure de sodium à 0.9%) alors que le thermistor, situé à l'extrémité du cathéter, permettait de mesurer la température du liquide injecté. Le thermistor était raccordé à un ordinateur permettant le calcul de la courbe de thermodilution du sang selon la formule modifiée de Stewart-Hamilton (Sanmarco et coll., 1971).

---

<sup>23</sup> Hibidil, Zeneca Pharma, 2505 Meadowvale Road, Mississauga, Ontario, Canada

<sup>24</sup> Abbocath-T, Abbott Laboratories Ireland Ltd. Dublin 24, Ireland

<sup>25</sup> Baltherm 4 Lumen Thermal Dilution Catheter, olumbus Instruments, 950 North Hague Avenue, Columbus, Ohio 43204-2121 USA

Trois injections consécutives étaient réalisées à l'intérieur d'une minute et la valeur moyenne des trois valeurs de débit cardiaque était utilisée pour chaque enregistrement. La lumière distale du cathéter endoartériel pulmonaire permettait aussi le prélèvement de sang veineux mêlé pour les mesures des gaz sanguins à l'aide de seringues héparinées.

Un cathéter veineux était placé dans la veine céphalique pour permettre dans un premier temps, le remplacement du sang de l'animal par une solution de lactate de Ringer lors du processus d'hémodilution et dans un deuxième temps, l'administration du sang entier ou de l'Oxyglobin. Finalement, un thermistor rectal rattaché à l'ordinateur permettait de mesurer et d'enregistrer la température corporelle.

#### HÉMODILUTION NORMOVOLÉMIQUE ET INDUCTION DE L'ANÉMIE

L'hémodilution était réalisée en prélevant le sang de la canule endoartérielle et en le remplaçant immédiatement avec du lactate de Ringer, et ce, avec un volume représentant 2.5 fois le volume de sang prélevé. Le lactate de Ringer était administré par le cathéter intraveineux qui était rattaché une tubulure stérile et à un perfuseur. La vitesse de perfusion n'excédait pas 5 ml/kg/minute et elle variait en fonction de la PVC. En effet, celle-ci devait se maintenir à l'intérieur des valeurs de référence durant toute la procédure d'hémodilution. Tout au cours de cette hémodilution, l'hémoglobine était mesurée

de façon répétitive jusqu'à ce qu'elle atteigne la valeur ciblée de 50 g/L. Durant cette procédure, d'une durée maximale d'une heure, les animaux étaient conscients et ils étaient immobilisés dans un harnais.

#### RÉPARTITION DES GROUPES ET DÉTERMINATION DE LA POSOLOGIE MINIMALE EFFICACE

Après induction de l'anémie, un total de 18 chiens, répartis en 3 groupes de 6 chiens, ont reçu la solution Oxyglobin à des volumes de 7, 10 ou 15 ml/ kg. Un total de 4 chiens ont reçu un concentré érythrocytaire resuspendu dans une solution lactate de Ringer et administré à un volume de 10 ml/kg (groupe sang entier). Cette suspension avait une concentration en hémoglobine équivalente à celle de la solution Oxyglobin, soit de 130 g/L  $\pm$  10 g/L. Un dernier groupe de 4 chiens n'a reçu aucun traitement suite à l'induction de l'anémie (groupe contrôle).

#### Répartition des animaux dans les groupes,

volume et vitesse d'administration du sang entier et de la solution Oxyglobin :

Traitement	Volume d'administration (ml/kg)	Vitesse d'administration (ml/kg/hr)	Nombre de chien
Aucun traitement#	-	-	4
Sang entier	10	10	4
Oxyglobin	7	10	6
Oxyglobin	10	10	6
Oxyglobin	15	10	6

#groupe contrôle

Le volume total perfusé était calculé à partir du plus récent poids corporel de l'animal. De plus, afin de bien calculer le volume perfusé, chaque sac de perfusion (sang entier ou Oxyglobin) était pesé au début et à la fin de la période d'administration pour déterminer le volume administré. Celui-ci était à l'intérieur de 5% du volume calculé pour chaque animal.

La mesure du contenu en hémoglobine était effectuée à partir du sang prélevé de la canule artérielle dans une seringue héparinée<sup>26</sup> (1 ml) qui était ensuite conservé sur de la glace concassée jusqu'au moment de l'analyse. Les prélèvements étaient effectués aux étapes suivantes : avant et immédiatement après l'hémodilution, immédiatement après le traitement et à 1, 6, 12, 18 et 24 heures après le traitement. Les échantillons étaient analysés dans les cinq minutes suivant leurs prélèvements au moyen d'un Co-oximètre<sup>27</sup>. En utilisant le même échantillon sanguin, la mesure des gaz sanguins était ensuite effectuée au moyen d'un analyseur à gaz sanguin<sup>28</sup> qui mesurait la pression partielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>), la pression partielle en gaz carbonique (PaCO<sub>2</sub>), et le pH. L'appareil calculait ensuite le pourcentage de saturation en oxygène de l'hémoglobine (SaO<sub>2</sub>) à partir de la PaO<sub>2</sub>, du pH et de la température corporelle, le taux de bicarbonate (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) et l'excès de base (BE) à partir du pH et de la

---

<sup>26</sup> A-Line Kit (1cc Dry Heparinized Syringe), BD, 1 Becton Drive, Franklin Lakes, NJ USA 07417

<sup>27</sup> OSM 3 Hemoximètre, Radiometer American, Radiometer America, Inc., 810 Sharon Drive, Westlake, OH 44145 USA

<sup>28</sup> Nova Biomedical, 200 Prospect St #3, Waltham, MA, 02453, USA

PaCO<sub>2</sub>. Le contenu artériel en oxygène (CaO<sub>2</sub>) était mesuré grâce à un appareil<sup>29</sup> permettant une mesure réelle du CaO<sub>2</sub> contrairement à celui obtenu par l'analyseur des gaz sanguins qui est calculé à partir de l'hémoglobine et du pourcentage de saturation en oxygène de l'hémoglobine.

L'échantillon de sang artériel était ensuite centrifugé et le plasma obtenu était utilisé pour la détermination du contenu en hémoglobine dans le plasma par le co-oximètre. La mesure des gaz sanguins à partir du sang veineux mêlé était effectuée de la même façon que le sang artériel, permettant ainsi d'obtenir les valeurs de PvO<sub>2</sub>, PvCO<sub>2</sub>, pH, SvO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE, et CvO<sub>2</sub>. Les valeurs normales de ces paramètres sanguins sont présentées à l'appendice 9.

La mise en place du cathéter endoartériel pulmonaire permettait de mesurer le débit cardiaque (CO). En utilisant les valeurs de débit cardiaque, le poids corporel (en kg) et les mesures des gaz sanguins, il était alors possible de calculer les paramètres hémodynamiques suivants :

- transport systémique d'oxygène (DO<sub>2</sub>) calculé à partir du débit cardiaque et du contenu artériel en oxygène :  $(CO \times CaO_2)/poids$ .

- différence artério-veineuse en oxygène (différence AV) représente la différence entre le contenu du sang artériel et veineux en oxygène :  $(CaO_2 - CvO_2)$ .

- consommation tissulaire d'oxygène (VO<sub>2</sub>) calculée à partir du débit cardiaque et de la différence artério-veineuse en oxygène :

---

<sup>29</sup> LexO<sub>2</sub> Con, Hofpex Fiber Optics, Chestnut Hill, MA, USA

$$(CaO_2 - CvO_2) \times CO / \text{poids.}$$

-extraction tissulaire d'oxygène ( $O_2E$ ) calculée à partir de la différence artérioveineuse en oxygène et du contenu artériel en oxygène :

$$(CaO_2 - CvO_2) / CaO_2.$$

#### DÉTERMINATION DE LA RÉPONSE ÉRYTHROPOÏÉTIQUE

La deuxième portion de cette étude consistait à évaluer la production d'érythropoïétine sur une période de 24 heures et l'érythropoïèse sur une période de 7 jours. L'érythropoïèse était évaluée par la présence de réticulocytes ou de globules rouges polychromatophiles, de globules rouges nucléés en circulation, et par la présence d'anisocytose allant de pair avec la présence de jeunes globules rouges. Pour la mesure de l'érythropoïétine, un échantillon sanguin de 3 mL était prélevé par ponction veineuse dans des tubes sans anticoagulant avant l'hémodilution et 12 et 24 heures après l'hémodilution. Le sang prélevé était centrifugé et le sérum récolté était congelé. L'analyse était effectuée dans un laboratoire spécialisé<sup>30</sup>

---

<sup>30</sup> Department of Clinical Studies, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania 19104, USA.

Pour évaluer l'érythropoïèse, un échantillon sanguin de 0.75 ml était prélevé par ponction veineuse dans des tubes contenant de l'EDTA comme anticoagulant, aux moments suivants : avant traitement (jour 1), et aux jours 2, 3, 4, 5 et 7 post-induction de l'anémie. Le sang prélevé était analysé au moyen d'un analyseur hématologique<sup>31</sup> pour déterminer l'hématocrite, la numération des globules rouges, et le contenu en hémoglobine. L'appareil calculait ensuite les indices érythrocytaires suivants : volume globulaire moyen (VGM), concentration globulaire moyenne en hémoglobine (CGMH), hémoglobine globulaire moyenne (HGM). La morphologie des cellules était évaluée par l'intermédiaire d'un frottis sanguin coloré au Wright. Un second frottis était préparé et coloré avec le nouveau bleu de méthylène pour effectuer le comptage des réticulocytes.

Durant la période d'observation de sept jours, les chiens étaient examinés tous les jours par un technicien qualifié et la mesure du poids corporel était effectuée aux jours 1, 2 et 7 post-induction de l'anémie. À l'exception de huit chiens sur les 18 chiens répartis dans les groupes recevant la solution Oxyglobin, tous les chiens étaient euthanasiés au jour 7. Aucune autopsie n'a été faite.

---

<sup>31</sup> Technicon H\*1, Bayer Inc., 77 Belfield Road, Toronto, Ont, Canada

## DÉTERMINATION DE LA RÉPONSE IMMUNOLOGIQUE

La troisième portion de cette étude consistait à évaluer la réponse immunologique à la suite d'administrations répétitives de la solution Oxyglobin sur une période d'une année. La cédule de traitement et les lots utilisés sont présentés à l'Appendice 7. Pour ce faire, huit des 18 chiens répartis dans les groupes traités avec la Oxyglobin ont été retenus pour la portion de cette étude. La solution Oxyglobin était administrée, à un volume de 10 ml/kg, un total de neuf fois soit aux semaines 1 (jour 1), 4, 7, 10, 13, 16, 32, 40 et 48 post-induction de l'anémie. La réponse immunologique était déterminée par la mesure d'anticorps anti-hémoglobine bovine de type IgG et par la présence d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et C3 dans des sections de foie et de rein prélevées chez tous les chiens traités. De plus, la capacité des IgG anti-hémoglobine bovine de bloquer le transport de l'oxygène par la solution Oxyglobin a été étudiée *in vitro*.

### **Mesures des anticorps anti-hémoglobine bovine**

Un échantillon de sang de 2 ml était prélevé par ponction veineuse aux occasions suivantes : avant le traitement (jour 1), et aux semaines 3, 6, 9, 12, 15, 18, 20, 24, 34, 42, 45 et 50 post-induction de l'anémie. Le sang était centrifugé et le sérum récolté était par la suite congelé. La détermination de la présence d'anticorps anti-hémoglobine bovine de type IgG à l'aide d'une méthode de

radioimmunoessai en phase solide par protéine de type A (Hamilton et coll., 1979) était effectuée dans un laboratoire extérieur<sup>32</sup>.

Pour cet essai, la solution Oxyglobin était couplée de façon covalente avec de la Sépharose afin de former une phase solide contenant l'antigène (March et coll., 1974). L'Oxyglobin-Sepharose était ensuite pipetée (0.5 ml, 1% v/v) dans des tubes contenant 0.1 ml de sérum dilué (1:50). Une incubation de 12 à 18 heures permettait la liaison des anticorps, si présents, avec l'antigène (hémoglobine bovine). La protéine A de staphylocoque marquée avec I<sup>135</sup> était ajoutée à chaque tube (150 000 cpm/tube) afin de permettre la détection des anticorps liés à l'hémoglobine bovine (Lind et coll., 1970). La mesure de la radioactivité était déterminée par un appareil<sup>33</sup> permettant de déterminer la quantité d'anticorps en U/ml de sérum suivant une méthode a permis, par interpolation selon une courbe standardisée, (Butler et Hamilton, 1991). Les résultats étaient ensuite corrigés avec le facteur de dilution approprié et rapportés en kU/ml. Les sérums ont été analysés à l'aveugle.

### **Examen histopathologique et détermination des immunoglobulines dans les organes cibles (foie, rein)**

Un examen histologique et des tests d'immunofluorescence ont été réalisés sur des sections de foie et de rein. Ces organes ont été prélevés chez

---

<sup>32</sup> John Hopkins University School of Medicine, Reference laboratory for dermatology, allergy and clinical immunology, Hopkins Bayview Circle, Baltimore, Maryland 21224, USA.

<sup>33</sup> Parckard Instruments Cobra IV Gamma Counter, Packard Instrument Company, 800 Research Parkway, Meriden, CT 06450 U.S.A.

tous les sujets à la fin de l'étude, fixés dans la formaline tamponnée à 10% puis dans la paraffine. Des coupes de 6 microns d'épaisseur ont été faites et colorées à l'hématoxyline-éosine pour examen histopathologique. Les tests d'immunofluorescence ont été effectués à partir de sections non-colorées. Les immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et C3 anti-chien conjuguées à la fluorescéine, ont été titrées dans le foie et le rein des chiens traités. L'intensité et les patrons de coloration ont été comparés à des sections de foie et de reins provenant de chiens non-traités (contrôle négatif) et à des tissus de référence (contrôle positif). Cet examen qualitatif a été fait à l'aveugle afin de permettre une impartialité entre les sections examinées.

### **Etude d'interférence fonctionnelle**

La capacité de l'hémoglobine à lier l'oxygène dépend d'un changement de conformation. Celui-ci est influencé par des pressions croissantes d'oxygène. La  $pO_2$  à laquelle 50% de l'hémoglobine est chargée en oxygène correspond à la  $P_{50}$  et elle est une mesure de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. La liaison d'anticorps avec l'hémoglobine bovine pourrait donc affecter cette affinité pour l'oxygène. La capacité des IgG anti-hémoglobine bovine de bloquer le transport de l'oxygène a été étudiée *in vitro*. Pour cette analyse, 1.5 ml de sérum de chaque chien traité était pipeté dans des tubes contenant 20 microlitres de la solution Oxyglobin. Une première incubation de 30 minutes à 37°C était suivie d'une deuxième incubation à 4°C pendant 14 à 16 heures. Le mélange était

ensuite pipeté dans la cuvette de l'analyseur<sup>34</sup> de la courbe de dissociation de l'hémoglobine. Dans cet analyseur, le mélange était d'abord désoxygéné avec du N<sub>2</sub> puis réoxygéné avec une solution enrichie d'oxygène. La pO<sub>2</sub> de cette solution est ensuite mesurée et la P<sub>50</sub> était comparée à celle obtenue avec une solution d'hémoglobine purifiée et aux échantillons obtenus avant traitement avec la solution Oxyglobin.

#### ANALYSES STATISTIQUES

Les résultats obtenus étaient compilés pour chaque paramètre et la moyenne arithmétique  $\pm$  l'écart-type était déterminé pour chaque mesure. Les paramètres suivants étaient soumis aux analyses statistiques : hémoglobine totale, hémoglobine plasmatique, contenu artériel en oxygène, contenu veineux en oxygène, différence artério-veineuse en oxygène, débit cardiaque, transport systémique d'oxygène, consommation tissulaire d'oxygène et l'extraction tissulaire d'oxygène.

Les analyses statistiques comprenaient une analyse de variance à un critère de classification (ANOVA), une régression linéaire et un test de Tukey. L'ANOVA était effectuée afin de vérifier s'il y avait une différence significative entre les groupes ( $p \leq 0.05$ ). Cette analyse comprenait un contraste linéaire pour les effets liés au traitement, prenant en considération la valeur moyenne des trois groupes versus le groupe non-traité. Par la suite, une régression linéaire simple était appliquée aux groupes traités avec la solution Oxyglobin afin

---

<sup>34</sup> Hemox-Analyzer, TCS Medical Products, New Hope, PA, USA

d'évaluer si la réponse, aux volumes croissants administrés, était linéaire. Un test de Tukey a finalement été utilisé pour chacun des groupes afin de vérifier si la variation aux différents temps de mesure, à l'intérieur d'un groupe par rapport à la valeur avant traitement (post-hémodilution), était significative ( $p \leq 0.05$ ).

Ces analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des procédures PROC GLM, PROC REG et PROC MEANS du logiciel SAS<sup>35</sup>.

---

<sup>35</sup> SAS World Headquarters, SAS Campus Drive, Cary, NC 27513 USA

## RESULTATS

### EFFETS RELIÉS À L'INDUCTION DE L'ANÉMIE (TABLEAU I)

L'hémodilution a produit une baisse de la concentration moyenne en hémoglobine de 124 g/L à 49 g/L, une diminution du transport systémique d'oxygène ( $DO_2$ ) de 64.7 à 28.4 mL/dl, et par conséquent, une diminution du contenu artériel en oxygène ( $CaO_2$ ) de 16.6 à 7.3 mL/dl. Ceci représente un degré d'hémodilution d'environ 50%. Le degré d'hémodilution a été calculé en effectuant le rapport : (hémoglobine pré-hémodilution – hémoglobine post-hémodilution) / hémoglobine pré-hémodilution.

La baisse de la concentration en hémoglobine et du contenu artériel en oxygène n'étaient pas accompagnée d'une augmentation du débit cardiaque. Par contre, une augmentation importante du coefficient d'extraction de l'oxygène de 26 à 54% a permis de maintenir les valeurs de consommation tissulaire d'oxygène à l'intérieur des valeurs normales.

Tableau I. Valeurs moyennes et écart-types des variables reliées à l'induction de l'anémie (n=26)

	Pré-Hémodilution	Post-Hémodilution
HGB (g/L)	124 ± 9.9	49 ± 1.5
CaO <sub>2</sub> (ml/dl)	16.6 ± 1.23	7.3 ± 0.66
CvO <sub>2</sub> (ml/dl)	12.2 ± 1.21	3.3 ± 0.83
DO <sub>2</sub> (ml/dl)	64.7 ± 16.71	28.4 ± 7.89
VO <sub>2</sub> (ml/dl)	16.8 ± 4.54	15.2 ± 4.37
O <sub>2</sub> E (%)	26 ± 5.3	54 ± 10.5
CO (L/min)	4.0 ± 1.05	3.9 ± 0.93

HGB= hémoglobine;

CaO<sub>2</sub>= contenu en oxygène du sang artériel,

CvO<sub>2</sub>=contenu en oxygène du sang veineux ;

DO<sub>2</sub>=transport systémique d'oxygène ;

VO<sub>2</sub>= consommation tissulaire d'oxygène ;

CO= débit cardiaque ;

O<sub>2</sub>E= extraction tissulaire d'oxygène

L'hémodilution a aussi produit une baisse de la  $pO_2$  dans le sang veineux mêlé de 32% et une baisse de la saturation de l'hémoglobine dans le sang veineux mêlé de 27%, et ce, par rapport aux valeurs pré-hémodilution. Les valeurs de pH,  $pCO_2$ ,  $HCO_3^-$ , et de saturation de l'hémoglobine dans le sang artériel sont demeurés inchangées après l'hémodilution.

#### EFFETS RELIÉS AUX TRAITEMENTS

##### **Hémoglobine plasmatique (Tableau II; Appendice 1)**

L'administration de la solution Oxyglobin a produit une augmentation de la concentration en hémoglobine dans le plasma. Cette augmentation était proportionnelle aux volumes croissants administrés. Les valeurs maximales ont été observées immédiatement après le traitement dans chacun des groupes traités. La concentration plasmatique maximale en hémoglobine était de 15, 20 et 26 g/L pour les groupes recevant la solution Oxyglobin aux volumes de 7, 10 et 15 ml/kg, respectivement. Après 24 heures, les concentrations en hémoglobine plasmatique ont diminué de moitié. Ceci nous indique que la demi-vie de la solution Oxyglobin est de 24 heures. Les augmentations étaient statistiquement significatives ( $p < 0.05$ ) dans tous les groupes Oxyglobin lorsque comparées aux valeurs obtenues avant traitement (valeurs de référence). De plus, la réponse aux volumes croissants administrés était linéaire, et ce, jusqu'à 24 heures post-traitement.

Tableau II. Valeurs moyennes et écart-types de l'hémoglobine plasmatique avant et après traitement

	Contrôle		PRBC		Oxyglobin		Oxyglobin	
	0 ml/kg	10 ml/kg	10 ml/kg	7 ml/kg	10 ml/kg	15 ml/kg		
Plasma Hb (g/L)								
Avant Anémie	0 ± 0.0	0 ± 0.5	0 ± 0.0	0 ± 0.0	0 ± 0.5	0 ± 0.4		
Après Anémie	0 ± 0.0	0 ± 0.0	0 ± 0.0	0 ± 0.0	0 ± 0.0	0 ± 0.0		
Après Traitement								
T= 0 heure	0 ± 0.0	1 ± 0.5	15 ± 1.1*	20 ± 1.3*	26 ± 2.3*			
T= 12 heures	0 ± 0.0	0 ± 0.5	10 ± 1.0*	14 ± 0.5*	20 ± 3.0*			
T= 18 heures	0 ± 0.0	0 ± 0.5	8 ± 0.8*	12 ± 1.0*	17 ± 2.4*			
T= 24 heures	0 ± 0.0	0 ± 0.0	7 ± 1.0*	10 ± 1.0*	14 ± 2.6*			

PRBC= sang entier

\*P < 0.05

Tel que prévue, la concentration plasmatique en hémoglobine n'a pas variée dans le groupe contrôle (aucun traitement) et ainsi que dans le groupe recevant le sang entier.

### **Hémoglobine totale (Tableau III; Appendice 2; Figures 9, 10 et 11)**

L'administration de la solution Oxyglobin a produit une augmentation de la concentration de l'hémoglobine totale de 49 g/L à 62, 64 et 70 g/L. immédiatement après l'administration de 7, 10 et 15 ml/kg, respectivement. Ces augmentations étaient statistiquement significatives ( $p < 0.05$ ) lorsque celles-ci étaient comparées aux valeurs obtenues avant traitement (valeurs de référence), et ce jusqu'à 24 heures post-induction de l'anémie. L'administration de la solution Oxyglobin à un volume de 15 ml/kg a permis d'augmenter la concentration en hémoglobine à des valeurs supérieures à 70 g/L jusqu'à 12 heures après le traitement. La réponse aux volumes croissants administrés était linéaire jusqu'à 18 heures post-traitement.

L'administration du sang entier, à un volume de 10 ml/kg, a produit une augmentation de la concentration en l'hémoglobine totale de 49 g/L à 77 g/L. Ces augmentations étaient statistiquement significatives ( $p < 0.05$ ) lorsque celles-ci étaient comparées aux valeurs obtenues avant traitement (valeurs de référence), et ce jusqu'à 24 heures post-traitement. De plus, la concentration en

hémoglobine s'est maintenue à des valeurs supérieures ou très près de 70 g/L jusqu'à 24 heures après le traitement.

Dans le groupe contrôle, une augmentation graduelle de la concentration en hémoglobine totale a été observée durant la période de 24 heures (50 à 63 g/L). Cependant, ces augmentations n'étaient pas significatives lorsque comparées à leurs valeurs de référence.

En résumé, l'augmentation de la concentration en hémoglobine totale dans le groupe Oxyglobin recevant une posologie de 15 ml/kg était comparable à celle observée dans le groupe recevant le sang entier.

Tableau III. Valeurs moyennes et écart-types de l'hémoglobine totale, avant et après traitement

Hb (g/L)	Contrôle		PRBC		Oxyglobin		Oxyglobin	
	0 ml/kg	10 ml/kg	10 ml/kg	7 ml/kg	10 ml/kg	15 ml/kg		
Avant Anémie	128 ± 6.6	128 ± 12.2	127 ± 8.6	127 ± 11.5	127 ± 11.5	115 ± 7.0		
Après Anémie	50 ± 1.0	49 ± 2.2	49 ± 1.6	49 ± 1.8	49 ± 1.8	49 ± 1.0		
Après Traitement								
T= 0 heure	51 ± 2.4	74 ± 2.9*	62 ± 1.5*	64 ± 3.4*	64 ± 3.4*	70 ± 3.6*		
T= 12 heures	55 ± 6.4	68 ± 4.2*	58 ± 5.0*	62 ± 3.3*	62 ± 3.3*	70 ± 2.7*		
T= 18 heures	56 ± 6.4	66 ± 5.3*	60 ± 10.5*	62 ± 4.6*	62 ± 4.6*	66 ± 5.1*		
T= 24 heures	63 ± 17.8	69 ± 3.3*	55 ± 4.6*	57 ± 4.5*	57 ± 4.5*	62 ± 5.6*		

PRBC= sang entier

\*P < 0.05

### **Variables cardiovasculaires (Tableau IV; Appendice 3)**

#### Contenu en oxygène du sang artériel et veineux ( $CaO_2$ et $CvO_2$ )

Des augmentations du  $CaO_2$  ont été observées, par rapport aux valeurs mesurées après induction de l'anémie (valeurs de référence), à tous les temps de mesure dans tous les groupes, incluant le groupe contrôle. Ces augmentations étaient significatives à tous les temps de mesure dans le groupe recevant le sang entier et le groupe Oxyglobin recevant un volume de 15 ml/kg. Ces augmentations étaient significatives dans le groupe Oxyglobin recevant un volume de 7 ml/kg à tous les temps de mesure, à l'exception de la mesure prise 12 heures après traitement, et dans le groupe Oxyglobin recevant un volume de 10 ml/kg, à l'exception des mesures prises 1 heure après traitement et 24 heures après traitement. À noter que les valeurs maximales ont été observées dans le groupe Oxyglobin recevant un volume de 15 ml/kg à 6, 18 et 24 heures après traitement, alors que les valeurs minimales ont généralement été observées dans le groupe contrôle. Une réponse linéaire aux volumes croissants administrés de la solution Oxyglobin a été observée aux temps de mesures 1, 6, 12, 18 et 24 heures après traitement.

Des augmentations du  $CvO_2$  ont été observées, par rapport aux valeurs mesurées après induction de l'anémie (valeurs de référence), à tous les temps de mesure dans tous les groupes, incluant le groupe contrôle. Les valeurs maximales ont été observées dans le groupe Oxyglobin recevant un volume de

15 ml/kg et le groupe recevant le sang entier. Ces augmentations étaient significatives à tous les temps de mesure pour le groupe recevant le sang entier. Dans le groupe recevant la solution Oxyglobin un volume de 7 ml/kg, les augmentations par rapport aux valeurs de référence étaient significatives immédiatement après traitement et à 1 et 24 heures post-traitement. Dans les groupes recevant Oxyglobin aux volumes de 10 et 15 ml/kg, ces augmentations étaient significatives immédiatement après traitement et à 6 et 18 heures post-traitement. Dans le groupe contrôle, une seule augmentation était significative par rapport aux valeurs de référence, soit à 12 heures post-traitement. Une réponse linéaire aux volumes croissants administrés de la solution Oxyglobin a été observée 18 heures après le traitement.

Tableau IV. Valeurs moyennes et écart-types du contenu en oxygène du sang artériel (CaO<sub>2</sub>) et du sang veineux mêlé (CvO<sub>2</sub>), avant et après traitement

	Contrôle				
	0 ml/kg	PRBC 10 ml/kg	Oxyglobin 7 ml/kg	Oxyglobin 10 ml/kg	Oxyglobin 15 ml/kg
CaO <sub>2</sub>	16.8 ± 0.33	17.2 ± 1.99	16.7 ± 1.01	16.8 ± 1.22	15.9 ± 1.30
(ml/dl)	6.9 ± 0.57	6.8 ± 0.49	7.6 ± 0.60	7.3 ± 0.61	7.5 ± 0.77
Après Traitement					
T= 0 heure	-	10.4 ± 0.42*	9.4 ± 1.42*	9.0 ± 0.66*	10.1 ± 1.39*
T= 12 heures	8.1 ± 1.35	10.3 ± 0.70*	8.8 ± 1.52	9.8 ± 1.24*	11.2 ± 2.10*
T=18 heures	8.6 ± 0.68*	10.1 ± 0.85*	10.3 ± 1.18*	11.9 ± 2.77*	13.0 ± 1.08*
T= 24 heures	9.3 ± 0.67*	10.1 ± 0.54*	9.4 ± 1.17*	9.0 ± 1.67	12.6 ± 1.97*
CvO <sub>2</sub>	11.8 ± 0.62	12.5 ± 1.54	12.4 ± 1.13	12.4 ± 0.83	11.9 ± 1.80
(ml/dl)	2.9 ± 0.85	2.7 ± 0.52	3.4 ± 0.51	3.1 ± 0.46	4.3 ± 0.95
Après Traitement					
T= 0 heure	-	5.1 ± 0.27*	4.4 ± 0.84*	3.9 ± 0.22*	6.0 ± 0.46 *
T= 12 heures	4.1 ± 1.06 *	5.6 ± 0.67*	3.8 ± 0.70	4.3 ± 1.49	4.9 ± 1.01
T= 18 heures	4.2 ± 0.52	5.3 ± 0.46*	4.4 ± 1.28	4.9 ± 0.95*	7.0 ± 0.82*
T= 24 heures	4.0 ± 0.46	5.0 ± 1.04*	4.1 ± 0.79*	3.8 ± 0.80	4.9 ± 0.96

PRBC= sang entier

\*P < 0.05

Différence artérioveineuse en oxygène ( $CaO_2 - CvO_2$  ou différence A-V)

Une augmentation de la différence A-V a été observée par rapport aux valeurs de référence dans tous les groupes, incluant le groupe contrôle. Cette augmentation était significative dans le groupe recevant le sang entier 1 heure après le traitement seulement. Dans le groupe Oxyglobin recevant un volume de 7 ml/kg, les augmentations étaient significatives à 6, 18 et 24 heures après traitement. Dans le groupe Oxyglobin recevant un volume de 10 ml/kg, ces augmentations étaient significatives immédiatement après traitement et à 6 et 18 heures après traitement. Dans le groupe Oxyglobin recevant un volume de 15 ml/kg, ces augmentations étaient significatives à 6, 12, 18 et 24 heures après traitement.

Une réponse linéaire aux volumes croissants administrés de la solution Oxyglobin a été observée à 12 heures et 18 heures après le traitement (Tableau V).

Tableau V. Valeurs moyennes et écart-types de la différence artério-veineuse en oxygène, avant et après traitement

	Contrôle		PRBC		Oxyglobin		Oxyglobin	
	0 ml/kg		10 ml/kg		7 ml/kg		10 ml/kg	
A-V diff (ml/dl)								
Avant Anémie	5.0 ± 0.47	4.7 ± 0.1.18	4.2 ± 1.14	4.5 ± 0.85	4.0 ± 1.10			
Après Anémie	4.0 ± 0.98	4.1 ± 0.94	4.2 ± 0.78	4.2 ± 0.88	3.3 ± 0.76			
Après Traitement								
T= 0 heure	-	5.3 ± 0.44	5.0 ± 1.66	5.0 ± 0.59*	4.2 ± 1.23			
T= 12 heures	4.0 ± 0.60	4.7 ± 0.24	5.0 ± 1.16	6.1 ± 1.89	6.2 ± 1.78*			
T= 18 heures	4.3 ± 0.88	4.8 ± 1.23	5.9 ± 0.82*	7.0 ± 2.78*	6.0 ± 0.83*			
T= 24 heures	5.3 ± 0.31	5.1 ± 0.54	5.3 ± 0.67*	5.2 ± 2.14*	7.7 ± 2.50*			

PRBC= sang entier

\*P < 0.05

### Débit cardiaque

Des variations dans les mesures de débit cardiaque ont été observées durant la période de 24 heures mais il n'y avait pas de différence significative entre les groupes recevant la solution Oxyglobin ou le sang entier et le groupe contrôle. De plus, aucune réponse linéaire aux volumes croissants administrés de la solution Oxyglobin n'a été observée (Tableau VI).

### Transport systémique d'oxygène (DO<sub>2</sub>)

Une augmentation des valeurs du transport systémique d'oxygène a été observée par rapport aux valeurs de référence dans le groupe recevant le sang entier et dans le groupe Oxyglobin. Dans le groupe recevant le sang entier, ces augmentations étaient seulement significatives immédiatement après le traitement. Dans le groupe Oxyglobin recevant un volume de 7 ml/kg, ces augmentations étaient significatives aux temps de mesure 12, 18 et 24 heures après le traitement. Dans le groupe Oxyglobin recevant un volume de 10 ml/kg, ces augmentations étaient significatives au temps de mesure 24 heures après le traitement. Dans le groupe Oxyglobin recevant un volume de 15 ml/kg, ces augmentations étaient significatives à 1, 18 et 24 heures après le traitement. Les augmentations dans ce groupe étaient plus importantes comparativement aux autres groupes aux temps de mesure 18 et 24 heures après le traitement. Dans le groupe contrôle, ces augmentations n'étaient pas significatives. Une réponse linéaire aux volumes croissants administrés de la solution Oxyglobin a été observée 12 et 18 heures après le traitement (Tableau VII).

Tableau VI. Valeurs moyennes et écart-types du débit cardiaque (CO), avant et après traitement

	Contrôle		PRBC		Oxyglobin		Oxyglobin	
	0 ml/kg		10 ml/kg		7 ml/kg		10 ml/kg	15 ml/kg
CO	3.60 ± 0.765		3.30 ± 0.295		3.80 ± 1.021		4.48 ± 1.119	4.46 ± 1.316
(L/min)	4.43 ± 0.766		3.45 ± 0.435		3.80 ± 0.808		3.77 ± 1.142	4.30 ± 1.175
Après Traitement								
T= 0 heure	-		3.42 ± 0.705		4.12 ± 0.769		4.12 ± 0.615	4.29 ± 0.948
T= 12 heures	4.29 ± 0.965		4.48 ± 1.953		4.46 ± 0.779		4.16 ± 0.621	3.93 ± 1.240
T= 18 heures	4.49 ± 0.388		3.68 ± 1.286		4.65 ± 0.660		4.54 ± 0.780	4.46 ± 1.066
T= 24 heures	4.54 ± 0.651		3.67 ± 1.297		4.56 ± 0.908		4.31 ± 0.824	4.68 ± 1.022

PRBC= sang entier

\*P < 0.05

Tableau VII. Valeurs moyennes et écart-types du transport systémique d'oxygène (DO<sub>2</sub>), avant et après traitement

	Contrôle		PRBC		Oxyglobin		Oxyglobin	
	0 ml/kg	10 ml/kg	10 ml/kg	7 ml/kg	10 ml/kg	15 ml/kg		
DO <sub>2</sub>	54.7 ± 13.91	54.4 ± 2.17	63.5 ± 18.17	72.1 ± 14.08	72.4 ± 20.80			
(ml/dl)	27.2 ± 2.77	22.8 ± 3.41*	28.7 ± 5.38	26.7 ± 8.01	34.3 ± 11.92			
Après Traitement								
T= 0 heure	-	34.0 ± 4.54	38.8 ± 9.10	35.8 ± 5.35	43.7 ± 4.55			
T= 12 heures	30.8 ± 6.44	42.4 ± 11.69	38.9 ± 5.50*	36.7 ± 6.15	47.0 ± 18.67			
T= 18 heures	34.5 ± 3.45	34.3 ± 2.59	49.4 ± 11.70	51.2 ± 17.85	58.7 ± 8.57*			
T= 24 heures	37.3 ± 9.00	34.7 ± 6.91	42.1 ± 6.02*	37.0 ± 7.34*	59.7 ± 9.07*			

PRBC= sang entier

\*P < 0.05

### Consommation tissulaire d'oxygène ( $VO_2$ )

Des changements significatifs de la  $VO_2$  ont été observés dans les groupes sang entier et Oxyglobin. Ces changements étaient variables et n'indiquaient aucune tendance définie. Dans le groupe contrôle, les changements de la  $VO_2$  n'étaient pas significatifs par rapport aux valeurs de référence. Une réponse linéaire aux volumes croissants administrés de la solution Oxylobin était observée 24 heures après traitement (Tableau VIII).

### Extraction tissulaire d'oxygène ( $O_2E$ )

Une diminution significative des valeurs d'extraction tissulaire a été observée dans les groupes contrôle et sang entier. Cette diminution était significative 12 heures après le traitement avec le sang entier. Dans le groupe Oxyglobin recevant un volume de 7 ml/kg, une augmentation significative des valeurs d'extraction tissulaire en oxygène était observée 6 heures après le traitement. Une réponse linéaire aux volumes croissants administrés de la solution Oxyglobin a été observée 12 heures après le traitement (Tableau IX).

En résumé, les augmentations du contenu en oxygène du sang artériel étaient significatives dans le groupe Oxyglobin recevant un volume de 15 ml/kg et dans le groupe recevant le sang entier pendant presque toute la période de 24 heures. Ces augmentations du contenu en oxygène du sang artériel étaient maximales dans le groupe Oxyglobin (temps de mesure 18 et 24 heures après

traitement). Les autres variables cardiovasculaires ont démontré des changements moins clairs que ceux observés pour le  $\text{CaO}_2$ .

Tableau VIII. Valeurs moyennes et écart-types des de la consommation tissulaire d'oxygène (VO<sub>2</sub>), avant et après traitement

	Contrôle		PRBC		Oxyglobin		Oxyglobin	
	0 ml/kg	10 ml/kg	10 ml/kg	7 ml/kg	10 ml/kg	15 ml/kg		
VO <sub>2</sub> Avant Anémie	16.2 ± 4.55	14.7 ± 2.53	15.8 ± 5.31	18.9 ± 3.59	17.9 ± 5.67			
(ml/dl) Après Anémie	15.6 ± 3.89	13.6 ± 2.39	16.0 ± 4.73	15.0 ± 3.19	15.0 ± 6.82			
Après Traitement								
T= 0 heure	-	17.3 ± 2.98	20.8 ± 8.36	20.0 ± 3.02*	16.3 ± 5.23			
T= 12 heures	15.0 ± 2.21	19.4 ± 4.77	21.6 ± 3.50	19.1 ± 3.76	25.9 ± 14.54			
T= 18 heures	17.8 ± 2.32	15.8 ± 1.88	28.3 ± 7.44*	28.0 ± 14.00	27.2 ± 5.12*			
T= 24 heures	21.1 ± 4.26	17.3 ± 0.90*	23.5 ± 2.06 *	21.4 ± 9.20	36.4 ± 11.27*			

PRBC= sang entier

\*P < 0.05

Tableau IX. Valeurs moyennes et écart-types de l'extraction tissulaire d'oxygène (O<sub>2</sub>E), avant et après traitement

	Contrôle		PRBC		Oxyglobin		Oxyglobin	
	0 ml/kg		10 ml/kg		7 ml/kg		10 ml/kg	
O <sub>2</sub> E (%) Avant Anémie	30 ± 2.9		27 ± 5.0		25 ± 6.2		26 ± 3.9	
Après Anémie	58 ± 13.3		60 ± 10.0		55 ± 7.2		58 ± 7.6	
Après Traitement								
T= 0 heure	-		51 ± 2.8		52 ± 10.5		56 ± 3.0	
T= 12 heures	49 ± 6.1		46 ± 3.7*		57 ± 6.2		61 ± 12.8	
T= 18 heures	50 ± 7.9		47 ± 8.9		58 ± 9.1		57 ± 13.4	
T= 24 heures	57 ± 2.6		51 ± 8.3		56 ± 5.4		56 ± 18.6	

PRBC= sang entier

\*P < 0.05

## DÉTERMINATION DE LA RÉPONSE ÉRYTHROPOÏÉTIQUE

### **Érythropoïétine (EPO) (Tableau X; Appendice 4)**

Les valeurs d'érythropoïétine avant induction de l'anémie variaient entre 1 et 7 IU/L chez tous les chiens testés. Ces valeurs étaient à l'intérieur des valeurs de référence citées dans la littérature (Pechereau et coll., 1997; Cook et Lothrop, 1994). Après induction de l'anémie, ces valeurs ont augmentées dans tous les groupes incluant le groupe contrôle. Douze (12) heures après induction de l'anémie nous avons observé chez tous les sujets, une augmentation des valeurs d'érythropoïétine qui s'échalaient entre 55 et 102 IU/L. Vingt-quatre (24) heures après l'induction de l'anémie, ces valeurs variaient entre 17 et 163 IU/L. Malgré une grande variabilité observée entre les sujets, aucun effet relié au traitement n'a été observé.

### **Réticulocytes (Tableau XI; Appendices 5 et 6)**

Le nombre absolu de réticulocytes a augmenté dans tous les groupes, incluant le groupe contrôle à partir du jour 3 ou 4 de la période d'observation. Aucun effet relié au traitement n'a été observé. L'examen du frottis sanguin a mis en évidence une anisocytose et une polychromasie.



Tableau XI. Valeurs moyennes des réticulocytes ( $\times 10^9/L$ ), avant et après traitement

	Avant Anémie	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Jour 7
Contrôle	85.4 (4)	88.7 (4)	165.9 (3)	335.5 (2)	352.3 (2)	454.9 (3)
PRBC, 10 ml/kg	46.5 (5)	48.5 (4)	47.0 (3)	152.3 (4)	196.5 (3)	368.9 (3)
Oxyglobin, 7 ml/kg	46.1 (6)	48.2 (6)	74.9 (5)	140.8 (5)	312.6 (4)	317.2 (5)
Oxyglobin, 10 ml/kg	42.6 (4)	56.9 (6)	143.7 (5)	146.0 (3)	269.9 (3)	303.5 (4)
Oxyglobin, 15 ml/kg	27.0 (6)	31.8 (6)	35.7 (4)	80.4 (3)	72.7 (4)	212.9 (6)

(n) = nombre de chiens examinés

## DÉTERMINATION DE LA RÉPONSE IMMUNOLOGIQUE

La solution Oxyglobin était administrée chez huit chiens pour un total de 9 fois sur une période de 50 semaines. Les administrations 1 à 6 étaient faites à toutes les trois semaines soit à la semaine 1, 4, 7, 10, 13 et 16 post-induction de l'anémie. Les administrations 7 à 9 étaient faites toutes les 8 semaines suivant un repos de 16 semaines après la 6<sup>ième</sup> administration.

### **Examen clinique**

À l'exception d'un épisode transitoire d'œdème facial chez un chien (#4104) lors de la 7<sup>ième</sup> administration, l'administration de la solution Oxyglobin a été bien tolérée chez tous les sujets. Aucune réaction anaphylactique n'a été observée.

### **Mesures des anticorps anti-hémoglobine bovine (Figure 7; Appendice 8)**

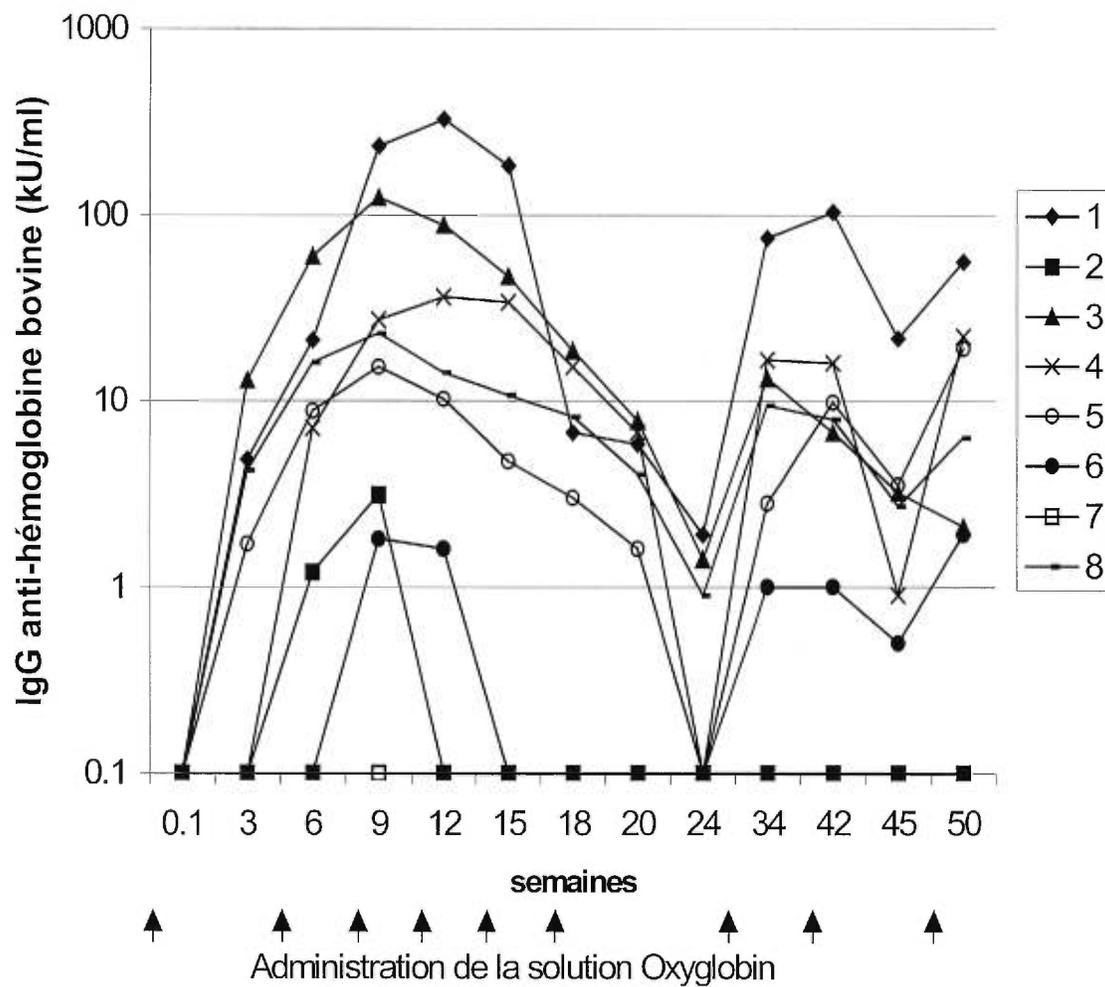
La présence d'immunoglobulines de type IgG anti-hémoglobine bovine a été détectée chez 7 des 8 chiens testés (Figure 7). En effet, un chien (#7 ou 5005) n'a pas démontré de concentrations sériques d'IgG anti-hémoglobine bovine mesurable durant toute la période d'évaluation. Un autre chien (#2 ou 3006) avait un niveau sérique d'IgG anti-hémoglobine bovine peu élevé mais détectable lors de la première et de la deuxième administration. Les niveaux sériques de ce chien ont atteint un maximum lors de la 3<sup>ième</sup> administration (3.1 KU/ml) et ils étaient non détectables après les 6, 7, 8 et 9<sup>ième</sup> administration. Les 6 autres chiens ont démontré une réponse sérique biphasique très marquée débutant deux semaines après la deuxième administration et atteignant des

valeurs maximales à la semaine 12. Les valeurs maximales variaient entre 1.8 et 323 KU/ml. Cette réponse maximale coïncidait avec la cumulation des 6 premières administrations de la solution Oxyglobin. Une réponse cumulative similaire a été observée lors des administrations 7 à 9 mais celle-ci était moins élevée que la réponse cumulative observée suivant des administrations 1 à 6. Pendant la période de repos de 16 semaines, les niveaux sériques d'IgG ont diminués chez la plupart des chiens à des niveaux représentant 1/100<sup>ième</sup> de leur valeur maximale.

### **Histopathologie**

L'examen histologique n'a pas révélé de pathologie rénale ou hépatique liée à l'administration de la solution Oxyglobin. Les changements microscopiques liés à l'administration de la solution Oxyglobin comprenaient une pigmentation dorée à brunâtre des ganglions médiastinaux chez un chien, et une basophilie des tubules rénaux chez deux chiens.

Figure 7. Détermination des immunoglobulines anti-hémoglobine bovine



### **Immunohistopathologie**

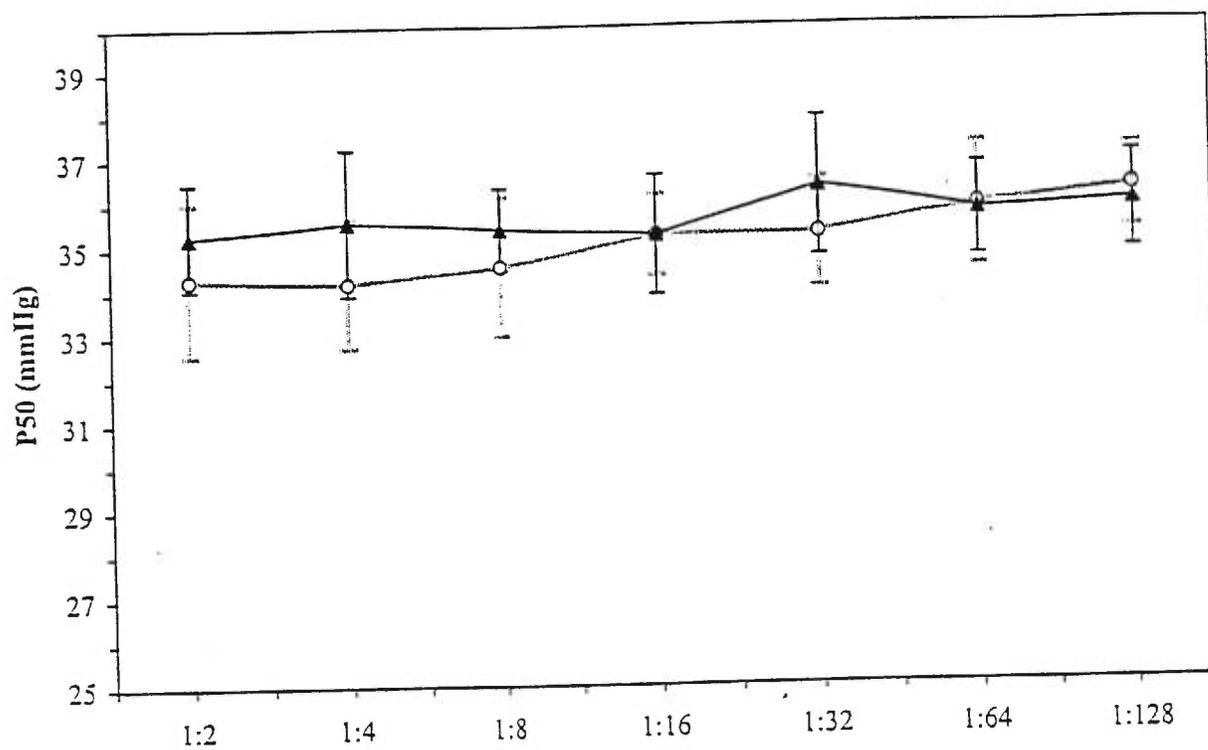
Les immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et C3 anti-chien ont été conjuguées à la fluorescéine et titrées dans le foie et le rein des chiens traités. Aucune différence d'intensité ou de patron de coloration n'a été notée entre les sections de foie ou de reins provenant des chiens traités avec la solution Oxyglobin et ceux provenant de chiens non-traités (contrôle négatif). En fait, aucun dépôt d'IgG n'a été décelé dans les sections de foie ou de reins des chiens ayant présenté une réponse sérique IgG marquée lors de l'administration de la solution Oxyglobin.

### **Etude d'interférence fonctionnelle**

La capacité des IgG anti-hémoglobine bovine de bloquer le transport de l'oxygène a été étudiée *in vitro* en utilisant du sérum prélevé chez les 5 chiens ayant démontré des niveaux élevés d'IgG anti-hémoglobine bovine. Le sérum était prélevé avant et après chacune des administrations de la solution Oxyglobin. Lorsque le sérum était dilué 1:2 à 1:128, aucun effet significatif sur la  $P_{50}$  a été observé (Figure 8).

Ces données indiquent que la présence d'IgG anti-hémoglobine bovine n'affecte pas la capacité de l'hémoglobine bovine à lier l'oxygène.

Figure 8. Effet des protéines sériques et des IgG anti-hémoglobine bovine sur la  $P_{50}$  en présence de concentrations variables de la solution Oxyglobin (○ sérum avec traitement; ▲ sérum après traitement; semaine 50)



## DISCUSSION

Le premier objectif de notre étude était d'évaluer, chez le chien modérément anémique (seuil de transfusion de 50 g/L), la posologie nécessaire pour atteindre la limite inférieure de la tolérance à l'anémie, soit 70 g/L. Le deuxième objectif consistait à étudier la réponse érythropoïétique après administration de la solution Oxyglobin. Finalement, nous avons voulu déterminer la tolérance du produit, en particulier la réponse immunologique après administration répétitive du produit sur une période d'une année.

### *Induction de l'anémie*

L'anémie a été induite par hémodilution normovolémique réalisée en remplaçant la masse sanguine prélevée avec une solution de Lactate de Ringer. Cette méthode d'hémodilution a permis une même réduction de la concentration de l'hémoglobine parmi les différents groupes étudiés. En effet, la masse érythrocytaire a été réduite jusqu'à ce que l'hémoglobine atteigne un seuil de 50 g/L dans tous les groupes. Ce seuil a été choisi afin de mieux représenter une situation clinique courante d'anémie modérée, et ce, contrairement au fabricant qui avait utilisé un seuil de transfusion de 30 g/L représentant des conditions d'anémie sévère.

La réduction de la concentration de l'hémoglobine était accompagnée de phénomènes d'adaptation, en particulier d'une augmentation du coefficient d'extraction de l'oxygène permettant de faire face à la consommation d'oxygène. Aucune augmentation notable du débit cardiaque n'a été observée dans notre étude, contrairement à ce qui est rapporté dans la littérature (Stehling et Zauder, 1991; Chapler et Cain, 1986). Cependant, il n'y a pas de consensus dans la littérature quant à la concentration d'hémoglobine à laquelle le débit cardiaque commence à augmenter. Selon Le Merre et ses collaborateurs (1996), l'extraction accrue d'oxygène des tissus serait le principal facteur de compensation lors d'une hémodilution modérée. Carey (1975) a aussi noté une augmentation du coefficient d'extraction de l'oxygène chez des chiens ayant subi une hémodilution modérée, par contre, une augmentation du débit cardiaque était observée lorsque le volume sanguin était augmenté.

L'hémodilution modérée induite dans notre étude a réduit la capacité oxyphorique systémique tel qu'indiqué par la diminution du transport systémique d'oxygène ( $DO_2$ ) de 64.7 à 28.4 mL/dl et par la diminution du contenu artériel en oxygène ( $CaO_2$ ) de 16.6 à 7.3 mL/dl Ceci représente un degré d'hémodilution d'environ 50%. Pour appuyer ces résultats, les augmentations des valeurs d'érythropoïétine observées dans tous les groupes indiquent que la réduction de la concentration d'hémoglobine a produit un degré d'hypoxie tissulaire suffisant pour stimuler la production d'érythropoïétine.

### *Détermination de la posologie minimum efficace*

Un critère d'importance pour juger de l'efficacité de l'administration de la solution Oxyglobin était une augmentation de la concentration d'hémoglobine à une valeur égale ou supérieure à 70 g/L. En effet, la limite inférieure de la tolérance à l'anémie étant de 70 g/L. À cette concentration d'hémoglobine, l'oxygénation des tissus semble se maintenir (American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy, 1996; Committee on Trauma, 1993).

Après induction de l'anémie, l'administration de la solution Oxyglobin à un volume de 15 ml/kg a permis d'augmenter la concentration en hémoglobine à des valeurs supérieures à 70 g/L jusqu'à 12 heures après le traitement. Vingt-quatre (24) heures après le traitement, les valeurs d'hémoglobine à un volume de 15 ml/kg étaient similaires au groupe contrôle (62 versus 63 g/L, respectivement) et moins élevées que celles observés chez le groupe sang entier (69 g/L). Cependant, les valeurs du contenu artériel en oxygène observées 24 heures après administration de la solution Oxyglobin à un volume de 15 ml/kg étaient supérieures au groupe sang entier; 12.6 ml/dl versus 10.2 ml/dl, respectivement (Figures 10 et 11). Cette observation est en accord les travaux de Standl et coll., 1996 ; Page et coll., 1998 et Hughes et Yancey, 1995. L'étude de Standl et ses collaborateurs (1996) a démontré un potentiel d'oxygénation trois fois plus élevé pour la solution d'hémoglobine bovine polymérisée que pour le sang entier. En effet, ces auteurs ont étudié la tension tissulaire en oxygène du muscle squelettique chez des chiens ayant subi une hémodilution sévère (hémoglobine de 30 g/L). À la suite de cette hémodilution, les

chiens ont reçu une augmentation en palier de 10 g/L d'hémoglobine à chaque heure sur une période de 3 heures. La concentration en hémoglobine bovine nécessaire pour ramener la tension tissulaire en oxygène tissulaire à une valeur normale a été de 7 g/L alors qu'une quantité 3 fois plus grande a été requise avec du sang (Standl et coll., 1996). Les auteurs expliquent cette différence marquée par les qualités intrinsèques de la solution d'hémoglobine bovine. En effet, celle-ci aurait une affinité moindre de l'hémoglobine bovine pour l'oxygène et permettrait ainsi de libérer plus d'oxygène aux tissus. En effet, la  $P_{50}$  de la solution Oxyglobin est de 38 mm Hg comparativement à 29 mm Hg pour le sang entier (Rentko, 2000).

#### *Détermination de la réponse érythropoïétique*

Le deuxième objectif consistait à étudier la réponse érythropoïétique après administration d'Oxyglobin et de la comparer à celle obtenue chez des sujets ayant reçu des globules rouges ou aucun traitement. Les résultats de notre étude ont démontré une réponse érythropoïétique comparable dans tous les groupes Oxyglobin, dans le groupe sang entier, ainsi que dans le groupe contrôle. La solution Oxyglobin ne semble pas stimuler ou inhiber l'érythropoïèse de façon plus importante que le groupe contrôle ou le groupe sang entier. Ces résultats ne concordent pas avec l'étude publiée par Hughes et coll. (1995), dans laquelle l'hypothèse d'une stimulation de l'érythropoïèse est avancée lors de l'administration d'une solution hémoglobine bovine. Dans leur étude, les sujets avaient subi une hémodilution intentionnelle de 15% alors que nos animaux ont subi une hémodilution de 50%. Cette différence de valeur du

seuil de transfusion pourrait être un élément important expliquant les déviations de nos résultats.

D'autre part, l'administration de la solution Oxyglobin n'a pas bloqué la production de l'érythropoïétine. Celle-ci a été induite par l'hypoxie tissulaire et n'a pas été influencée par le traitement. Une étude publiée par Hager et coll. (1996) avait démontré que l'administration d'une solution d'hémoglobine diminuait la production de l'érythropoïétine chez le rat. Dans cette étude, plus de 50% de la masse sanguine avait été remplacé mais celle-ci avait été effectué de façon simultanée avec une solution d'hémoglobine ou avec un remplisseur vasculaire (lactate de Ringer ou Pentaspan). Le remplacement simultané avec une solution d'hémoglobine avait permis d'éviter ou de diminuer l'hypoxie tissulaire permettant ainsi d'expliquer la diminution de la production d'érythropoïétine dans ces conditions en comparaison au groupe contrôle.

#### *Détermination de la réponse immunologique*

L'objectif final de ce travail était de déterminer la tolérance du produit, en particulier la réponse immunologique après administration répétitive du produit sur une période d'une année. En effet, l'hémoglobine bovine étant une protéine d'origine étrangère, l'administration répétitive pourrait susciter une réponse immunologique chez le chien.

L'immunogénicité de l'hémoglobine est connue depuis les années 1920 lorsque Heidelberger et Landsteiner ont démontré que l'administration d'hémoglobine de chevaux provoquait une réponse immunologique marquée chez des lapins (Heidelberger et Landsteiner, 1928; Ovary, 1964). Par contre, l'hémoglobine serait considérée comme faiblement immunogénique puisque plusieurs administrations seraient nécessaires pour provoquer une production d'anticorps (Ovary, 1964; Chernoff, 1953; Reichlin et coll., 1964). De plus, le procédé de polymérisation, utilisé lors de fabrication de la solution Oxyglobin, produit des hémoglobines ayant un poids moléculaire élevé. Ces hémoglobines pourraient provoquer une réponse humorale différente chez les animaux (Reichlin et coll., 1964 ; Hertzman et coll, 1986 ; Marks et coll., 1987 ; Cunnington et coll., 1981).

Les résultats de notre étude ont démontré que l'administration répétitive de la solution Oxyglobin provoque la production d'anticorps de type IgG, et ce même chez des chiens splénectomisés. En effet, la rate est un organe lymphoïde majeur de production des anticorps circulants (Pellerin, 1994). Il est possible que la réponse immunologique, ait été atténuée en son absence. L'administration répétitive de la solution Oxyglobin a produit une réponse immunologique cumulative biphasique en accord avec le protocole d'administration. Même en présence de IgG anti-hémoglobine bovine, aucune pathogénicité n'a été observée au niveau rénal ou

hépatique. De plus, aucun dépôt d'IgM, IgA, IgM ou de C3 n'a été identifié dans les sections de foie ou de reins provenant de chiens traités avec la solution Oxyglobin.

Finalement, la présence d'IgG anti-hémoglobine bovine dans le sérum n'interfère pas avec la capacité de l'hémoglobine bovine de se lier avec l'oxygène même aux taux d'IgG les plus élevés. Mais l'observation la plus importante a été l'absence, chez la plupart des chiens, de réaction systémique attribuable à l'administration répétitive de la solution Oxyglobin. Un chien a démontré une réaction de type urticaire lors de la septième administration. Elle pourrait être compatible avec une réaction de type IgE impliquant une dégranulation des mastocytes et un relâchement d'histamine. Cette réaction pourrait être attribuée à une impureté dans le lot de fabrication de la solution Oxyglobin puisqu'elle n'a pas été observée lors d'administrations subséquentes. Chez l'homme, la production d'anticorps IgE anti-protéines bovines est conséquente puisque celle-ci peut produire une réaction allergique systémique lors d'administration subséquente de l'allergène (Szepfalusi et coll., 1993; Sakaguchi et coll., 1999; Santa et coll., 1998; Nakajima-Adachi et coll., 1998; Del Val et coll., 1999). Dans notre étude, des IgE n'ont pas été mesurées. Cependant, neuf administrations de la solution Oxyglobin, effectuées chez huit chiens et étalées sur une période de 50 semaines, n'ont pas provoqué de réactions allergiques sévères chez les chiens traités. En effet, tous les chiens étaient en bonne condition physique pendant toute la période expérimentale.

Cette absence de pathologie associée à l'administration répétitive de la solution Oxyglobin n'est pas surprenante puisque dès leur plus jeune âge, la plupart des humains et leurs animaux, sont exposés aux protéines d'origine bovine

contenues dans les produits alimentaires tels que le lait et la viande. La réponse immunologique de type IgG peut par contre provoquer une clairance plus rapide de la solution d'Oxyglobin mais cette production d'anticorps n'est pas reconnue comme étant de nature pathogénique. En effet, cette réponse immunologique n'est pas associée à des pathologies reliées à la production de complexes immuns.

## CONCLUSION

Un critère d'importance pour juger de l'efficacité de l'administration de la solution Oxyglobin était l'augmentation de la concentration d'hémoglobine à une valeur égale ou supérieure à 70 g/L. En effet, la limite inférieure de la tolérance à l'anémie étant de 70 g/L. Après induction de l'anémie, l'administration de la solution Oxyglobin à un volume de 15 ml/kg a été la seule posologie capable d'augmenter la concentration en hémoglobine à des valeurs supérieures à 70 g/L jusqu'à 12 heures après le traitement. Vingt-quatre (24) heures après le traitement, les valeurs d'hémoglobine à la posologie de 15 ml/kg étaient similaires au groupe contrôle et moins élevées que ceux observés dans le groupe sang entier. Cependant, les valeurs du contenu artériel en oxygène observées 24 heures après administration de la solution Oxyglobin à un volume de 15 ml/kg étaient supérieures au groupe sang entier.

L'administration de l'Oxyglobin ne compromet pas la stimulation de l'érythropoïétine ni la production de réticulocytes suite à l'induction de l'anémie. L'administration répétitive de la solution Oxyglobin engendre la production d'IgG anti-hémoglobine bovine chez la plupart des chiens traités. Cette réponse immunologique était cumulative et biphasique et elle était en accord avec le protocole d'administration. Même en présence de ces IgG anti-hémoglobine bovine, aucune pathogénicité n'a été observée aux reins ou au foie. De plus, aucun dépôt d'IgM, IgA, IgM ou de C3 n'a été identifié dans les sections de foie

ou de reins de ces chiens. Finalement, la présence d'IgG anti-hémoglobine bovine dans le sérum n'interfererait pas avec la capacité de l'hémoglobine bovine de se lier avec l'oxygène même aux taux d'IgG les plus élevés. Cependant, l'observation la plus importante a été l'absence, chez la majorité des chiens, de réaction systémique attribuable à l'administration répétitive de la solution Oxyglobin.

Cette étude permet de conclure que la solution Oxyglobin administrée à un volume de 15 ml/kg est une posologie appropriée pour le traitement de l'anémie modérée et que l'administration répétitive de la solution Oxyglobin est possible puisqu'elle ne produit pas de changement physiologique ou de réaction systémique reliée à la production d'anticorps anti-hémoglobine bovine.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Amberson WR. Blood substitute. *Biol Rev* 1937; 12-48.
2. American Society of Anaesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-47.
3. Anderson PJ, Ning J, Biro GP. Clearance of differentially labeled infused hemoglobin and polymerized hemoglobin from dog plasma and accumulation in urine and selected tissues. *Biomater Artif Cell Immobil Biotechnol* 1992; 20: 781-788.
4. Azari M, Rohn K, Picken J. Diaspirin crosslinked hemoglobin (DCLHb): characterization of the process and the product manufactured under GMP requirements for clinical studies. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 1994;22(3):701-8.
5. Bartels H. Comparative physiology of oxygen transport in mammals. *Lancet* II, 1964, 599-604.
6. Bucci E, Fronticelli C, Orth C, Martorana MC, Aebischer L, Angeloni P. Bovine hemoglobin as a basis for artificial oxygen carriers. *Biomater Artif Cells Artif Organs*. 1988 ;16(1-3):197-204.
7. Butler JE, Hamilton RG. Quantification of specific antibodies: methods of expression, standards, solid phase considerations and specific applications.

In: Butler JE (ed): *Immunochemistry of Solid Phase Immunoassays*. CRC Press, Boca Raton, 1991, Chapter 9.

8. Callan MB, Oakley DA, Shofer FS, Giger U. Canine red blood cell transfusion practice. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1996 Jul-Aug;32(4):303-11.
9. Carey JS. Determinants of cardiac output during experimental therapeutic hemodilution. *Ann Surg*. 1975 Feb;181(2):196-202.
10. Chabanne L, Peyronnet L, Fournel C, Meyer F, Rigal D. Les groupes sanguins des carnivores domestiques. *Transfusion et maladies hémolytiques néonatales*. *Le Point Vétérinaire* 1994, 25 (157): 7-20.
11. Chang TM. Blood substitutes based on modified hemoglobin prepared by encapsulation or crosslinking: an overview. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol*. 1992;20(2-4):159-79.
12. Chang TM. Modified hemoglobin blood substitutes: present status and future perspectives. *Biotechnol Annu Rev*. 1998;4:75-112.
13. Chapler CK, Cain SM. The physiologic reserve in oxygen carrying capacity: studies in experimental hemodilution. *Can J Physiol Pharmacol*. 1986 Jan;64(1):7-12.
14. Chatterjee R, Welty EV, Walder RY, Pruitt SL, Rogers PH, Arnone A, Walder JA. Isolation and characterization of a new hemoglobin derivative cross-linked

- between the alpha chains (lysine 99 alpha1----lysine 99 alpha 2). J Biol Chem. 1986 Jul 25;261(21):9929-37.
15. Chernoff AI. Immunologic studies of hemoglobin in blood. J. Hemat. 1953, VII (5): 399.
16. Clark LC Jr, Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. Science. 1966 Jun 24;152(730):1755-6.
17. Committee on Trauma. Advanced trauma life support program for physicians. Chicago: American College of Surgeons; 1993.
18. Cook SM, Lothrop CD Jr. Serum erythropoietin concentrations measured by radioimmunoassay in normal, polycythemic, and anemic dogs and cats. J Vet Intern Med. 1994 Jan-Feb;8(1):18-25.
19. Crystal MA, Cotter SM. Acute hemorrhage: A hematologic emergency in dogs. Compedium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian. 1992 Jan; 14(1): 60-67.
20. Cunnington PG, Jenkins SN, Tam SC, Wong JT. Oxygen-binding and immunological properties of complexes between dextran and animal haemoglobins. Biochem J. 1981 Jan 1;193(1):261-6.

21. Del Val G, Yee BC, Lozano RM, Buchanan BB, Ermel RW, Lee YM, Frick OL. Thioredoxin treatment increases digestibility and lowers allergenicity of milk. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Apr;103(4):690-7.
22. Dittmer J, Prusty S, Ichikura T, Pivacek L, Giorgi A, Valeri CR. Intravascular retention and distribution of DBBF crosslinked stroma-free hemoglobin in the mouse. *Biomater Artif Cell Artif Organ.* 1992; 20: 751-756.
23. Farmer M, Ebeling A, Marshall T, Hauck W, Sun CS, White E, Long Z. Validation of virus inactivation by heat treatment in the manufacture of diaspirin crosslinked hemoglobin. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol.* 1992;20(2-4):429-33.
24. Feldman B. Blood transfusion guidelines. In *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII.* 2000.400-403.
25. Frietsch T, Lenz C, Waschke KF. Artificial oxygen carriers. *J Anaesthesiol.* 1998 Sep;15(5):571-84.
26. Gaillot H, Delisle F. Les anémies chez le chien : étiologie, clinique et diagnostic. *Le Point Vétérinaire* 1998, 29 (190): 49-58.
27. Giger U. Blood typing and crossmatching to ensure compatible transfusions. In *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII.* 2000. 396-399.

28. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts--blood transfusion. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):438-47.
29. Goodnough LT, Scott MG, Monk TG. Oxygen carriers as blood substitutes. Past, present, and future. *Clin Orthop*. 1998 Dec;(357):89-100.
30. Gould SA, Sehgal LR, Sehgal HL, Moss GS. The development of hemoglobin solutions as red cell substitutes: hemoglobin solutions. *Transfus Sci*. 1995 Mar;16(1):5-17.
31. Gulati A, Barve A, Sen AP. Pharmacology of hemoglobin therapeutics. *J Lab Clin Med*. 1999 Feb;133(2):112-9.
32. Hager S, Gonzales A, Gonzales M et Winslow RM. Erythropoietin response to blood substitutes: A model for tissue hypoxia. *Basic Science and Clinical Practice in Blood Transfusion*. *Blood*. 1996, p184a (Abstr.).
33. Hale AS. Canine blood groups and their importance in veterinary transfusion medicine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1995 Nov;25(6):1323-32.
34. Harper HA, Rodwell VW, Mayes PA. *Précis de biochimie*. Les Presses de l'Université Laval. 5ième édition française. 1982.
35. Hamilton RG, Sobotka AK, Adkinson NF Jr. Solid phase radioimmunoassay for quantitation of antigen-specific IgG in human sera with <sup>125</sup>I-protein A from *Staphylococcus aureus*. *J Immunol*. 1979 Mar;122(3):1073-9.

36. Heidelber M, Landsteiner K, Antigenic properties of hemoglobin. *J. Exp. Med.* 38:561, 1928.
37. Hentic A. La transfusion sanguine chez le chien. Thèse pour le doctorat vétérinaire. École Nationale Vétérinaire de Toulouse 1973.
38. Hertzman CM, Keipert PE, Chang TM. Serum antibody titers in rats receiving repeated small subcutaneous injections of hemoglobin or polyhemoglobin: a preliminary report. *Int J Artif Organs.* 1986 May;9(3):179-82.
39. Hughes GS Jr, Yancey EP, Albrecht R, Locker PK, Francom SF, Orringer EP, Antal EJ, Jacobs EE Jr. Hemoglobin-based oxygen carrier preserves submaximal exercise capacity in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1995 Oct;58(4):434-43.
40. Keipert PE, Verosky M, Triner L. Metabolism, distribution, and excretion of HbXL: A non-dissociating interdimerically crosslinked hemoglobin with exceptional oxygen offloading capability. *Biomater Artif Cell Artif Organ* 1998; 16: 643-645.
41. Ketcham EM, Cairns CB. Hemoglobin-based oxygen carriers: development and clinical potential. *Ann Emerg Med.* 1999 Mar;33(3):326-37.
42. Kristensen AT, Feldman BF. General principles of small animal blood component administration. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1995 Nov;25(6):1277-90.

43. Landsteiner K :Uber agglutinationserscheinungen normalen menschlichen blutes. Wien Klin Wochenschr. 1901; 14 :1132-1134.
44. LeMerre C, Dauzat M, Poupard P, Targhetta R, et al. Pulmonary gas exchange is reduced during normovolaemic haemodilution in healthy human subjects. Can J Anaesth 1996;43:672-7.
45. Light WR, jacobs EE, Rentko VT, Gawryl MS. The use of HBOC-201 as an oxygen therapeutic in the pre-clinical and clinical setting. In. Rudolph AS, Rabinovici R, Feuerstein GZ (eds): Red Blood Cell Substitutes. Marcel Dekker Inc. NY, 1998, P 421.
46. Lind I, Live I, Mansa B. Variation in staphylococcal protein A reactivity with gamma G-globulins of different species. Acta Pathol Microbiol Scand [B] Microbiol Immunol. 1970;78(6):673-82.
47. Linman J. Physiologic and pathophysiologic effects of anemia. N Engl J Med 1968;279:812.
48. March SC, Parikh I, Cuatrecasas P. A simplified method for cyanogen bromide activation of agarose for affinity chromatography. Anal Biochem. 1974 Jul;60(1):149-52.
49. Marks DH, Brown DR, Ottinger WE, Atassi MZ. Antibody response to transfusion with pyridoxalated polymerized hemoglobin solution. Mil Med. 1987 Sep;152(9):473-7.

50. Marks DH, Patressi J, Chaudry IT. Effects of pyridoxalated stabilized stroma-free hemoglobin solution on the clearance of intravascular lipid by the reticuloendothelial system. *Circ Shock*. 1985; 16: 165-172.
51. Messmer K. Hemodilution. *Surg Clin North Am*. 1975 Jun;55(3):659-78.
52. Miller LD, Oski FA, Diaco JF, Sugerman HJ, Gottlieb AJ, Davidson D, Delivoria-Papadopoulos M. The affinity of hemoglobin for oxygen: its control and in vivo significance. *Surgery*. 1970 Jul;68(1):187-94;
53. Monographie de l'Oxyglobin. [http://www.biopure.com/animal\\_health](http://www.biopure.com/animal_health).
54. Nakajima-Adachi H, Hachimura S, Ise W, Honma K, Nishiwaki S, Hirota M, Shimojo N, Katsuki T, Ametani A, Kohno Y, Kaminogawa S. Determinant analysis of IgE and IgG4 antibodies and T cells specific for bovine alpha(s)1-casein from the same allergic to cow's milk: existence of alpha(s)1-casein-specific B cells and T cells characteristic in cow's-milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 May;101(5):660-71.
55. Ning J, Anderson PJ, Biro GP. Resuscitation of bled dogs with pyridoxalated-polymerized hemoglobin solution. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol*. 1992;20(2-4):525-30.
56. Ovary Z. Antigenicity of hemoglobin and its constituents: I. Antigenicity of human adult hemoglobin and its structural units (alpha and beta chains). *Immunochem*. 1964, 1: 241.

57. Page TC, Light WR, McKay CB, Hellums JD. Oxygen transport by erythrocyte/hemoglobin solution mixtures in an in vitro capillary as a model of hemoglobin-based oxygen carrier performance. *Microvasc Res.* 1998 Jan;55(1):54-64
58. Patel MJ, Webb EJ, Shelbourn TE, Mattia-Goldberg C, George AJ, Zhang F, Moore EG, Nelson DJ. Absence of immunogenicity of diaspirin cross-linked hemoglobin in humans. *Blood.* 1998 Jan 15;91(2):710-6.
59. Pearce LB, Gawryl MS. Overview of pre-clinical and clinical safety of Biopure's HBOC. In Chang TMS (ed): *Blood Substitutes: Principles, Methods, Products and Clinical Trials.* Karger Landes Systems Publisher, 1998. Chapter 5.
60. Pechereau D, Martel P, Braun JP. Plasma erythropoietin concentrations in dogs and cats: reference values and changes with anaemia and/or chronic renal failure. *Vet Sci.* 1997 Mar-Apr;62(2):185-8.
61. Pellerin JL, Fournel C, Chabanne L. Les anémies hémolytiques auto-immunes des carnivores domestiques. *Le Point Vétérinaire* 1994, 26 (162): 43-52.
62. Pichler ME, Turnwald GH. Blood transfusion in the dog and cat. Part I. Ohysiology, collection, sotrage and indications for whole blood therapy. *Compend. Cont. Ed. Vet. Pract.* 1985; 7 :115-125

63. Priebe HJ. Hemodilution and oxygenation. *Int Anesthesiol Clin* 1981;19:237-55.
64. Rabiner SF, Helbert JR, Lopas H, Friedman LH. Evaluation of a stroma-free hemoglobin solution for use as a plasma expander. *J Exp Med*. 1967 Dec 1;126(6):1127-42.
65. Rabiner SF, O'Brien K, Peskin GW, Friedman LH. Further studies with stroma-free hemoglobin solution. *Ann Surg*. 1970 Apr;171(4):615-22.
66. Reichlin M, Hay M, Levine L. Antibodies to human A<sub>1</sub> hemoglobin and their reaction with A<sub>2</sub>, S and H hemoglobins. *Immunochem*. 1964, 1:21.
67. Rentko V. Practical use of a blood substitute. In *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII*. 2000. 424-427.
68. Rentko VT. Red blood cell substitutes. *Probl Vet Med*. 1992 Dec;4(4):647-51.
69. Riess JG, Cornelius C, Follana R, Krafft MP, Mahe AM, Postel M, Zarif L. Novel fluorocarbon-based injectable oxygen-carrying formulations with long-term room-temperature storage stability. *Adv Exp Med Biol*. 1994;345:227-34.
70. Riess JG. Fluorocarbon emulsions as injectable oxygen carriers. Recent progress and perspectives. *Rev Fr Transfus Hemobiol*. 1992 Dec;35(6):391-406.
71. Riess JG. Fluorocarbon-based oxygen carriers: new orientations. *Artif Organs*. 1991 Oct;15(5):408-13.

72. Riess JG. Present trends in fluorocarbon-based blood substitutes. *Life Support Syst.* 1984 Oct-Dec;2(4):273-6.
73. Robertie PG, Gravlee GP. Related Safe limits of isovolemic hemodilution and recommendations for erythrocyte transfusion. *Int Anesthesiol Clin.* 1990 Fall;28(4):197-204.
74. Sakaguchi M, Hori H, Hattori S, Irie S, Imai A, Yanagida M, Miyazawa H, Toda M, Inouye S. IgE reactivity to alpha1 and alpha2 chains of bovine type 1 collagen in children with bovine gelatin allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Sep;104(3 Pt 1):695-9.
75. Sanmarco ME, Philips CM, Marquez LA, Hall C, Davila JC. Measurement of cardiac output by thermal dilution. *Am J Cardiol.* 1971 Jul;28(1):54-8.
76. Santa H, Saarela JT, Laatikainen R, Rautianen J, Virtanen T, Ryttonen M, Mantjarvi R. A bovine dander allergen, comparative modeling, and similarities and differences in folding with related proteins. *Protein Chem.* 1998 Oct;17(7):657-62.
77. Shoemaker SA, Gerber MJ, Evans GL, Archer-Paik LE, Scoggin CH. Initial clinical experience with a rationally designed, genetically engineered recombinant human hemoglobin. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 1994;22(3):457-65.
78. Standl T, Horn P, Wilhelm S, Greim C, Freitag M, Freitag U, Sputtek A, Jacobs E, Schulte am Esch J. Bovine haemoglobin is more potent than

- autologous red blood cells in restoring muscular tissue oxygenation after profound isovolaemic haemodilution in dogs. *Can J Anaesth*. 1996 Jul;43(7):714-23.
79. Savitsky JP, Doczi J, Black J, Arnold JD. A clinical safety trial of stroma-free hemoglobin. *Clin Pharmacol Ther*. 1978 Jan;23(1):73-80.
80. Stehling L, Zauder HL. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion*. 1991 Nov-Dec;31(9):857-68.
81. Stone E, Badner D, Cotter SM. Trends in transfusion medicine in dogs at a veterinary school clinic: 315 cases (1986-1989). *J Am Vet Med Assoc*. 1992 Apr 1;200(7):1000-4.
82. Swenson MJ . Physiological properties and cellular and chemical constituents of blood. In *Duke's physiology of domestic animals*. Cornell University, 1977.
83. Szepfalusi Z, Ebner C, Urbanek R, Ebner H, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, Kraft D. Detection of IgE antibodies specific for allergens in cow milk and cow dander. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993;102(3):288-94.
84. Wilkerson DK, Rosen AL, Gould SA, Sehgal LR, Sehgal HL, Moss GS. Oxygen extraction ratio: a valid indicator of myocardial metabolism in anemia. *J Surg Res*. 1987 Jun;42(6):629-34.
85. Winslow RM. New transfusion strategies: red cell substitutes. *Annu Rev Med*. 1999;50:337-53.

86. Wohl JS, Cotter SM. Blood substitutes: oxygen-carrying acellular fluids. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995 Nov;25(6):1417-40.

## APPENDICES

## APPENDICE 1

## HEMOGLOBINE PLASMATIQUE (g/L)

GROUPE 1: Contrôle (0 mL/kg)		1001	1102	1103	1004	MOYENNE	Ecart-Type
OCCASION							
PRE-ANÉMIE		0	0	0	0	0.0	0.00
POST-ANÉMIE		0	0	0	0	0.0	0.00
0H POST TRAITEMENT		NA	NA	NA	NA	-	-
1 H POST TRAITEMENT		0	0	0	0	0.0	0.00
6 H POST TRAITEMENT		0	0	0	0	0.0	0.00
12 H POST TRAITEMENT		0	0	0	0	0.0	0.00
18 H POST TRAITEMENT		0	0	0	0	0.0	0.00
24 H POST TRAITEMENT		0	0	0	0	0.0	0.00
24 H POST TRAITEMENT		0	0	0	0	0.0	0.00

NA = Non applicable

## APPENDICE 1

## HEMOGLOBINE PLASMATIQUE (g/L)

OCCASION	GROUPE 2: SANG ENTIER (10 mL/kg)					MOYENNE	Ecart-Type
	2101	2302	2103	2004			
PRE-ANÉMIE	1	0	0	0	0	0.3	0.50
POST-ANÉMIE	0	0	0	0	0	0.0	0.00
0H POST TRAITEMENT	1	R1	R1	R1	1	0.8	0.50
1 H POST TRAITEMENT	1	R1	R1	R1	1	1.3	0.50
6 H POST TRAITEMENT	1	R1	R1	R1	1	0.8	0.50
12 H POST TRAITEMENT	0	0	R1	R1	0	0.3	0.50
18 H POST TRAITEMENT	0	0	0	0	0	0.3	0.50
24 H POST TRAITEMENT	0	0	0	0	0	0.0	0.00

R = Rouge/rosée  
 NA = Non applicable  
 1 = minimale

## APPENDICE 1

## HEMOGLOBINE PLASMATIQUE (g/L)

## GROUPE 3: OXYGLOBIN (7 mL/kg)

OCCASION	3201	3102	3003	3004	3005	3006	MOYENNE	MOYENNE	Ecart-Type
PRE-ANÉMIE	0	0	0	1	0	0	1	0.3	0.49
POST-ANÉMIE	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.00
0H POST TRAITEMENT	14	R2	16	16	14	16	14	15.1	1.07
1 H POST TRAITEMENT	#	R2	R2	15	13	R2	14	14.0	1.26
6 H POST TRAITEMENT	11	R2	11	12	11	R2	12	11.7	0.76
12 H POST TRAITEMENT	9	R2	8	19	9	R2	10	11.0	4.05
18 H POST TRAITEMENT	7	R2	7	8	7	R2	8	7.7	0.76
24 H POST TRAITEMENT	7	R2	5	6	6	R2	7	6.6	0.98

R = Rouge/rosée

NA = Non applicable

# = mesure non effectuée

NA = valeur non disponible

1 = minimale

2 = modérée

## APPENDICE 1

## HEMOGLOBINE PLASMATIQUE (g/L)

## GROUPE 4: OXYGLOBIN (10 mL/kg)

OCCASION	4001	4002	4103	4104	4005	4006	MOYENNE	Ecart-Type
PRE-ANÉMIE	0	0	R1	0	1	R1	0.2	0.41
POST-ANÉMIE	0	0	0	0	0	0	0.0	0.00
0H POST TRAITEMENT	19	R2	19	R2	21	R2	20.2	1.33
1 H POST TRAITEMENT	#	#	#	2	2	R2	2.0	0.00
6 H POST TRAITEMENT	16	R3	16	R3	17	R2	16.7	0.52
12 H POST TRAITEMENT	14	R3	14	R3	14	R2	14.3	0.52
18 H POST TRAITEMENT	12	R2	11	R2	12	R2	12.3	1.03
24 H POST TRAITEMENT	9	R2	10	R2	10	R2	10.3	1.03

R = Rouge/rosée

NA = Non applicable

2 = modérée

3 = sévère

# = mesure non effectuée

## APPENDICE 1

## HEMOGLOBINE PLASMATIQUE (g/L)

## GROUPE 5: OXYGLOBIN (15 mL/kg)

OCCASION	5001	5002	5103	5104	5005	5006	MOYENNE	Ecart-Type
PRE-ANÉMIE	0	0	0	1	0	0	0.2	0.41
POST-ANÉMIE	0	0	0	0	0	0	0.0	0.00
0H POST TRAITEMENT	28	R3	24	R2	35	28	27.7	4.23
1 H POST TRAITEMENT	#	R3	R3	R2	24	28	24.8	2.59
6 H POST TRAITEMENT	24	R2	R3	R3	22	26	22.8	2.99
12 H POST TRAITEMENT	21	R2	R3	R3	21	23	20.2	2.99
18 H POST TRAITEMENT	18	R3	14	R2	18	19	17.0	2.37
24 H POST TRAITEMENT	15	R3	11	R2	14	18	14.3	2.58

R = Rouge/rosée

NA = Non applicable

1 = minimale

# = mesure non effectuée

## APPENDICE 2

## HEMOGLOBINE TOTALE (g/L)

GROUPE 1: Contrôle (0 mL/kg)	OCCASION				MOYENNE	Ecart-Type
	1001	1102	1103	1004		
PRE-ANEMIE	136.0	127.0	120.0	127.0	127.5	6.6
POST-ANEMIE	51.0	50.0	49.0	49.0	49.8	1.0
0H POST TRAITEMENT	NA	NA	NA	NA	-	-
1H POST TRAITEMENT	51.0	52.0	47.0	52.0	50.5	2.4
6H POST TRAITEMENT	58.0	56.0	46.0	58.0	54.5	5.7
12H POST TRAITEMENT	61.0	54.0	46.0	57.0	54.5	6.4
18H POST TRAITEMENT	58.0	62.0	47.0	57.0	56.0	6.4
24H POST TRAITEMENT	59.0	58.0	46.0	88.0	62.8	17.8

NA = Non applicable

APPENDICE 2

HEMOGLOBINE TOTALE (g/L)

OCCASION	GROUPE 2: SANG ENTIER (10 mL/kg)				MOYENNE	Ecart-Type
	2101	2302	2103	2004		
PRE-ANEMIE	131.0	136.0	110.0	135.0	128.0	12.2
POST-ANEMIE	51.0	48.0	50.0	46.0	48.8	2.2
0H POST TRAITEMENT	74.0	70.0	73.0	77.0	73.5	2.9
1H POST TRAITEMENT	76.0	82.0	74.0	75.0	76.8	3.6
6H POST TRAITEMENT	65.0	64.0	72.0	75.0	69.0	5.4
12H POST TRAITEMENT	66.0	63.0	71.0	72.0	68.0	4.2
18H POST TRAITEMENT	65.0	59.0	72.0	66.0	65.5	5.3
24H POST TRAITEMENT	73.0	66.0	71.0	67.0	69.3	3.3

## APPENDICE 2

## HEMOGLOBINE TOTALE (g/L)

OCCASION	GROUP 3: Oxyglobin (7 mL/kg)										MOYENNE	Ecart-Type	
	3201	3102	3003	3004	3005	3006	3007						3007
PRE-ANEMIE	109	126	131	135	129	124	132					127	8.6
POST-ANEMIE	50	47	49	50	46	49	50					49	1.6
0H POST TRAITEMENT	62	63	64	64	60	63	61					62	1.5
1H POST TRAITEMENT	#	62	62	63	59	65	57					61	2.9
6H POST TRAITEMENT	57	61	55	62	59	66	62					60	3.6
12H POST TRAITEMENT	57	NA	54	58	53	67	59					58	5.0
18H POST TRAITEMENT	58	58	50	54	53	65	81					60	10.5
24H POST TRAITEMENT	59	57	47	55	52	60	52					55	4.6

# = Aucune mesure effectuée

## APPENDICE 2

## HEMOGLOBINE TOTALE (g/L)

OCCASION	GROUP 4: Oxyglobin (10 mL/kg)							MOYENNE	Ecart-Type
	4001	4002	4103	4104	4005	4006			
PRE-ANEMIE	118	124	110	134	140	135	127	11.5	
POST-ANEMIE	48	48	49	47	52	50	49	1.8	
0H POST TRAITEMENT	59	62	65	69	66	65	64	3.4	
1H POST TRAITEMENT	#	#	#	68	68	65	67	1.7	
6H POST TRAITEMENT	56	67	126*	66	68	63	64	4.8	
12H POST TRAITEMENT	57	63	62	67	62	60	62	3.3	
18H POST TRAITEMENT	56	58	68	59	65	63	62	4.6	
24H POST TRAITEMENT	49	54	62	57	58	59	57	4.5	

# = Aucune mesure effectuée

\* = Valeur aberrante (exclusion des statistiques)

## APPENDICE 2

## HEMOGLOBINE TOTALE (g/L)

OCCASION	GROUPE 5: Oxyglobin (15 mL/kg)							MOYENNE	Ecart-Type
	5001	5002	5103	5104	5005	5006	5006		
PRE-ANEMIE	114	107	106	118	124	118	118	115	7.0
POST-ANEMIE	47	50	49	49	48	48	48	49	1.0
0H POST TRAITEMENT	69	69	76	73	67	67	67	70	3.6
1H POST TRAITEMENT	#	72	75	72	68	69	69	71	2.8
6H POST TRAITEMENT	66	72	75	79	68	73	73	72	4.7
12H POST TRAITEMENT	69	69	67	75	71	70	70	70	2.7
18H POST TRAITEMENT	63	67	58	72	68	70	70	66	5.1
24H POST TRAITEMENT	56	65	55	68	67	62	62	62	5.6

# = Aucune mesure effectuée

APPENDICE 3

GAZ SANGUINS  
CONTENU EN OXYGÈNE (VOLUME %)  
SANG ARTERIEL

GROUPE	No. Animal	HEMODILUTION:		Après Traitement					GROUPE 4: Oxyglobin (10 mL/kg)		GROUPE 5: Oxyglobin (15 mL/kg)	
		PRE	POST	0H	1H	6H	12h	18H	24H			
GROUPE 1: Contrôle (0 mL/kg)												
GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)												
GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)												
1	1001	17.1	7.7	NA	8.4	9.2	9.5	9.3	10.0			
1	1102	16.8	6.8	NA	7.6	8.0**	7.9	8.4	8.7			
1	1103	16.3	6.6	NA	7.8	6.8	6.3	7.7	9.1			
1	1004	16.8	6.4	NA	8.0	10.5	8.6	8.8	†			
	MOYENNE	16.8	6.9	-	8.0	8.8	8.1	8.6	9.3			
	Ecart-Type	0.33	0.57	-	0.34	1.88	1.35	0.68	0.67			
2	2101	17.5	7.1	10.3	10.5	10.4	10.4	10.6	10.6			
2	2302	18.1	7.3	9.8	11.6	10.0	9.3	9.4	9.4			
2	2103	14.3	6.2	10.8	10.5	11.0	10.6	11.0	9.9			
2	2004	18.8	6.7	10.5	10.1	10.6	10.9	9.3	10.4			
	MOYENNE	17.2	6.8	10.4	10.7	10.5	10.3	10.1	10.1			
	Ecart-Type	1.99	0.49	0.42	0.64	0.42	0.70	0.85	0.54			
3	3201	14.9	8.1	10.0	#	9.4	9.9	11.7	10.7			
3	3102	16.5	8.6	11.2	†	*	*	*	*			
3	3003	16.9	7.0	11.2	10.4	11.8	8.2	11.2	7.9			
3	3004	18.2	7.3	8.3	8.6	8.7	8.4	10.0	9.9			
3	3005	17.3	7.0	7.9	7.7	9.8	6.4	8.8	8.3###			
3	3006	16.2	7.3	8.1	9.4	10.8	10.8	11.1	10.1			
3	3007	16.6	7.8	9.0	9.3	9.3	9.0	9.2	8.5			
	MOYENNE	16.7	7.6	9.4	9.1	10.0	8.8	10.3	9.4			
	Ecart-Type	1.01	0.60	1.42	1.00	1.14	1.52	1.18	1.17			
4	4001	16.0	8.5	9.6	#	11.2	11.1	13.6	8.4			
4	4002	16.4	7.1	8.6	#	9.6	10.1	10.0	9.2			
4	4103	15.2	6.9	9.9	#	16.4	AS	8.6	11.0			
4	4104	17.2	7.4	8.3	10.0	10.3	10.7	10.3	8.9			
4	4005	18.7	6.9	8.4	11.6	10.0	9.0	16.1	6.2			
4	4006	17.4	7.1	9.0	9.4	8.4	8.1	12.8	10.3			
	MOYENNE	16.8	7.3	9.0	10.3	11.0	9.8	11.9	9.0			
	Ecart-Type	1.22	0.61	0.66	1.14	2.81	1.24	2.77	1.67			
5	5001	15.9	7.8	10.1	#	12.2	11.6	13.8	11.3			
5	5002	15.7	8.6	11.4	12.1	AS	12.5	14.4	16.2			
5	5103	13.4	7.9	11.7	11.9	9.5**	7.6	11.7	13.0			
5	5104	16.3	7.5	10.6	11.2	12.7	13.8	11.8	10.6			
5	5005	16.7	6.8	8.5	9.2	12.9	10.6	13.3	12.8			
5	5006	17.1	6.5	8.5	10.0	11.2	10.8	12.8	11.8			
	MOYENNE	15.9	7.5	10.1	10.9	11.7	11.2	13.0	12.6			
	Ecart-Type	1.30	0.77	1.39	1.25	1.39	2.10	1.08	1.97			

# = Aucune mesure effectuée  
## = Seringue ouverte (exclusion des statistiques)  
† = Valeur non effectuée

\* = Aucune valeur (maifonctionnement de l'appareil)  
\*\* = bulle d'air dans la seringue (exclusion des statistiques)

AS = échantillon absent  
NA = Non applicable

APPENDICE 3

GAZ SANGUINS  
pH  
SANG ARTÉRIEL

GROUPE	No. Animal	HEMODILUTION:		0H	1H	Après Traitement			18H	24H	
		PRE	POST			6H	12h	18H			
GROUPE 1: Contrôle (0 mL/kg) GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg) GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)											
1	1001	7.378	7.443	NA	7.437	7.437	7.453	7.384	7.392		
1	1102	7.418	7.439	NA	7.489	7.430**	7.449	7.454	7.491		
1	1103	7.391	7.461	NA	7.452	7.471	7.469	7.420	7.460		
1	1004	7.449	7.380	NA	7.464	7.456	7.503	7.403	†		
	MOYENNE	7.409	7.431	-	7.461	7.458	7.469	7.415	7.448		
	Ecart-Type	0.0314	0.0352	-	0.0220	0.0121	0.0246	0.0297	0.0506		
2	2101	7.455	7.516	7.455	7.466	7.467	7.458	7.461	7.449		
2	2302	7.424	7.436	7.454	7.477	7.450	7.434	7.450	7.457		
2	2103	7.343	7.374	7.440	7.441	7.471	7.438	7.450	7.472		
2	2004	7.451	7.436	7.400	7.443	7.409	7.417	7.447	7.437		
	MOYENNE	7.418	7.441	7.437	7.457	7.449	7.437	7.452	7.454		
	Ecart-Type	0.0520	0.0582	0.0258	0.0176	0.0283	0.0168	0.0062	0.0147		
3	3201	7.424	7.461	7.440	#	7.473	7.447	7.410	7.420		
3	3102	7.413	7.414	7.420	†	7.380	*	7.356	7.367		
3	3003	7.400	7.407	7.470	7.435	7.401	7.414	7.419	7.409		
3	3004	7.405	7.419	7.430	7.426	7.424	7.411	7.391	7.441		
3	3005	7.392	7.402	7.440	7.420	7.451	7.416	7.388	7.401		
3	3006	7.424	7.448	7.440	7.464	7.447	7.439	7.404	7.445		
3	3007	7.404	7.424	7.440	7.509	7.483	7.464	7.423	7.437		
	MOYENNE	7.409	7.425	7.440	7.451	7.437	7.432	7.399	7.417		
	Ecart-Type	0.0121	0.0217	0.0153	0.0367	0.0375	0.0215	0.0229	0.0277		
4	4001	7.483	7.457	7.480	#	7.500	7.497	7.430	7.448		
4	4002	7.451	7.482	7.440	#	7.467	7.476	7.500	7.373		
4	4103	7.439	7.433	7.470	#	7.462	AS	7.428	7.407		
4	4104	7.403	7.374	7.430	7.407	7.406	7.453	7.412	7.456		
4	4005	7.413	7.425	7.430	7.443	7.477	7.410	7.420	7.406		
4	4006	7.413	7.468	7.450	7.439	7.433	7.499	7.521	7.447		
	MOYENNE	7.434	7.440	7.450	7.430	7.458	7.467	7.452	7.423		
	Ecart-Type	0.0303	0.0386	0.0210	0.0197	0.0333	0.0369	0.0464	0.0327		
5	5001	7.431	7.415	7.440	#	7.458	7.430	7.361	7.376		
5	5002	7.394	7.401	7.400	7.408	AS	7.380	7.376	7.436		
5	5103	7.364	7.420	7.440	7.515	7.428**	7.445	7.444	7.416		
5	5104	7.384	7.403	7.410	7.430	7.398	7.440	7.372	7.413		
5	5005	7.395	7.442	7.420	7.383	7.466	7.437	7.403	7.410		
5	5006	7.425	7.412	7.430	7.408	7.448	7.421	7.420	7.455		
	MOYENNE	7.399	7.416	7.423	7.429	7.443	7.426	7.396	7.418		
	Ecart-Type	0.0253	0.0148	0.0163	0.0510	0.0306	0.0238	0.0320	0.0266		

# = Aucune mesure effectuée  
† = Valeur non effectuée

\* = Aucune valeur (malfunctionnement de l'appareil)  
\*\* = bulle d'air dans la seringue (exclusion des statistiques)

NA = Non applicable  
AS = échantillon absent

APPENDICE 3		GAZ SANGUINS		pCO <sub>2</sub> (mmHg)		SANG ARTERIEL		GROUPE 4: Oxyglobin (10 mL/kg)				GROUPE 5: Oxyglobin (15 mL/kg)					
GROUPE	No. Animal	HEMODILUTION:		0H	1H	Après Traitement		12h	18H	24H	0H	1H	6H	12h	18H	24H	
		PRE	POST			6H	12h										
GROUPE 1: Contrôle (0 mL/kg)																	
GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)																	
GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)																	
1	1001	41.2	33.6	NA	35.7	36.8	34.3	35.9	35.1								
1	1102	36.9	38.0	NA	30.6	33.9**	31.8	32.3	28.4								
1	1103	41.1	30.6	NA	38.4	37.2	40.5	37.9	33.7								
1	1004	32.8	36.6	NA	29.1	32.3	27.6	33.3	†								
	MOYENNE	38.0	34.7	-	33.5	35.4	33.6	34.9	32.4								
	Ecart-Type	4.00	3.29	-	4.34	2.72	5.40	2.54	3.53								
2	2101	37.1	29.0	35.7	38.1	39.3	38.4	41.3	33.1								
2	2302	36.8	35.0	34.0	33.4	34.7	33.7	35.1	32.5								
2	2103	29.7	35.4	31.3	33.9	37.6	35.5	31.0	28.5								
2	2004	36.4	39.6	42.3	37.4	38.8	42.1	37.8	40.0								
	MOYENNE	35.0	34.8	35.8	35.7	37.6	37.4	36.3	33.5								
	Ecart-Type	3.54	4.36	4.68	2.39	2.06	3.67	4.35	4.78								
3	3701	35.6	28.1	29.2	#	33.9	30.8	32.5	26.3								
3	3102	35.1	34.2	34.4	†	38.9	*	34.0	34.4								
3	3003	31.2	33.6	30.9	33.0	34.7	32.8	29.2	28.5								
3	3004	42.8	37.5	36.2	38.3	39.6	39.5	36.2	32.9								
3	3005	38.6	36.6	38.4	37.2	42.6	39.2	38.9	30.5								
3	3006	38.5	34.2	38.6	38.7	39.7	38.9	35.8	36.6								
3	3007	38.5	36.4	35.4	34.4	36.0	30.8	33.6	34.4								
	MOYENNE	37.2	34.4	34.7	36.3	37.9	35.3	34.3	31.9								
	Ecart-Type	3.64	3.13	3.57	2.50	3.14	4.30	3.08	3.66								
4	4001	27.0	29.2	28.8	#	30.8	28.6	29.0	25.9								
4	4002	30.0	31.1	35.9	#	36.9	33.8	26.0	27.3								
4	4103	34.7	27.5	31.2	#	38.1	AS	31.6	35.9								
4	4104	37.2	31.3	37.2	40.6	41.3	34.1	34.9	31.0								
4	4005	33.3	32.7	36.4	36.9	33.3	35.5	32.6	37.7								
4	4006	35.2	35.4	36.3	37.5	38.5	35.7	30.4	33.6								
	MOYENNE	32.9	31.2	34.3	38.3	36.5	33.5	30.8	31.9								
	Ecart-Type	3.75	2.74	3.44	1.99	3.81	2.88	3.07	4.70								
5	5001	34.5	35.5	34.7	#	38.7	35.0	37.6	27.5								
5	5002	35.1	31.5	30.1	32.6	AS	36.0	35.5	29.4								
5	5103	31.2	35.5	35.9	27.9	39.1**	36.2	30.9	32.9								
5	5104	34.1	33.7	35.3	34.7	36.7	31.4	33.1	25.9								
5	5005	39.1	37.3	39.7	44.6	38.4	41.6	37.2	33.8								
5	5006	38.5	36.9	39.3	39.9	43.4	39.4	35.3	31.7								
	MOYENNE	35.4	35.1	35.8	35.9	39.3	36.6	34.9	30.2								
	Ecart-Type	2.95	2.16	3.50	6.48	2.87	3.55	2.54	3.13								

NA = Non applicable  
AS = échantillon absent

\* = Aucune valeur (malfunctionnement de l'appareil)  
\*\* = bulle d'air dans la seringue (exclusion des statistiques)

# = Aucune mesure effectuée  
† = Valeur non effectuée

## APPENDICE 3

GAZ SANGUINS  
pO<sub>2</sub> (mmHg)  
SANG ARTÉRIEL

GROUPE	No. Animal	HEMODILUTION:		Après Traitement						GROUPE 4: Oxyglobin (10 mL/kg)	GROUPE 5: Oxyglobin (15 mL/kg)
		PRE	POST	0H	1H	6H	12h	18H	24H		
GROUPE 1: Contrôle (0 mL/kg)											
GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)											
GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)											
1	1001	103.9	119.5	NA	124.6	126.8	121.0	118.5	136.3		
1	1102	107.1	104.1	NA	124.2	146.6**	118.1	127.5	129.6		
1	1103	101.5	118.2	NA	123.5	129.7	116.7	131.8	135.4		
1	1004	104.3	121.2	NA	149.6	120.6	129.4	135.6	†		
	MOYENNE	104.2	115.8	-	130.5	125.7	121.3	128.4	133.8		
	Ecart-Type	2.29	7.86	-	12.76	4.65	5.69	7.35	3.64		
2	2101	105.9	130.0	108.8	110.1	117.8	115.8	116.2	124.4		
2	2302	105.8	113.2	121.8	129.2	123.5	118.8	132.2	131.0		
2	2103	110.1	104.4	118.4	118.4	120.8	115.6	122.5	137.4		
2	2004	106.5	98.1	100.0	120.4	140.3	118.1	120.2	111.0		
	MOYENNE	107.1	111.4	112.3	119.5	125.6	117.1	122.8	126.0		
	Ecart-Type	2.04	13.85	9.85	7.84	10.07	1.62	6.80	11.29		
3	3201	101.8	115.6	110.6	#	118.1	118.0	117.2	117.8		
3	3102	105.4	104.9	114.7	†	137.6	*	131.0	121.2		
3	3003	112.5	115.1	105.0	126.1	113.1	133.0	126.5	123.4		
3	3004	103.1	106.8	107.6	106.6	114.6	100.6	134.2	123.7		
3	3005	110.8	116.8	119.2	116.2	121.6	115.2	132.0	127.3		
3	3006	104.6	108.8	112.7	116.2	119.8	116.4	122.4	115.9		
3	3007	97.2	109.5	117.7	121.6	127.3	128.9	138.6	122.8		
	MOYENNE	105.1	111.1	112.5	117.3	121.7	118.7	128.8	121.7		
	Ecart-Type	5.24	4.72	5.17	7.29	8.42	11.44	7.32	3.84		
4	4001	128.8	120.4	112.0	#	111.1	119.0	125.1	127.6		
4	4002	116.2	125.5	102.8	#	128.6	117.3	131.6	129.7		
4	4103	110.7	128.0	115.5	#	124.0	AS	127.0	124.7		
4	4104	105.5	129.7	112.6	103.9	107.0	122.4	125.4	127.6		
4	4005	105.9	117.1	105.6	114.3	134.5	123.5	125.1	139.3		
4	4006	99.5	121.0	109.2	109.5	118.5	110.4	135.1	120.1		
	MOYENNE	111.1	123.6	109.6	109.2	120.6	118.5	128.2	128.2		
	Ecart-Type	10.32	4.89	4.73	5.21	10.47	5.18	4.19	6.39		
5	5001	106.4	134.9	110.9	#	119.7	110.1	124.9	122.1		
5	5002	102.2	107.5	120.3	112.4	AS	116.6	119.4	121.6		
5	5103	110.6	99.5	107.9	117.5	122.6**	113.9	129.9	123.0		
5	5104	106.1	120.5	114.2	119.8	116.1	117.5	125.4	129.6		
5	5005	103.4	106.9	109.5	108.5	115.1	115.4	137.4	119.5		
5	5006	103.6	100.6	103.7	106.3	110.2	115.0	130.8	128.3		
	MOYENNE	105.4	111.7	111.1	112.9	115.3	114.8	128.0	124.0		
	Ecart-Type	3.03	13.63	5.69	5.74	3.92	2.60	6.17	4.01		

NA = Non applicable  
AS = échantillon absent

\* = Aucune valeur (maffonctionnement de l'appareil)  
\*\* = bulle d'air dans la seringue (exclusion des statistiques)

# = Aucune mesure effectuée  
† = Valeur non effectuée

## APPENDICE 3

GAZ SANGUINS  
EXCES DE BASE (mmol/L)  
SANG ARTERIEL

GROUPE	No. Animal	HEMODILUTION:		0H	1H	Après Traitement			18H	24H
		PRE	POST			6H	12h	18H		
GROUPE 1: Contrôle (0 mL/kg)										
GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)										
GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)										
	No.								GROUPE 4: Oxyglobin (10 mL/kg)	GROUPE 5: Oxyglobin (15 mL/kg)
	Animal	PRE	POST	0H	1H	6H	12h	18H		
1	1001	0.1	-0.2	NA	0.7	2.2	1.0	-2.4	-2.4	-2.4
1	1102	0.5	-2.4	NA	0.7	-0.8**	-1.0	-0.2	-0.6	-0.6
1	1103	0.8	2.3	NA	3.4	4.0	6.1	0.9	1.0	1.0
1	1004	0.4	-1.1	NA	-1.7	-0.1	-0.4	-2.8		†
	MOYENNE	0.5	-0.4	-	0.8	2.0	1.4	-1.1	-1.1	-0.7
	Ecart-Type	0.29	1.98	-	2.08	2.06	3.23	1.77	1.77	1.70
2	2101	3.1	1.3	2.0	4.4	5.2	4.0	6.0	6.0	0.2
2	2302	1.2	0.2	1.0	2.2	1.1	-0.6	1.3	0.1	0.1
2	2103	-7.4	-3.4	-1.4	0.2	4.4	0.8	-1.2	-1.4	-1.4
2	2004	2.5	3.1	2.1	2.3	0.8	3.2	2.8	3.4	3.4
	MOYENNE	-0.2	0.3	0.9	2.3	2.9	1.9	2.2	0.6	0.6
	Ecart-Type	4.90	2.74	1.63	1.72	2.25	2.13	3.01	2.02	2.02
3	3201	0.0	-2.8	-1.7	#	2.0	-1.7	-2.9	-2.9	-5.9
3	3102	-0.7	-1.7	-0.8	†	-1.1	*	-5.1	-4.2	-4.2
3	3003	-3.4	-2.4	0.0	-0.9	-2.0	-2.3	-4.3	-5.2	-5.2
3	3004	2.7	0.6	0.5	1.7	2.2	1.3	-1.9	-0.7	-0.7
3	3005	-0.3	-1.0	2.3	0.5	6.1	1.5	-0.6	-4.3	-4.3
3	3006	1.8	0.5	2.8	4.9	4.0	2.9	-1.3	1.9	1.9
3	3007	0.4	0.3	1.0	4.9	4.2	-0.7	-1.1	-0.1	-0.1
	MOYENNE	0.1	-0.9	0.6	2.2	2.2	0.2	-2.5	-2.6	-2.6
	Ecart-Type	1.95	1.42	1.61	2.61	2.92	2.04	1.71	2.98	2.98
4	4001	-0.9	-2.3	-1.2	#	1.6	-0.1	-3.8	-4.8	-4.8
4	4002	-1.2	0.6	0.9	#	3.7	2.2	-1.6	-7.7	-7.7
4	4103	0.7	-4.6	0.1	#	4.4	AS	-2.2	-1.0	-1.0
4	4104	-0.2	-5.6	1.0	1.6	2.0	0.9	-1.3	-1.0	-1.0
4	4005	-1.5	-1.8	1.0	2.0	2.1	-1.0	-2.1	-0.1	-0.1
4	4006	-0.7	2.6	2.2	2.0	2.3	5.1	3.0	0.1	0.1
	MOYENNE	-0.6	-1.9	0.7	1.9	2.7	1.4	-1.3	-2.4	-2.4
	Ecart-Type	0.79	3.09	1.13	0.23	1.11	2.38	2.29	3.14	3.14
5	5001	0.0	-0.8	0.3	#	4.1	0.0	-2.9	-7.4	-7.4
5	5002	-2.0	-3.9	-4.4	-2.6	AS	-2.5	-3.0	-3.0	-3.0
5	5103	-5.9	-0.5	0.9	0.9	2.4**	1.8	-1.6	-2.2	-2.2
5	5104	-3.1	-2.6	-0.8	0.0	-0.9	-1.4	-4.5	-6.2	-6.2
5	5005	0.3	2.0	1.7	2.2	4.5	4.4	-0.4	-1.8	-1.8
5	5006	1.8	-0.2	2.2	1.3	6.3	1.9	-0.3	-0.5	-0.5
	MOYENNE	-1.5	-1.0	0.0	0.4	3.5	0.7	-2.1	-3.5	-3.5
	Ecart-Type	2.78	2.04	2.39	1.83	3.09	2.51	1.65	2.70	2.70

NA = Non applicable  
AS = échantillon absent\* = Aucune valeur (malfunctionnement de l'appareil)  
\*\* = bulle d'air dans la seringue (exclusion des statistiques)# = Aucune mesure effectuée  
† = Valeur non effectuée

APPENDICE 3

GAZ SANGUINS  
HCO<sub>3</sub> (mmol/L)  
SANG ARTÉRIEL

GROUPE	No. Animal	HEMODILUTION:		Après Traitement						GROUPE 4: Oxyglobin (10 mL/kg)	GROUPE 5: Oxyglobin (15 mL/kg)
		PRE	POST	0H	1H	6H	12h	18H	24H		
GROUPE 1: Contrôle (0 mL/kg)											
GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)											
GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)											
1	1001	23.9	22.7	NA	23.5	25.1	23.8	21.2	21.0		
1	1102	23.6	25.7	NA	23.2	22.4**	21.8	22.4	21.6		
1	1103	24.8	21.6	NA	26.7	26.9	29.1	24.3	23.7		
1	1004	22.5	21.5	NA	20.6	22.5	21.5	20.6	†		
	MOYENNE	23.7	22.9	-	23.5	24.8	24.1	22.1	22.1		
	Ecart-Type	0.95	1.96	-	2.50	2.21	3.52	1.63	1.42		
2	2101	26.0	23.3	25.2	27.4	28.3	27.1	29.3	22.6		
2	2302	23.6	23.2	23.7	24.5	23.9	22.5	24.2	22.6		
2	2103	16.0	20.4	20.8	22.6	27.2	23.9	21.4	20.5		
2	2004	25.2	26.6	26.2	25.4	24.3	26.8	25.8	26.8		
	MOYENNE	22.7	23.4	24.0	25.0	25.9	25.1	25.2	23.1		
	Ecart-Type	4.58	2.54	2.35	1.99	2.16	2.24	3.30	2.64		
3	3201	23.5	20.1	21.6	#	24.8	21.2	20.6	17.1		
3	3102	22.2	21.7	22.1	†	22.6	*	18.7	19.2		
3	3003	19.1	21.0	22.4	21.7	21.0	20.5	18.5	17.6		
3	3004	26.5	24.2	23.8	24.9	25.6	24.8	21.7	22.0		
3	3005	23.3	22.6	25.7	24.0	29.5	24.9	23.1	22.4		
3	3006	25.0	23.5	26.0	27.5	27.0	26.0	22.1	24.9		
3	3007	23.9	23.7	24.1	27.2	26.7	21.9	21.6	22.8		
	MOYENNE	23.4	22.4	23.7	25.1	25.3	23.2	20.9	20.9		
	Ecart-Type	2.32	1.52	1.74	2.40	2.85	2.29	1.74	2.92		
4	4001	20.0	20.7	21.3	#	24.1	22.3	19.1	17.7		
4	4002	20.7	23.1	24.0	#	26.4	24.8	20.0	15.6		
4	4103	23.3	18.3	22.8	#	27.0	AS	20.6	22.4		
4	4104	23.0	18.2	24.4	25.4	25.6	23.8	22.0	21.6		
4	4005	21.0	21.3	24.2	24.9	24.3	22.1	20.8	23.4		
4	4006	22.1	25.7	25.2	25.2	25.4	27.5	24.6	22.9		
	MOYENNE	21.7	21.2	23.7	25.2	25.5	24.1	21.2	20.6		
	Ecart-Type	1.33	2.88	1.39	0.25	1.14	2.20	1.93	3.19		
5	5001	22.7	22.5	23.3	#	27.0	23.0	21.0	15.8		
5	5002	21.2	19.2	18.5	20.2	AS	20.7	20.3	19.4		
5	5103	17.8	22.9	24.0	22.2	25.2**	24.4	20.9	20.8		
5	5104	20.1	20.8	22.4	22.5	22.1	20.9	18.8	16.2		
5	5005	23.5	25.2	25.3	26.2	27.4	27.7	22.8	20.9		
5	5006	25.1	23.3	25.7	24.9	29.6	25.2	22.3	22.0		
	MOYENNE	21.7	22.3	23.2	23.2	26.5	23.7	21.0	19.2		
	Ecart-Type	2.60	2.08	2.61	2.37	3.16	2.69	1.43	2.60		

APPENDICE 3

NA = Non applicable  
AS = échantillon absent

\* = Aucune valeur (malfonctionnement de l'appareil)  
\*\* = bulle d'air dans la seringue (exclusion des statistiques)

# = Aucune mesure effectuée  
† = Valeur non effectuée

GAZ SANGUINS  
SATURATION EN OXYGÈNE (%)  
SANG ARTÉRIEL

GROUPE	No. Animal	HEMODILUTION:		Après Traitement					18H	24H
		PRE	POST	0H	1H	6H	12h			
GROUPE 1: Contrôle (0 mL/kg) GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg) GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)										
1	1001	97.2	98.6	NA	98.4	98.8	98.7	98.3	98.8	98.8
1	1102	97.9	98.1	NA	99.1	99.4**	98.6	98.9	99.2	99.2
1	1103	97.5	98.7	NA	98.8	99.0	98.5	98.9	99.1	99.1
1	1004	97.9	98.5	NA	99.3	98.6	99.1	99.0	†	†
	MOYENNE	97.6	98.5	-	98.9	98.8	98.7	98.8	99.0	99.0
	Ecart-Type	0.34	0.26	-	0.39	0.20	0.26	0.32	0.21	0.21
2	2101	98.2	99.2	98.5	98.4	98.7	98.6	98.6	98.7	98.7
2	2302	97.4	98.2	98.8	99.0	98.8	98.7	99.0	98.9	98.9
2	2103	97.6	97.4	98.3	98.2	98.7	98.5	98.8	99.1	99.1
2	2004	98.1	97.6	97.5	98.7	99.0	98.4	98.6	98.2	98.2
	MOYENNE	97.8	98.1	98.3	98.6	98.8	98.6	98.8	98.7	98.7
	Ecart-Type	0.39	0.81	0.56	0.35	0.14	0.13	0.19	0.39	0.39
3	3201	98.0	98.8	98.6	#	98.8	98.7	98.6	98.7	98.7
3	3102	97.7	97.8	98.1	†	98.8	*	98.6	98.0	98.0
3	3003	98.1	98.3	98.2	98.6	98.2	98.7	98.6	98.4	98.4
3	3004	97.3	98.0	98.1	97.9	98.2	97.3	98.9	98.6	98.6
3	3005	98.0	98.4	98.6	98.5	98.7	98.2	98.7	98.9	98.9
3	3006	97.8	98.2	98.3	98.5	98.4	98.3	98.6	98.5	98.5
3	3007	97.1	98.2	98.6	98.9	99.0	99.0	99.0	98.5	98.5
	MOYENNE	97.7	98.2	98.4	98.5	98.5	98.4	98.7	98.5	98.5
	Ecart-Type	0.38	0.32	0.24	0.36	0.48	0.60	0.17	0.28	0.28
4	4001	99.0	98.9	98.7	#	98.8	99.0	98.8	98.9	98.9
4	4002	98.6	99.0	97.9	#	98.9	98.7	99.1	98.7	98.7
4	4103	98.2	98.9	98.8	#	98.8	AS	98.8	98.7	98.7
4	4104	97.7	98.8	98.4	97.7	97.6	98.9	98.7	98.9	98.9
4	4005	97.7	98.5	98.0	98.2	99.0	98.4	98.6	99.0	99.0
4	4006	97.3	98.9	98.3	98.1	98.4	98.4	99.2	98.6	98.6
	MOYENNE	98.1	98.8	98.4	98.0	98.6	98.7	98.9	98.8	98.8
	Ecart-Type	0.64	0.18	0.36	0.26	0.52	0.28	0.23	0.15	0.15
5	5001	97.9	99.0	98.2	#	98.6	98.1	98.4	98.3	98.3
5	5002	97.5	97.5	98.4	97.9	AS	97.7	98.0	98.5	98.5
5	5103	98.1	97.6	98.2	98.7	98.3**	98.1	98.9	98.5	98.5
5	5104	97.6	98.3	98.3	98.2	97.9	98.3	98.3	98.7	98.7
5	5005	97.1	98.0	98.1	97.6	98.5	98.3	98.1	98.1	98.1
5	5006	97.8	97.5	97.8	97.7	98.0	98.1	98.5	98.9	98.9
	MOYENNE	97.7	98.0	98.2	98.0	98.3	98.1	98.5	98.5	98.5
	Ecart-Type	0.35	0.62	0.21	0.44	0.35	0.22	0.33	0.28	0.28

# = Aucune mesure effectuée  
† = Valeur non effectuée

\* = Aucune valeur (maifonctionnement de l'appareil)  
\*\* = bulle d'air dans la seringue (exclusion des statistiques)

NA = Non applicable  
AS = échantillon absent

APPENDICE 3

GAZ SANGUINS  
CONTENU EN OXYGENE (VOLUME %)  
SANG VEINEUX MÊLÉ

GROUPE	No. Animal	HEMODILUTION:		0H	1H	Après Traitement			18H	24H
		PRE	POST			6H	12h	18H		
GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)										
GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)										
GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)										
1	1001	12.7	3.3	NA	2.8	4.1	5.5	4.7	4.4	
1	1102	11.3	2.3	NA	3.0	3.0	3.4	4.0	3.5	
1	1103	11.5	2.1	NA	3.9**	3.9**	3.2	4.6	4.1	
1	1004	11.7	3.9	NA	3.7	7.0	4.4	3.6	#	
	MOYENNE	11.8	2.9	-	3.0	4.7	4.1	4.2	4.0	
	Ecart-Type	0.62	0.85	-	0.51	2.07	1.06	0.52	0.46	
GROUPE 4: Oxyglobin (10 mL/kg)										
GROUPE 5: Oxyglobin (15 mL/kg)										
2	2101	13.5	2.9	4.9	5.3	5.5	6.0	5.1	5.8	
2	2302	13.8	2.1	5.0	4.4	4.3	4.6	5.2	3.8	
2	2103	10.4	3.3	5.0	4.9	4.9	5.7	5.0	4.4	
2	2004	12.4	2.5	5.5	5.1	6.1	6.0	6.0	5.9	
	MOYENNE	12.5	2.7	5.1	4.9	5.2	5.6	5.3	5.0	
	Ecart-Type	1.54	0.52	0.27	0.39	0.77	0.67	0.46	1.04	
3	3201	11.8	4.3	6.1	#	4.0	4.2	6.0	5.1	
3	3102	11.8	3.1	3.8	#	*	*	*	*	
3	3003	10.7	3.6	4.0	4.0	4.9	3.7	3.9	3.8	
3	3004	14.1	2.9	4.4	3.9	3.1**	4.4	5.2	4.2	
3	3005	12.4	3.3	3.6	3.2	4.0	2.9	2.6	2.9##	
3	3006	13.0	3.7	4.8	4.5	4.0**	4.5	5.3	4.5	
3	3007	13.3	2.9	4.2	3.8	2.4	3.0	3.6	3.0	
	MOYENNE	12.4	3.4	4.4	4.0	3.6	3.8	4.4	4.1	
	Ecart-Type	1.13	0.51	0.84	0.27	1.07	0.70	1.28	0.79	
4	4001	12.2	2.6	3.8	#	2.8	2.9	3.7	3.1	
4	4002	12.9	3.0	3.9	#	4.0	2.7	4.5	2.7	
4	4103	11.1	3.1	4.2	#	4.7	6.8	5.8	3.8	
4	4104	11.7	3.9	4.0	4.7	4.7	4.2	4.1	4.0	
4	4005	13.2	3.2	3.6	6.3	3.9	4.8	6.1	5.0	
4	4006	13.0	2.7	4.1	4.4	3.2	4.1	5.0	4.0	
	MOYENNE	12.4	3.1	3.9	5.1	3.9	4.3	4.9	3.8	
	Ecart-Type	0.83	0.46	0.22	1.02	0.77	1.49	0.95	0.80	
5	5001	11.1	3.3	5.8	#	5.8	5.6	7.1	3.9	
5	5002	9.9	5.4	6.0	5.3	8.2	4.5	7.7	4.5	
5	5103	9.9	5.5	6.0	4.9	5.8	4.7	6.7	4.7	
5	5104	13.1	3.8	6.8	5.9	7.2	6.6	5.6	6.0	
5	5005	13.7	3.6	5.9	6.4	6.3	4.3	6.8	4.2	
5	5006	13.6	3.9	5.4	5.4	5.6	3.8	7.9	6.2	
	MOYENNE	11.9	4.3	6.0	5.6	6.5	4.9	7.0	4.9	
	Ecart-Type	1.80	0.95	0.46	0.58	1.02	1.01	0.82	0.96	

NA = Non applicable

\* = Aucune valeur (maffectionnement de l'appareil)  
\*\* = bulle d'air dans la seringue (exclusion des statistiques)

# = Mesure non effectuée  
## = Seringue ouverte (exclusion des statistiques)

## APPENDICE 3

GAZ SANGUINS  
pH  
SANG VEINEUX MÉLÉ

GROUPE	No. Animal	HEMODILUTION:			Après Traitement					GROUPE 4: Oxyglobin (10 mL/kg)	GROUPE 5: Oxyglobin (15 mL/kg)	
		PRE	POST		0H	1H	6H	12h	18H			24H
GROUPE 1: Contrôle (0 mL/kg)												
GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)												
GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)												
1	1001	7.348	7.413		NA	7.379	7.404	7.397	7.366	7.360		
1	1102	7.381	7.705		NA	7.404	7.326	7.407	7.392	7.421		
1	1103	7.336	7.367		NA	7.389	7.395	7.397	7.366	7.380		
1	1004	7.418	7.410		NA	7.376	7.397	7.403	7.373	#		
	MOYENNE	7.371	7.474		-	7.387	7.381	7.401	7.374	7.387		
	Ecart-Type	0.0368	0.1556		-	0.0126	0.0365	0.0049	0.0123	0.0311		
2	2101	7.427	7.415		7.411	7.408	7.432	7.400	7.423	7.404		
2	2302	7.411	7.394		7.410	7.427	7.413	7.402	7.425	7.420		
2	2103	7.335	7.364		7.384	7.397	7.412	7.387	7.380	7.386		
2	2004	7.425	7.403		7.361	7.394	7.371	7.394	7.401	7.408		
	MOYENNE	7.400	7.394		7.392	7.407	7.407	7.396	7.407	7.405		
	Ecart-Type	0.0436	0.0218		0.0239	0.0149	0.0257	0.0068	0.0212	0.0141		
3	3201	7.396	7.412		7.378	#	7.396	7.372	7.388	7.354		
3	3102	7.375	7.370		7.351	#	7.319	*	7.312	7.326		
3	3003	7.352	7.375		7.410	7.363	7.338	7.366	7.361	7.363		
3	3004	7.367	7.369		7.370	7.367	7.366	7.385	7.353	7.380		
3	3005	7.400	7.364		7.363	7.348	7.340	7.359	7.340	7.360		
3	3006	7.382	7.398		7.387	7.379	7.370	7.376	7.364	7.381		
3	3007	7.385	7.376		7.375	7.431	7.403	7.385	7.356	7.372		
	MOYENNE	7.380	7.381		7.376	7.378	7.367	7.374	7.353	7.362		
	Ecart-Type	0.0166	0.0176		0.0188	0.0318	0.0302	0.0104	0.0233	0.0189		
4	4001	7.419	7.369		7.411	#	7.445	7.401	7.394	7.380		
4	4002	7.409	7.369		7.399	#	7.395	7.436	7.420	7.304		
4	4103	7.399	7.371		7.401	#	7.396	7.413	7.368	7.356		
4	4104	7.358	7.295		7.374	7.373	7.342	7.383	7.372	7.395		
4	4005	7.364	7.372		7.360	7.380	7.381	7.363	7.347	7.359		
4	4006	7.365	7.396		7.384	7.387	7.375	7.419	7.406	7.374		
	MOYENNE	7.386	7.362		7.388	7.380	7.389	7.403	7.385	7.361		
	Ecart-Type	0.0264	0.0344		0.0191	0.0070	0.0337	0.0263	0.0270	0.0315		
5	5001	7.391	7.385		7.399	#	7.389	7.377	7.327	7.299		
5	5002	7.357	7.383		7.350	7.370	7.394	7.332	7.333	7.355		
5	5103	7.328	7.382		7.397	7.412	7.388	7.415	7.373	7.358		
5	5104	7.364	7.368		7.374	7.369	7.344	7.361	7.336	7.331		
5	5005	7.350	7.396		7.364	7.358	7.372	7.379	7.315	7.349		
5	5006	7.370	7.360		7.362	7.374	7.388	7.339	7.388	7.363		
	MOYENNE	7.360	7.379		7.374	7.377	7.379	7.365	7.345	7.343		
	Ecart-Type	0.0210	0.0129		0.0199	0.0207	0.0188	0.0335	0.0286	0.0240		

NA = Non applicable

\* = Aucune valeur (malfonctionnement de l'appareil)

# = Mesure non effectuée

APPENDICE 3

GAZ SANGUINS  
pCO<sub>2</sub> (mmHg)  
SANG VEINEUX MÉLÉ

GROUPE 1: Contrôle (0 mL/kg)		GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)		GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)		GROUPE 4: Oxyglobin (10 mL/kg)		GROUPE 5: Oxyglobin (15 mL/kg)	
No.	No. Animal	PRE	POST	0H	1H	Après Traitement	12h	18H	24H
		HEMODILUTION:							
		PRE	POST						
1	1001	43.5	35.5	NA	44.4	42.0	40.9	38.1	40.6
1	1102	44.0	14.4	NA	40.7	46.9	37.4	42.4	36.9
1	1103	49.0	47.0	NA	46.2	50.4	52.5	46.8	41.3
1	1004	39.8	35.9	NA	37.8	37.5	35.8	37.6	#
	MOYENNE	44.1	33.2	-	42.3	44.2	41.7	42.4	39.6
	Ecart-Type	3.78	13.62	-	3.76	5.64	7.54	4.35	2.36
2	2101	38.9	37.2	42.0	45.1	47.1	47.1	46.8	39.5
2	2302	39.6	40.8	40.0	42.9	41.9	37.6	39.9	37.6
2	2103	34.5	35.8	35.9	41.4	47.5	43.3	41.6	40.5
2	2004	41.8	43.3	46.8	45.6	47.0	48.5	44.3	43.6
	MOYENNE	38.7	39.3	41.2	43.8	45.9	44.1	43.2	40.3
	Ecart-Type	3.06	3.41	4.53	1.96	2.66	4.87	3.03	2.51
3	3201	38.8	36.7	36.7	#	45.9	39.9	38.2	37.4
3	3102	40.7	35.3	40.3	#	46.7	*	41.5	40.6
3	3003	40.0	37.1	37.3	44.0	43.5	40.5	38.9	33.5
3	3004	46.8	43.5	43.3	44.3	50.9	45.5	42.5	40.8
3	3005	39.1	43.5	48.6	49.1	53.0	48.0	47.5	40.3
3	3006	43.8	41.9	45.3	49.3	52.7	50.1	41.9	41.6
3	3007	42.4	44.0	41.8	47.3	47.2	45.0	42.3	43.5
	MOYENNE	41.7	40.3	41.9	46.8	48.6	44.8	41.8	39.7
	Ecart-Type	2.89	3.76	4.27	2.54	3.66	4.03	3.02	3.27
4	4001	37.0	39.0	39.0	#	39.5	41.9	34.6	33.1
4	4002	38.1	39.4	39.8	#	45.3	40.9	36.6	35.5
4	4103	40.2	39.3	38.5	#	48.4	49.2	40.0	40.8
4	4104	39.6	42.3	40.7	45.2	52.3	42.2	41.9	36.5
4	4005	39.9	41.5	43.8	46.3	46.4	45.5	42.3	46.0
4	4006	43.2	44.4	41.7	40.8	49.2	44.1	43.9	40.7
	MOYENNE	39.7	41.0	40.6	44.1	46.9	44.0	39.9	38.8
	Ecart-Type	2.12	2.14	1.95	2.91	4.34	3.05	3.60	4.65
5	5001	39.9	41.2	41.1	#	49.4	44.2	42.9	39.9
5	5002	42.0	39.8	39.8	46.3	41.8	45.2	41.8	41.4
5	5103	38.5	38.6	41.8	42.0	46.1	39.9	40.1	40.8
5	5104	42.7	39.6	38.9	42.2	45.8	45.1	40.6	36.4
5	5005	43.9	43.6	45.0	49.9	52.4	52.1	49.1	39.9
5	5006	43.8	44.2	44.4	46.8	53.7	52.7	41.1	44.0
	MOYENNE	41.8	41.2	41.8	45.4	48.2	46.5	42.6	40.4
	Ecart-Type	2.18	2.28	2.45	3.35	4.48	4.95	3.33	2.47

NA = Non applicable

\* = Aucune valeur (malfunctionnement de l'appareil)

# = Mesure non effectuée

APPENDICE 3

		GAZ SANGUINS pO <sub>2</sub> (mmHg) SANG VEINEUX MÉLÉ				GROUPÉ 4: Oxyglobin (10 mL/kg) GROUPÉ 5: Oxyglobin (15 mL/kg)			
No. GROUPÉ	No. Animal	HEMODILUTION:		0H	1H	Après Traitement		18H	24H
		PRE	POST			6H	12h		
GROUPÉ 1: Contrôlé (0 mL/kg)									
GROUPÉ 2: Sang Entier (10 mL/kg)									
GROUPÉ 3: Oxyglobin (7 mL/kg)									
1	1001	47.5	31.7	NA	28.3	34.0	40.5	41.3	36.1
1	1102	43.1	5.9	NA	30.4	32.5	31.7	30.7	28.3
1	1103	46.3	28.1	NA	25.9	41.6	33.7	39.8	34.1
1	1004	43.1	36.3	NA	41.2	42.8	34.3	34.4	#
	MOYENNE	45.0	25.5	-	31.5	37.7	35.1	36.6	32.8
	Ecart-Type	2.25	13.49	-	6.75	5.23	3.80	4.90	4.05
2	2101	49.1	31.6	31.1	34.2	30.2	34.1	38.4	37.1
2	2302	49.6	24.5	31.1	24.6	27.6	31.1	30.8	29.2
2	2103	50.0	36.2	36.7	34.5	29.0	33.3	31.4	33.8
2	2004	41.0	27.3	33.2	31.4	36.9	36.0	38.1	35.6
	MOYENNE	47.4	29.9	33.0	31.2	30.9	33.6	34.7	33.9
	Ecart-Type	4.30	5.12	2.64	4.60	4.12	2.03	4.14	3.43
3	3201	49.6	32.2	31.7	#	28.7	30.1	31.9	33.7
3	3102	45.4	35.7	31.8	#	38.1	*	38.8	38.4
3	3003	46.9	36.4	27.2	33.3	38.2	41.1	35.5	36.2
3	3004	53.3	28.4	34.6	32.4	30.2	33.6	35.2	31.7
3	3005	46.3	31.4	30.7	32.3	28.5	30.4	40.5	33.6
3	3006	47.1	33.6	35.4	32.1	34.1	33.9	36.0	33.9
3	3007	51.7	29.4	32.0	27.3	23.8	27.2	34.4	30.8
	MOYENNE	48.6	32.4	31.9	31.5	31.7	32.9	36.0	34.0
	Ecart-Type	2.98	3.01	2.68	2.38	5.37	4.86	2.84	2.58
4	4001	49.1	24.9	26.9	#	25.1	24.9	26.9	30.8
4	4002	50.3	33.9	32.3	#	33.9	30.0	33.0	32.8
4	4103	46.9	32.5	28.3	#	34.6	30.3	42.9	30.1
4	4104	48.4	40.1	33.6	31.4	32.6	28.3	32.7	32.2
4	4005	47.9	32.6	31.1	34.2	33.9	35.7	36.2	31.6
4	4006	49.6	28.4	33.4	32.5	32.5	32.3	29.9	32.0
	MOYENNE	48.7	32.1	30.9	32.7	32.1	30.3	33.6	31.6
	Ecart-Type	1.22	5.16	2.77	1.41	3.53	3.64	5.53	0.98
5	5001	46.9	32.9	38.4	#	34.7	33.4	43.7	32.5
5	5002	41.9	43.7	36.1	33.9	42.0	37.6	37.6	28.8
5	5103	48.5	37.6	34.2	31.8	40.2	39.4	37.9	36.5
5	5104	53.3	34.2	44.5	39.2	42.5	34.4	36.1	43.2
5	5005	57.8	33.9	42.9	46.6	33.5	29.1	37.1	37.4
5	5006	48.8	37.1	40.5	31.1	35.7	31.3	42.5	34.9
	MOYENNE	49.5	36.6	39.4	36.5	38.1	34.2	39.2	35.6
	Ecart-Type	5.47	3.96	3.96	6.47	3.94	3.84	3.14	4.86

NA = Non applicable \* = Aucune valeur (malfonctionnement de l'appareil) # = Mesure non effectuée



## APPENDICE I-3

GAZ SANGUINS  
HCO<sub>3</sub> (mmol/L)  
SANG VEINEUX MELE

## APPENDICE 3

GRUPE 1: Contrôle (0 mL/kg)  
GRUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)  
GRUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)

GRUPE 4: Oxyglobin (10 mL/kg)  
GRUPE 5: Oxyglobin (15 mL/kg)

GRUPE	2: Sang Entier 1	No. Animal	HEMODILUTION:		Après Traitement					
			PRE	POST	0H	1H	6H	12h	18H	24H
1	1001	23.5	22.4	NA	25.6	25.8	24.9	21.6	22.5	
1	1102	25.9	23.0	NA	24.2	24.2	24.9	25.5	23.9	
1	1103	26.1	27.0	NA	27.8	30.6	31.8	26.4	24.1	
1	1004	25.4	22.5	NA	21.7	22.7	22.1	21.7	#	
	MOYENNE	25.2	23.7	-	25.1	25.8	25.5	23.8	23.5	
	Ecart-Type	1.19	2.20	-	2.53	3.43	4.34	2.51	0.87	
2	2101	25.6	23.7	26.8	28.3	31.3	29.1	30.4	24.2	
2	2302	24.6	24.5	25.1	28.0	26.5	23.3	26.0	24.0	
2	2103	18.2	20.1	20.9	24.9	29.9	25.9	24.4	23.9	
2	2004	27.3	26.9	26.4	27.6	26.9	29.4	27.2	27.3	
	MOYENNE	23.9	23.8	24.8	27.2	28.7	26.9	27.0	24.9	
	Ecart-Type	3.98	2.82	2.70	1.56	2.33	2.89	2.54	1.64	
3	3201	23.9	23.6	21.8	#	28.2	23.1	23.0	20.9	
3	3102	23.5	20.1	21.9	#	23.6	*	20.6	20.6	
3	3003	21.9	21.5	23.5	24.5	22.7	22.5	21.6	18.6	
3	3004	26.5	25.0	24.9	25.2	28.8	26.9	23.4	23.7	
3	3005	24.0	24.5	27.5	26.8	31.0	26.7	25.2	22.4	
3	3006	25.8	25.6	27.0	28.7	30.0	29.0	23.6	24.4	
3	3007	25.1	25.6	24.3	31.2	29.1	26.6	23.3	24.7	
	MOYENNE	24.4	23.7	24.4	27.3	27.6	25.8	23.0	22.2	
	Ecart-Type	1.55	2.14	2.47	2.72	3.20	2.49	1.48	2.26	
4	4001	23.6	22.6	23.4	#	27.2	26.2	20.9	19.4	
4	4002	23.9	22.5	24.4	#	27.3	27.3	23.3	17.3	
4	4103	24.6	22.6	24.0	#	29.4	31.2	22.7	22.7	
4	4104	22.0	20.4	23.7	26.2	27.9	25.0	24.1	22.1	
4	4005	22.4	23.9	24.6	26.9	27.0	25.3	22.8	25.6	
4	4006	24.4	27.2	24.8	24.3	28.4	28.2	27.0	23.4	
	MOYENNE	23.5	23.2	24.2	25.8	27.9	27.2	23.5	21.8	
	Ecart-Type	1.06	2.36	0.54	1.35	0.91	2.30	2.03	2.96	
5	5001	24.0	24.3	25.2	#	29.4	25.5	22.1	19.2	
5	5002	23.4	23.2	21.6	26.2	25.1	23.3	21.6	22.6	
5	5103	20.2	22.8	25.6	26.3	27.1	25.1	22.9	22.5	
5	5104	24.0	22.5	22.4	23.7	24.3	25.0	21.2	18.8	
5	5005	23.8	26.5	25.5	27.6	30.1	30.3	24.4	21.4	
5	5006	25.1	24.8	25.0	27.0	31.8	27.8	24.0	24.6	
	MOYENNE	23.4	24.0	24.2	26.2	28.0	26.2	22.7	21.5	
	Ecart-Type	1.67	1.50	1.75	1.49	2.96	2.49	1.30	2.21	

NA = Non applicable

\* = Aucune valeur (malfunctionnement de l'appareil)

# = Mesure non effectuée

APPENDICE 3

GAZ SANGUINS  
SATURATION EN OXYGÈNE (%)  
SANG VEINEUX MÉLÉ

No.	No. Animal	HEMODILUTION:		Après Traitement					GROUPE 4: Oxyglobin (10 mL/kg)	GROUPE 5: Oxyglobin (15 mL/kg)
		PRE	POST	0H	1H	6H	12h	18H	24H	
GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)										
GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)										
1	1001	75.1	55.7	NA	40.1	58.3	70.0	70.6	58.2	
1	1102	73.5	57.3	NA	55.9	51.4	56.0	52.0	51.2	
1	1103	76.1	48.4	NA	42.6	71.8	56.3	66.5	57.1	
1	1004	75.2	64.9	NA	67.5	72.0	60.8	60.4	#	
	MOYENNE	75.0	56.6	-	51.5	63.4	60.8	62.4	55.5	
	Ecart-Type	1.08	6.77	-	12.71	10.24	6.53	8.09	3.76	
2	2101	83.5	57.9	59.5	62.7	55.7	61.7	69.6	62.8	
2	2302	78.3	36.9	55.2	39.8	46.8	57.3	55.4	49.3	
2	2103	78.9	62.0	59.5	54.9	48.4	59.1	55.0	55.9	
2	2004	73.7	47.5	58.1	54.3	62.0	62.6	66.1	63.7	
	MOYENNE	78.6	51.1	58.1	52.9	53.2	60.2	61.5	57.9	
	Ecart-Type	4.01	11.25	2.03	9.55	7.02	2.42	7.44	6.72	
3	3201	84.6	63.8	61.5	#	51.0	53.1	59.0	61.1	
3	3102	75.6	61.8	49.5	#	59.6	*	61.5	57.5	
3	3003	75.5	63.5	47.6	51.9	56.6	63.5	56.3	57.1	
3	3004	81.8	47.8	60.6	53.9	47.9	57.3	59.1	50.8	
3	3005	78.9	52.7	52.0	54.0	46.2	48.2	64.7	62.4	
3	3006	78.3	59.9	61.6	52.4	54.0	57.4	61.2	58.3	
3	3007	82.7	50.1	56.4	46.4	35.6	43.1	55.6	47.3	
	MOYENNE	79.6	57.1	55.6	51.7	50.1	53.8	59.6	56.4	
	Ecart-Type	3.52	6.72	5.92	3.11	7.95	7.29	3.15	5.44	
4	4001	80.2	42.9	50.2	#	47.8	44.5	45.5	52.7	
4	4002	82.6	58.6	57.9	#	57.7	53.9	55.7	49.7	
4	4103	78.4	56.0	53.4	#	58.8	53.4	71.5	49.7	
4	4104	78.3	65.6	60.0	54.3	50.7	49.0	55.0	55.8	
4	4005	77.2	56.0	52.3	55.9	53.9	55.5	58.3	51.2	
4	4006	79.0	50.5	59.3	56.0	52.8	55.9	47.4	53.8	
	MOYENNE	79.3	54.9	55.5	55.4	53.6	52.0	55.6	52.2	
	Ecart-Type	1.90	7.67	4.08	0.95	4.16	4.43	9.27	2.42	
5	5001	78.3	56.0	67.9	#	57.8	55.3	69.7	48.0	
5	5002	70.6	70.6	58.4	53.6	70.3	56.2	57.2	41.9	
5	5103	80.1	67.7	62.4	53.1	63.7	66.6	62.5	59.1	
5	5104	82.7	58.0	74.9	61.5	65.1	53.3	55.1	67.2	
5	5005	83.2	59.3	73.3	74.7	56.1	45.8	55.2	57.0	
5	5006	80.2	64.1	69.6	51.3	58.4	46.7	65.5	56.3	
	MOYENNE	79.2	62.6	67.8	58.8	61.9	54.0	60.9	54.9	
	Ecart-Type	4.58	5.79	6.35	9.69	5.42	7.57	6.02	8.85	

NA = Non applicable

\* = Aucune valeur (malfonctionnement de l'appareil)

# = Mesure non effectuée

APPENDICE 3

DÉBIT CARDIAQUE (L/min)

GROUPE	No. Animal	HEMODILUTION:		Après Traitement					
		PRE	POST	0H	1H	12H	18H	24H	
GROUPE 1: Contrôle (0 mL/kg)									
GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)									
GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)									
1	1001	3.54	3.44	NA	3.52	4.02	4.63	4.48	
1	1102	3.64	5.27	NA	5.26	3.25	4.28	3.76	
1	1103	2.68	4.32	NA	2.69	5.57	4.96	5.35	
1	1004	4.55	4.68	NA	3.58	4.31	4.08	4.58	
	MOYENNE	3.60	4.43	-	3.76	4.29	4.49	4.54	
	Ecart-type	0.765	0.766	-	1.078	0.965	0.388	0.651	
2	2101	3.39	3.00	3.41	3.15	4.73	3.25	3.88	
2	2302	3.08	3.45	3.08	2.94	4.01	3.96	3.03	
2	2103	3.04	3.32	2.79	2.60	2.23	2.23	2.39	
2	2004	3.67	4.04	4.41	5.58	6.95	5.29	5.39	
	MOYENNE	3.30	3.45	3.42	3.57	4.48	3.68	3.67	
	Ecart-type	0.295	0.435	0.705	1.361	1.953	1.286	1.297	
3	3201	2.82	3.32	3.88	NA	4.34	4.25	3.63	
3	3102	5.42	4.44	4.66	3.15	NA	3.77	5.33	
3	3003	2.39	2.53	3.72	3.70	NA	5.03	5.59	
3	3004	3.67	3.12	2.89	3.45	3.64	4.76	3.42	
3	3005	3.60	4.48	4.93	5.48	5.71	5.72	4.43	
3	3006	4.45	4.59	3.78	3.83	4.16	4.35	5.47	
3	3007	4.25	4.14	4.99	3.67	4.13	4.07	4.03	
	MOYENNE	3.80	3.80	4.12	3.88	4.40	4.56	4.56	
	Ecart-type	1.021	0.808	0.769	0.819	0.779	0.660	0.908	
4	4001	3.21	2.88	3.61	#	#	#	4.51	
4	4002	5.06	3.34	5.20	4.25	#	#	5.08	
4	4103	5.21	3.77	3.58	4.58	3.65	5.36	2.92	
4	4104	3.93	6.00	4.41	6.41	3.62	4.33	5.00	
4	4005	3.43	3.04	3.82	3.83	4.84	4.90	4.58	
4	4006	6.02	3.59	4.12	4.42	4.54	3.55	3.78	
	MOYENNE	4.48	3.77	4.12	4.70	4.16	4.54	4.31	
	Ecart-type	1.119	1.142	0.615	0.997	0.621	0.780	0.824	
5	5001	4.27	5.56	4.37	3.30	2.40	3.98	4.53	
5	5002	3.54	4.25	3.12	3.06	5.10	3.48	3.23	
5	5103	3.29	4.03	3.41	3.83	4.26	4.09	4.26	
5	5104	6.21	3.39	4.11	3.13	2.86	3.86	4.78	
5	5005	5.98	5.78	5.32	5.40	5.02	6.39	6.37	
5	5006	3.44	2.81	5.41	4.61	NA	4.98	4.92	
	MOYENNE	4.46	4.30	4.29	3.89	3.93	4.46	4.68	
	Ecart-type	1.316	1.175	0.948	0.940	1.240	1.066	1.022	

NA = Non Applicable

# = Aucune mesure effectuée

## APPENDICE 3

## TRANSPORT SYSTEMIQUE D'OXYGENE (mL/min/kg)

GROUPE	No. Animal	HEMODILUTION:		Après Traitement					GROUPE 4: Oxyglobin (10 mL/kg)	GROUPE 5: Oxyglobin (15 mL/kg)
		PRE	POST	0H	1H	12H	18H	24H		
GROUPE 1: Negative Control (0 mL/kg)										
GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)										
GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)										
	No.									
1	1001	54.0	23.7	NA	26.4	34.1	38.4	40.0		
1	1102	51.0	29.9	NA	33.3	21.4	30.0	27.3		
1	1103	40.1	26.2	NA	19.2	32.2	35.0	44.7		
1	1004	73.5	28.8	NA	27.5	35.6	34.5	†		
	MOYENNE	54.7	27.2	-	26.6	30.8	34.5	37.3		
	Ecart-type	13.91	2.77	-	5.79	6.44	3.45	9.00		
2	2101	54.9	19.7	32.5	30.6	45.5	31.9	38.1		
2	2302	53.1	24.0	28.8	32.5	35.5	35.5	27.1		
2	2103	57.2	27.1	39.6	35.9	31.1	32.3	31.1		
2	2004	52.3	20.5	35.1	42.7	57.4	37.3	42.5		
	MOYENNE	54.4	22.8	34.0	35.4	42.4	34.3	34.7		
	Ecart-type	2.17	3.41	4.54	5.32	11.69	2.59	6.91		
3	3201	45.7	29.2	42.2	#	46.7	54.0	42.2		
3	3102	87.7	37.4	51.2	†	†	†	†		
3	3003	43.9	19.3	45.3	41.8	†	61.2	48.0		
3	3004	87.9	30.0	31.6	39.0	40.2	62.6	44.6		
3	3005	56.6	28.5	35.4	38.4	33.2	45.8	33.4##		
3	3006	56.8	26.4	24.1	28.3	35.4	38.0	43.5		
3	3007	65.9	30.2	42.0	31.9	34.7	35.0	32.0		
	MOYENNE	63.5	28.7	38.8	35.9	38.0	49.4	42.1		
	Ecart-type	18.17	5.38	9.10	5.58	5.50	11.70	6.02		
4	4001	52.4	25.0	35.4	#	#	#	38.7		
4	4002	84.7	24.2	45.6	#	#	#	47.7		
4	4103	81.6	26.8	36.5	#	#	47.5	33.1		
4	4104	64.4	42.3	34.9	61.0	36.9	42.5	42.4		
4	4005	62.9	20.6	31.5	43.6	42.7	77.3	27.8		
4	4006	86.6	21.1	30.6	34.3	30.4	37.6	32.2		
	MOYENNE	72.1	26.7	35.8	46.3	36.7	51.2	37.0		
	Ecart-type	14.08	8.01	5.35	13.55	6.15	17.85	7.34		
5	5001	72.2	46.1	47.0	#	29.6	58.4	54.5		
5	5002	68.6	45.1	43.9	45.7	78.7	61.9	64.6		
5	5103	54.4	39.3	49.3	56.3	40.0	59.1	68.4		
5	5104	105.4	26.5	45.4	36.5	41.1	47.4	52.8		
5	5005	85.4	33.6	38.6	42.5	45.5	72.6	69.7		
5	5006	48.6	15.1	38.0	38.1	NA	52.7	48.0		
	MOYENNE	72.4	34.3	43.7	43.8	47.0	58.7	59.7		
	Ecart-type	20.80	11.92	4.55	7.86	18.67	8.57	9.07		

NA = Non Applicable  
† = Valeur non disponible

# = Aucune mesure effectuée  
## = problème technique lors de l'analyse (exclusion des statistiques)

APPENDICE 3

CONSOMMATION TISSULAIRE D'OXYGÈNE (mL/min/kg)

GROUPE	No. Animal	HEMODILUTION:			Après Traitement				GROUPE 4: Oxyglobin (10 mL/kg)	GROUPE 5: Oxyglobin (15 mL/kg)
		PRE	POST		0H	1H	12H	18H		
GROUPE 1: Negative Control (0 mL/kg)										
GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)										
GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)										
	No.									
	Animal									
1	1001	13.9	13.5		NA	17.6	14.4	19.0	22.4	
1	1102	16.7	19.8		NA	20.2	12.2	15.7	16.3	
1	1103	11.8	17.8		NA	13.1	15.8	15.9	24.5	
1	1004	22.3	11.3		NA	14.8	17.4	20.4	*	
	MOYENNE	16.2	15.6			16.4	15.0	17.8	21.1	
	Ecart-type	4.55	3.89			3.13	2.21	2.32	4.26	
2	2101	12.6	11.7		17.1	15.2	19.3	16.6	17.2	
2	2302	12.6	17.1		14.1	20.2	17.9	15.8	16.2	
2	2103	15.6	12.7		21.3	19.2	14.4	17.6	17.3	
2	2004	17.8	12.9		16.7	21.1	25.8	13.2	18.4	
	MOYENNE	14.7	13.6		17.3	18.9	19.4	15.8	17.3	
	Ecart-type	2.53	2.39		2.98	2.60	4.77	1.88	0.90	
3	3201	9.5	13.7		16.4	#	26.9	26.3	22.1	
3	3102	25.0	23.9		33.8	*	*	*	*	
3	3003	16.1	9.4		29.1	25.7	*	39.9	24.9	
3	3004	19.8	18.1		14.8	21.3	19.2	30.1	25.7	
3	3005	16.0	15.1		19.3	18.4	18.2	32.2	21.7##	
3	3006	11.2	13.0		9.8	14.8	20.6	19.9	24.1	
3	3007	13.1	19.0		22.4	18.9	23.2	21.3	20.7	
	MOYENNE	15.8	16.0		20.8	19.8	21.6	28.3	23.5	
	Ecart-type	5.31	4.73		8.36	4.03	3.50	7.44	2.06	
4	4001	12.4	17.3		21.4	#	#	#	24.4	
4	4002	18.1	14.0		24.9	#	#	#	33.7	
4	4103	22.0	14.8		21.0	#	*	15.5	21.7	
4	4104	20.6	20.0		18.1	32.4	22.4	25.6	23.3	
4	4005	18.5	11.0		18.0	19.9	19.9	48.0	5.4	
4	4006	21.9	13.1		16.7	18.3	15.0	22.9	19.7	
	MOYENNE	18.9	15.0		20.0	23.5	19.1	28.0	21.4	
	Ecart-type	3.59	3.19		3.02	7.72	3.76	14.00	9.20	
5	5001	21.8	26.6		10.7	#	15.3	28.4	35.7	
5	5002	25.3	16.8		20.8	25.7	50.4	28.8	46.7	
5	5103	14.2	11.9		24.0	33.1	15.3	25.2	43.7	
5	5104	20.7	13.1		16.3	17.3	21.5	24.9	22.9	
5	5005	15.3	15.8		11.8	12.9	27.0	35.5	46.8	
5	5006	10.0	6.0		13.9	17.5	*	20.2	22.8	
	MOYENNE	17.9	15.0		16.3	21.3	25.9	27.2	36.4	
	Ecart-type	5.67	6.82		5.23	8.06	14.54	5.12	11.27	

NA = Non applicable  
\* = Valeur non disponible

# = Aucune mesure effectuée  
## = problème technique lors de l'analyse (exclusion des statistiques)

APPENDICE 3 DIFFERENCE ARTERIO-VEINEUSE (VOLUME %)

GROUPE	No. Animal	HEMODILUTION:		Après Traitement						
		PRE	POST	0H	1H	6H	12H	18H	24H	
GROUPE 1: Contrôlé (0 mL/kg)										
GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)										
GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)										
				NA	5.6	5.1	4.0	4.6	5.6	
1	1001	4.4	4.4	NA	5.6	5.1	4.0	4.6	5.6	
1	1102	5.5	4.5	NA	4.6	5.0+	4.5	4.4	5.2	
1	1103	4.8	4.5	NA	5.3	2.9++	3.1	3.1	5.0	
1	1004	5.1	2.5	NA	4.3	3.5	4.2	5.2	†	
	MOYENNE	5.0	4.0	-	5.0	4.3	4.0	4.3	5.3	
	Ecart-Type	0.47	0.98	*	0.60	1.13	0.60	0.88	0.31	
2	2101	4.0	4.2	5.4	5.2	4.9	4.4	5.5	4.8	
2	2302	4.3	5.2	4.8	7.2	5.7	4.7	4.2	5.6	
2	2103	3.9	2.9	5.8	5.6	6.1	4.9	6.0	5.5	
2	2004	6.4	4.2	5.0	5.0	4.5	4.9	3.3	4.5	
	MOYENNE	4.7	4.1	5.3	5.8	5.3	4.7	4.8	5.1	
	Ecart-Type	1.18	0.94	0.44	1.00	0.73	0.24	1.23	0.34	
3	3201	3.1	3.8	3.9	#	5.4	5.7	5.7	5.6	
3	3102	4.7	5.5	7.4	†	*	*	*	*	
3	3003	6.2	3.4	7.2	6.4	6.9	4.5	7.3	4.1	
3	3004	4.1	4.4	3.9	4.7	5.6++	4.0	4.8	5.7	
3	3005	4.9	3.7	4.3	3.7	6.6	6.2	6.2	5.4+++	
3	3006	3.2	3.6	3.3	4.9	6.8++	6.3	5.8	5.6	
3	3007	3.3	4.9	4.8	5.5	6.9	6.0	5.6	5.5	
	MOYENNE	4.2	4.2	5.0	5.0	6.5	5.0	5.9	5.3	
	Ecart-Type	1.14	0.78	1.66	1.00	0.71	1.16	0.82	0.67	
4	4001	3.8	5.9	5.8	#	8.4	8.2	9.9	5.3	
4	4002	3.5	4.1	4.7	#	5.6	7.4	5.5	6.5	
4	4103	4.1	3.8	5.7	#	11.7	**	2.8	7.2	
4	4104	5.5	3.5	4.3	5.3	5.6	6.5	6.2	4.9	
4	4005	5.5	3.7	4.8	5.3	6.1	4.2	10.0	1.2	
4	4006	4.4	4.4	4.9	5.0	5.2	4.0	7.8	6.3	
	MOYENNE	4.5	4.2	5.0	5.2	7.1	6.1	7.0	5.2	
	Ecart-Type	0.85	0.88	0.59	0.17	2.53	1.89	2.78	2.14	
5	5001	4.8	4.5	4.3	#	6.4	6.0	6.7	7.4	
5	5002	5.8	3.2	5.4	6.8	**	8.0	6.7	11.7	
5	5103	3.5	2.4	5.7	7.0	3.7+	2.9	5.0	8.3	
5	5104	3.2	3.7	3.8	5.3	5.5	7.2	6.2	4.6	
5	5005	3.0	3.2	2.6	2.8	6.6	6.3	6.5	8.6	
5	5006	3.5	2.6	3.1	4.6	5.6	7.0	4.9	5.6	
	MOYENNE	4.0	3.3	4.2	5.3	6.0	6.2	6.0	7.7	
	Ecart-Type	1.10	0.76	1.23	1.72	0.56	1.78	0.83	2.50	

APPENDICE3 NA = Non applicable  
† = valeur non disponible  
\* = Aucune valeur (malfonctionnement de l'appareil)  
\*\* = Valeur non mesurée (problèmes techniques)  
# = Aucune mesure effectuée  
+ = bulle d'air dans l'échantillon artériel (exclusion des statistiques)  
++ = bulle d'air dans l'échantillon veineux (exclusion des statistiques)  
+++ = seringue ouverte lors de l'analyse (exclusion des statistiques)

COEFFICIENT D'EXTRACTION DE L'OXYGENE

APPENDICE 3

GROUPE	No. Animal	HEMODILUTION:			0H	1H	Après Traitement			18H	24H
		PRE	POST				6H	12H			
GROUPE 1: Contrôle (0 mL/kg) GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg) GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)											
1	1001	0.26	0.57	NA	0.67	0.55	0.42	0.49	0.56		
1	1102	0.33	0.66	NA	0.61	0.63+	0.57	0.52	0.60		
1	1103	0.29	0.68	NA	0.68	0.43++	0.49	0.40	0.55		
1	1004	0.30	0.39	NA	0.54	0.33	0.49	0.59	†		
	MOYENNE	0.30	0.58	-	0.62	0.44	0.49	0.50	0.57		
	Ecart-Type	0.029	0.133	-	0.065	0.156	0.061	0.079	0.026		
2	2101	0.23	0.59	0.52	0.50	0.47	0.42	0.52	0.45		
2	2302	0.24	0.71	0.49	0.62	0.57	0.51	0.45	0.60		
2	2103	0.27	0.47	0.54	0.53	0.55	0.46	0.55	0.56		
2	2004	0.34	0.63	0.48	0.50	0.42	0.45	0.35	0.43		
	MOYENNE	0.27	0.60	0.51	0.54	0.50	0.46	0.47	0.51		
	Ecart-Type	0.050	0.100	0.028	0.057	0.070	0.037	0.089	0.083		
3	3201	0.21	0.47	0.39	#	0.57	0.58	0.49	0.52		
3	3102	0.28	0.64	0.66	†	*	*	*	*		
3	3003	0.37	0.49	0.64	0.62	0.58	0.55	0.65	0.52		
3	3004	0.23	0.60	0.47	0.55	0.64++	0.48	0.48	0.58		
3	3005	0.28	0.53	0.54	0.48	0.67	0.55	0.70	0.65+++		
3	3006	0.20	0.49	0.41	0.52	0.63++	0.58	0.52	0.55		
3	3007	0.20	0.63	0.53	0.59	0.74	0.67	0.61	0.65		
	MOYENNE	0.25	0.55	0.52	0.55	0.64	0.57	0.58	0.56		
	Ecart-Type	0.062	0.072	0.105	0.055	0.080	0.062	0.091	0.054		
4	4001	0.24	0.69	0.60	#	0.75	0.74	0.73	0.63		
4	4002	0.21	0.58	0.55	#	0.58	0.73	0.55	0.71		
4	4103	0.27	0.55	0.58	#	0.71	**	0.33	0.65		
4	4104	0.32	0.47	0.52	0.53	0.54	0.61	0.60	0.55		
4	4005	0.29	0.54	0.57	0.46	0.61	0.47	0.62	0.19		
4	4006	0.25	0.62	0.54	0.53	0.62	0.49	0.61	0.61		
	MOYENNE	0.26	0.58	0.56	0.51	0.64	0.61	0.57	0.56		
	Ecart-Type	0.039	0.076	0.030	0.043	0.080	0.128	0.134	0.186		
5	5001	0.30	0.58	0.43	#	0.52	0.52	0.49	0.65		
5	5002	0.37	0.37	0.47	0.56	**	0.64	0.47	0.72		
5	5103	0.26	0.30	0.49	0.59	0.39+	0.38	0.43	0.64		
5	5104	0.20	0.49	0.36	0.47	0.43	0.52	0.53	0.43		
5	5005	0.18	0.51	0.31	0.30	0.51	0.59	0.49	0.67		
5	5006	0.20	0.40	0.36	0.46	0.50	0.65	0.38	0.47		
	MOYENNE	0.25	0.44	0.40	0.48	0.49	0.55	0.46	0.60		
	Ecart-Type	0.073	0.097	0.071	0.111	0.041	0.100	0.051	0.117		

\* = Aucune valeur (mal fonctionnement de l'appareil)  
 \*\* = Valeur non mesurée (problèmes techniques)  
 # = Aucune mesure effectuée

+ = bulle d'air dans l'échantillon artériel (exclusion des statistiques)  
 ++ = bulle d'air dans l'échantillon veineux (exclusion des statistiques)  
 +++ = seringue ouverte lors de l'analyse (exclusion des statistiques)

APPENDICE 3 NA = Not applicable  
 † = Valeur non disponible

ÉRYTHROPOIÉTINE (mIU/mL)

APPENDICE 4

GROUPE 1: Contrôle (0 mL/kg)		GROUPE 2: Sang Entier (10 mL/kg)		GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)		GROUPE 4: Oxyglobin (10 mL/kg)		GROUPE 5: Oxyglobin (15 mL/kg)	
No. ANIMAL	PRE HEMODILUTION	No. ANIMAL	PRE HEMODILUTION	No. ANIMAL	PRE HEMODILUTION	No. ANIMAL	PRE HEMODILUTION	No. ANIMAL	PRE HEMODILUTION
	(12 HEURES)		(12 HEURES)		(12 HEURES)		(12 HEURES)		(24 HEURES)
1	2	1001	2	1001	2	1001	2	1001	56
1	1	1102	1	1102	1	1102	1	1102	95
1	7	1103	7	1103	7	1103	7	1103	92
1	2	1004	2	1004	2	1004	2	1004	37
		MOYENNE	3	MOYENNE	3	MOYENNE	3	MOYENNE	70
		Ecart-Type	2.7	Ecart-Type	2.7	Ecart-Type	2.7	Ecart-Type	28.2
2	3	2101	3	2101	3	2101	3	2101	23
2	3	2103	3	2103	3	2103	3	2103	51
		MOYENNE	3	MOYENNE	3	MOYENNE	3	MOYENNE	37
		Ecart-Type	0.0	Ecart-Type	0.0	Ecart-Type	0.0	Ecart-Type	19.8
3	1	3004	1	3004	1	3004	1	3004	75
3	2	3005	2	3005	2	3005	2	3005	34
3	4	3006	4	3006	4	3006	4	3006	47
3	1	3007	1	3007	1	3007	1	3007	60
		MOYENNE	2	MOYENNE	2	MOYENNE	2	MOYENNE	54
		Ecart-Type	1.4	Ecart-Type	1.4	Ecart-Type	1.4	Ecart-Type	17.6
4	2	4103	2	4103	2	4103	2	4103	75
4	3	4104	3	4104	3	4104	3	4104	163
4	2	4005	2	4005	2	4005	2	4005	145
4	1	4006	1	4006	1	4006	1	4006	19
		MOYENNE	2	MOYENNE	2	MOYENNE	2	MOYENNE	101
		Ecart-Type	0.8	Ecart-Type	0.8	Ecart-Type	0.8	Ecart-Type	66.3
5	2	5103	2	5103	2	5103	2	5103	59
5	2	5104	2	5104	2	5104	2	5104	17
5	3	5005	3	5005	3	5005	3	5005	25
5	1	5006	1	5006	1	5006	1	5006	25
		MOYENNE	2	MOYENNE	2	MOYENNE	2	MOYENNE	32
		Ecart-Type	0.8	Ecart-Type	0.8	Ecart-Type	0.8	Ecart-Type	18.7













## APPENDICE 6

## MORPHOLOGIE CELLULAIRE

## GROUPE 1: Contrôle (0 mL/kg)

No. Animal	OCCASION	Observations
1001	Avant Anémie	HJB 1+
	JOUR 2	NRBC: 12
	JOUR 3	NRBC: 12
	JOUR 7	MACRO 1+, POLY 1+, HJB 2+, NRBC: 36
1102	Avant Anémie	NORMALE
	JOUR 2	ANISO 1+, MICRO 1+, POLY 1+, NRBC: 7
	JOUR 3	-
	JOUR 4	ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC: 17
JOUR 5	ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC: 4	
1103	Avant Anémie	NORMALE
	JOUR 2	ANISO 1+, MICRO 1+
	JOUR 3	-
	JOUR 4	ANISO 1+, MACRO 1+, HJB 1+, POLY 1+, NRBC: 22
JOUR 7	ANISO 1+, MACRO 2+, POLY 1+, HJB 1+	
1004	Avant Anémie	NORMALE
	JOUR 2	NRBC: 7
	JOUR 5	ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, HJB 1+, LAR 1+, NRBC: 111
	JOUR 7	ANISO 2+, MACRO 2+, POLY 2+, NRBC: 202, HJB 1+

NRBC = Globules Rouges Nucléés  
 ANISO = Anisocytose  
 MACRO = Macrocytose

POLY = Polychromasie  
 HJB = Howell-Jolly Bodies  
 MICRO = Microcytose  
 LAR = Plaquette géante

1+ = minimale  
 2+ = modérée

APPENDICE 6

MORPHOLOGIE CELLULAIRE

GROUPE 2: Sang Total (10 mL/kg)

No. Animal	OCCASION	Observations
2101	Avant Anémie	NORMALE
	JOUR 2	NRBC: 6, HJB 1+
	JOUR 3	HJB 1+, NRBC: 12
	JOUR 4	MACRO 1+, POLY 1+, TOX 2+, NRBC: 38, HJB 1+
	JOUR 7	ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC: 64, HJB 1+, LAR 1+
2103	Avant Anémie	NORMALE
	JOUR 2	POLY 1+, NRBC: 20
	JOUR 4	ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC: 16, HJB 1+
	JOUR 5	ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC: 24
	JOUR 7	ANISO 1+, TARGET 1+, NRBC: 5, HJB 1+
2302	Avant Anémie	HJB 1+
	JOUR 2	ANISO 1+, MACRO 1+
	JOUR 3	ANISO 1+, MICRO 1+
	JOUR 4	ANISO 1+, MICRO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, PLTC 1+ NRBC: 12
	JOUR 5	ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, HJB 1+, NRBC: 124
2004	Avant Anémie	NORMALE
	JOUR 2	NORMALE
	JOUR 3	ANISO 1+, MICRO 1+, MACRO 1+, POLY 1+
	JOUR 4	ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, TOX 2+, HJB 1+, NRBC: 21
	JOUR 5	ANISO 1+, MACRO 1+, HJB 1+, POLY 1+, NRBC: 99
	JOUR 7	ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, HJB 1+, NRBC: 112

NRBC = Globules Rouges Nucléés  
 ANISO = Anisocytose  
 MACRO = Macrocytose  
 TOX = Granulation toxique

POLY = Polychromasie  
 HJB = Howell-Jolly Bodies  
 MICRO = Microcytose  
 LAR = Plaquette géante

1+ = minimal  
 2+ = modéré

## APPENDICE 6

## MORPHOLOGIE CELLULAIRE

## GROUPE 3: Oxyglobin (7 mL/kg)

No. Animal	OCCASION	Observations
3201		*
3102	Avant Anémie JOUR 2 JOUR 3 JOUR 4 JOUR 7	HJB 2+ HJB 2+ POLY 1+, HJB 2+ ANISO 1+, MICRO 1+, POLY 1+, LAR 1+, HJB 2+ ANISO 1+, MICRO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC: 5, LAR 1+, HJB 2+, BACTERIA PRESENT
3003	Avant Anémie JOUR 2 JOUR 3 JOUR 4 JOUR 5 JOUR 7	HJB 2+ ANISO 1+, MICRO 1+, MACRO 1+, LAR 1+, HJB 2+ ANISO 1+, MICRO 1+, MACRO 1+, LAR 1+, HJB 2+, BACTERIA PRESENT ANISO 2+, MICRO 1+, MACRO 1+, NRBC: 3, LAR 1+, HJB 2+ ANISO 2+, MICRO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC: 12, LAR 1+, HJB 2+ ANISO 3+, MICRO 1+, MACRO 2+, POLY 2+, NRBC: 31, LAR 1+, HJB 2+
3004	Avant Anémie JOUR 2 JOUR 3 JOUR 4 JOUR 7	NORMALE ANISO 1+, MACRO 1+, HJB 1+ ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, HJB 1+ ANISO 1+, POLY 1+, MACRO 1+, NRBC: 28, LAR 1+, HJB 1+ ANISO 2+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC 32, HJB 1+, LAR 1+
3005	Avant Anémie JOUR 2 JOUR 3 JOUR 4 JOUR 5 JOUR 7	NORMALE ANISO 1+, MICRO 1+, MACRO 1+ ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, HJB 1+, TOX 1+, NRBC: 3 - - ANISO 2+, MACRO 2+, POLY 2+, HYPO 1+, NRBC: 28, HJB 1+, TOX 1+
3006	Avant Anémie JOUR 2 JOUR 3 JOUR 4 JOUR 5	NORMALE ANISO 1+, MICRO 1+, MACRO 1+ ANISO 1+, MACRO 1+, TOX 1+ ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC: 5, HJB 1+ ANISO 1+, POLY 1+, MACRO 1+, NRBC: 11, LAR 1+, TOX 1+
3007	Avant Anémie JOUR 2 JOUR 5 JOUR 7	NORMALE ANISO 1+, MACRO 1+ ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 2+, NRBC: 55 NOT AVAILABLE DUE TO TECHNICAL DIFFICULTIES

NRBC =Globules Rouges Nucléés  
ANISO = Anisocytose  
MACRO = Macrocytose  
TOX =Granulation Toxique  
LAR =Plaquette géante

POLY = Polychromasie  
HJB = Howell-Jolly Bodies  
MICRO = Microcytose  
HYPO = Hypochromasie

1+ = minimale  
2+ = modérée  
3+ = sévère

## APPENDICE 6

## MORPHOLOGIE CELLULAIRE

## GROUPE 4: Oxyglobin (10 mL/kg)

No. Animal	OCCASION	Observations
4001	Avant Anémie	HJB 3+
	JOUR 2	ANISO 1+, MICRO 2+, HJB 3+
	JOUR 3	ANISO 2+, MICRO 2+, HJB 3+, NRBC: 5
	JOUR 4	ANISO 2+, MICRO 2+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC: 8, HJB 3+
	JOUR 7	ANISO 3+, MICRO 1+, MACRO 2+, POLY 2+, NRBC: 49, HJB 3+
4002	Avant Anémie	NORMALE
	JOUR 2	ANISO 1+, MICRO 1+, HJB 1+
	JOUR 3	ANISO 1+, MICRO 1+, MACRO 1+, NRBC: 3, HJB 1+
	JOUR 7	ANISO 2+, MICRO 1+, MACRO 2+, POLY 2+, NRBC: 45, LAR 1+, HJB 3+
4103	Avant Anémie	NOT AVAILABLE DUE TO TECHNICAL DIFFICULTIES
	JOUR 2	ANISO 1+, MICRO 1+, NRBC: 6, HJB 1+
	JOUR 5	ANISO 2+, MICRO 1+, MACRO 2+, POLY 2+, NRBC: 21, HJB 1+
4104	Avant Anémie	NORMALE
	JOUR 2	ANISO 1+, MICRO 1+, MACRO 1+, NRBC: 3, TOX 1+, HJB 1+
	JOUR 3	NOT AVAILABLE DUE TO TECHNICAL DIFFICULTIES
	JOUR 4	NOT AVAILABLE DUE TO TECHNICAL DIFFICULTIES
	JOUR 5	ANISO 2+, MACRO 2+, POLY 2+, HYPO 1+, NRBC: 74, HJB 1+, TOX 1+
	JOUR 7	ANISO 2+, MACRO 1+, POLY 2+, HYPO 1+, NRBC: 7, HJB 1+, LAR 1+, TOX 1+
4005	Avant Anémie	NORMALE
	JOUR 2	TOX 1+, HJB 1+
	JOUR 3	ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+
	JOUR 4	ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC: 9
	JOUR 5	ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC: 32
4006	Avant Anémie	NORMALE
	JOUR 2	POLY 1+
	JOUR 3	POLY 1+, HJB 1+
	JOUR 7	ANISO 2+, MICRO 1+, MACRO 1+, POLY 2+, NRBC: 23, HJB 1+

NRBC = Globules Rouges Nucléés

ANISO = Anisocytose

MACRO = Macrocytose

TOX = Granulation Toxique

LAR = Plaquette géante

POLY = Polychromasie

HJB = Howell-Jolly Bodies

MICRO = Microcytose

HYPO = Hypochromasie

1+ = minimale

2+ = modérée

3+ = sévère

## APPENDICE 6

## MORPHOLOGIE CELLULAIRE

## GROUPE 5: Oxyglobin (15 mL/kg)

No. Animal	OCCASION	Observations
5001	Avant Anémie	NORMALE
	JOUR 2	HJB 3+
	JOUR 3	ANISO 1+, MACRO 1+, HJB 3+
	JOUR 4	ANISO 1+, MICRO 1+, MACRO 1+, NRBC 15, HJB 3+
	JOUR 5	ANISO 2+, MICRO 1+, MACRO 2+, POLY 1+, NRBC: 19, LAR 1+, HJB 3+
JOUR 7	ANISO 3+, MICRO 1+, MACRO 2+, POLY 2+, NRBC: 17, LAR 1+, HJB 3+	
5002	Avant Anémie	HJB 3+
	JOUR 2	ANISO 1+, MICRO 1+, LAR 1+, HJB 3+
	JOUR 3	ANISO 1+, MICRO 1+, MACRO 1+, LAR 1+, HJB 2+, NRBC: 3
	JOUR 5	ANISO 2+, MICRO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC: 5, LAR 1+, HJB 2+
	JOUR 7	ANISO 3+, MICRO 1+, MACRO 2+, POLY 2+, NRBC: 40, HJB 2+, LAR 1+
5103	Avant Anémie	HJB 2+
	JOUR 2	HJB 2+
	JOUR 5	ANISO 2+, MICRO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC: 6, LAR 1+, HJB 2+
	JOUR 7	ANISO 2+, MICRO 1+, MACRO 2+, POLY 2+, NRBC: 24, LAR 1+, HJB 2+
5104	Avant Anémie	NRBC: 12, HJB 3+
	JOUR 2	NRBC: 11, HJB 3+
	JOUR 3	ANISO 1+, MICRO 1+, MACRO 1+, LAR 1+, HJB 2+
	JOUR 4	ANISO 2+, MICRO 1+, MACRO 2+, POLY 1+, NRBC: 17, LAR 1+, HJB 3+
	JOUR 7	ANISO 3+, MICRO 1+, MACRO 2+, POLY 2+, NRBC: 76, LAR 1+, HJB 3+
5005	Avant Anémie	NORMALE
	JOUR 2	ANISO 1+, MICRO 1+, MACRO 1+, TOX 1+
	JOUR 3	ANISO 1+, MACRO 1+
	JOUR 4	ANISO 1+, MACRO 1+, NRBC: 13
	JOUR 7	ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC: 9
5006	Avant Anémie	NORMALE
	JOUR 2	POLY 1+
	JOUR 5	ANISO 1+, MACRO 1+, POLY 1+, NRBC: 5
	JOUR 7	ANISO 2+, MACRO 1+, POLY 1+, HJB 1+

NRBC = Globules Rouges Nucléés  
 ANISO = Anisocytose  
 MACRO = Macrocytose  
 LAR = Plaquette géante

POLY = Polychromasie  
 HJB = Howell-Jolly Bodies  
 MICRO = Microcytose  
 HYPO = Hypochromasie  
 TOX = Granulation Toxique

1+ = minimale  
 2+ = modérée  
 3+ = sévère

## APPENDICE 7

## CÉDULE ET LOTS DE PRODUIT UTILISÉ

No. Animal	TRAITEMENT			LOT #
	Semaine	Jour	DATE	
3005	1	1	22-10-97	EV6C001
	4	22	12-11-97	EV6C001
	7	43	03-12-97	EV6C001
	10	64	24-12-97	EV6C001
	13	91	20-01-98	V7C002A
	16	112	10-02-98	V7C002A
	32	224	02-06-98	V7C002A
	40	280	28-07-98	V7C002A
	48	336	22-09-98	V7C002A
4104	1	1	23-10-97	EV6C001
	4	22	13-11-97	EV6C001
	7	43	04-12-97	EV6C001
	10	64	25-12-97	EV6C001
	13	90	20-01-98	V7C002A
	16	111	10-02-98	V7C002A
	32	223	02-06-98	V7C002A
	40	279	28-07-98	V7C002A
	48	335	22-09-98	V7C002A
4005	1	1	27-10-97	EV6C001
	4	22	17-11-97	EV6C001
	7	43	08-12-97	EV6C001
	10	64	29-12-97	EV6C001
	13	86	20-01-98	V7C002A
	16	107	10-02-98	V7C002A
	32	219	02-06-98	V7C002A
	40	275	28-07-98	V7C002A
	48	331	22-09-98	V7C002A
5005	1	1	28-10-97	EV6C001
	4	22	18-11-97	EV6C001
	7	43	09-12-97	EV6C001
	10	64	30-12-97	EV6C001
	13	85	20-01-98	V7C002A
	16	106	10-02-98	V7C002A
	32	218	02-06-98	V7C002A
	40	274	28-07-98	V7C002A
	48	330	22-09-98	V7C002A

## APPENDICE 7

## CÉDULE ET LOTS DE PRODUIT UTILISÉ

No. Animal	TRAITEMENT			LOT #
	Semaine	Jour	DATE	
4006	1	1	29-10-97	EV6C001
	4	22	19-11-97	EV6C001
	7	43	10-12-97	EV6C001
	10	64	31-12-97	EV6C001
	13	91	27-01-98	V7C002A
	16	112	17-02-98	V7C002A
	32	224	09-06-98	V7C002A
	40	280	04-08-98	V7C002A
	48	336	29-09-98	V7C002A
5006	1	1	30-10-97	EV6C001
	4	22	20-11-97	EV6C001
	7	43	11-12-97	EV6C001
	10	64	01-01-98	EV6C001
	13	90	27-01-98	V7C002A
	16	111	17-02-98	V7C002A
	32	223	09-06-98	V7C002A
	40	279	04-08-98	V7C002A
	48	335	29-09-98	V7C002A
3006	1	1	03-11-97	EV6C001
	4	22	24-11-97	EV6C001
	7	43	15-12-97	EV6C001
	10	64	05-01-98	EV6C001
	13	86	27-01-98	V7C002A
	16	107	17-02-98	V7C002A
	32	219	09-06-98	V7C002A
	40	275	04-08-98	V7C002A
	48	331	29-09-98	V7C002A
3007	1	1	13-11-97	EV6C001
	4	22	04-12-97	EV6C001
	7	43	25-12-97	EV6C001
	10	64	15-01-98	EV6C001
	13	85	05-02-98	V7C002A
	16	106	26-02-98	V7C002A
	32	209	09-06-98	V7C002A
	40	265	04-08-98	V7C002A
	48	321	29-09-98	V7C002A

\* Animal dosed early because it was placed with the other animals.

Therefore, for this animal, equivalent weeks are:

Day 209 = Week 30, Day 265 = Week 38, Day 321 = Week 46

APPENDICE 8

Détermination des anticorps Anti-Hémoglobine Bovine

Animal ID	Test	Occasion (Semaines)													
		Pre-Rx	3	6	9	12	15	18	20	24	34	42	45	50	
4104	IgG aBvHb kAu/mL (net pre)*	<0.5	<0.5	<0.5	1.8	1.6	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	1	1	0.5	1.9	
	IgG aBvHb kAu/mL (%inhib)	0	16	23	46	50	36	4	6	35	60	46	38	77	
5005	IgG aBvHb kAu/mL (Pos/Neg)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Positif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Positif	Negatif	Negatif	Positif	
	IgG aBvHb kAu/mL (net pre)*	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	
5006	IgG aBvHb kAu/mL (%inhib)	83	89	24	54	0	0	0	12	40	0	32	0	16	
	IgG aBvHb kAu/mL (Pos/Neg)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	
5006	IgG aBvHb kAu/mL (net pre)*	<0.5	4.2	16.1	23.2	14.2	10.7	8.2	4	0.9	9.4	7.9	2.7	6.3	
	IgG aBvHb kAu/mL (%inhib)	91	97	97	97	96	94	94	91	80	96	87	85	95	
5006	IgG aBvHb kAu/mL (Pos/Neg)	Negatif	Positif												
	IgG aBvHb kAu/mL (net pre)*	<0.5	4.2	16.1	23.2	14.2	10.7	8.2	4	0.9	9.4	7.9	2.7	6.3	

ND = Non disponible

Pre-Rx= Pre-traitement

**Détermination des anticorps Anti-Hémoglobine Bovine**

**APPENDICE 8**

Animal ID	Test	Pre-Rx	Occasion (Semaines)																
			3	6	9	12	15	18	20	24	34	42	45	50					
3005	IgG aBvHb kAu/mL (net pre)	<0.5	4.8	21.3	232.6	323.3	183.8	6.7	5.8	1.9	75.4	103.4	21.7	56.1					
	IgG aBvHb kAu/mL (%inhib)	73	97	99	99	99	95	95	95	95	98	99	97	99					
3006	IgG aBvHb kAu/mL (Pos/Neg)	Negatif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif					
	IgG aBvHb kAu/mL (net pre)	<0.5	<0.5	3.1	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5		
3007	IgG aBvHb kAu/mL (%inhib)	34	40	73	38	14	0	0	0	18	0	43	0	29					
	IgG aBvHb kAu/mL (Pos/Neg)	Negatif	Negatif	Positif	Negatif														
4005	IgG aBvHb kAu/mL (net pre)	<0.5	12.9	60.2	124.1	88.6	47	18.7	7.8	1.4	13.2	6.7	3.2	2.1					
	IgG aBvHb kAu/mL (%inhib)	15	76	85	97	86	81	81	68	39	80	67	56	47					
4005	IgG aBvHb kAu/mL (Pos/Neg)	Negatif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif					
	IgG aBvHb kAu/mL (net pre)	<0.5	ND	7.1	27.4	36.4	34.1	15.2	6.7	<0.5	16.6	16	0.9	22.2					
4005	IgG aBvHb kAu/mL (%inhib)	95	ND	97	97	97	97	94	84	92	98	99	96	98					
	IgG aBvHb kAu/mL (Pos/Neg)	Negatif	ND	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Negatif	Positif	Positif	Positif	Positif					

ND = Non disponible Pre-Rx= Pre-traitement

**APPENDICE 9 MÉTHODES DE CALCULS, SYMBOLES, UNITÉS ET VALEURS DE RÉFÉRENCE**  
(utilisé au laboratoire ITR)

**.. Frottis sanguin, coloration Wright modifiée, et/ou Analyzeur hématologique Technicon H#1**

	SYMBOLES	UNITÉS
anisocytose	ANISO	1+, 2+, 3+
corps de Howell-Jolly	HJB	1+, 2+, 3+
hypochromasie	HYPO	1+, 2+, 3+
plaquette géante	LAR	1+, 2+, 3+
macrocytose	MACRO	1+, 2+, 3+
microcytose	MICRO	1+, 2+, 3+
polychromasie	POLY	1+, 2+, 3+
lobules Rouges Nucléés	NRBC	1+, 2+, 3+
cellule cible (codocyte)	TARGET	1+, 2+, 3+
granulation toxique	TOX	1+, 2+, 3+

**. Frottis sanguin, coloration bleu de méthylène**

reticulocytes	valeur relative	RETIC%	%	0-1.5
	valeur absolue (calculée)	RETIC	x 10 <sup>6</sup> /L	9568-128000

**. Analyzeur hématologique Technicon H#1**

	MÉTHODE	SYMBOLES	UNITÉS	VALEURS DE RÉFÉRENCE
hématocrite	Calculé	HCT	L/L	0.39-0.52
hémoglobine	Cyanmethemoglobine modifiée	HGB	g/dL	13.3-17.2
lobule Rouge	Lumière dispersée de type laser	GR	x 10 <sup>6</sup> /L	5.98-8.00
Volume Globulaire Moyen	Lumière dispersée	VGM	fL	62.1-70.8
hémoglobine Globulaire moyen	Calculée	HGM	pg	20.3-23.6
concentration Globulaire moyenne en Hémoglobine	Calculée	CGMH	g/L	320-347
plaquettes	Lumière dispersée de type laser	PLT	x 10 <sup>3</sup> /L	197-445

**APPENDICE 9 MÉTHODES DE CALCULS, SYMBOLES, UNITÉS ET VALEURS DE RÉFÉRENCE**
**D. Lexo2 Con-K**

	METHODE	SYMBOLES	UNITÉS	VALEURS DE RÉFÉRENCE
Contenu en oxygène du sang artériel		CaO <sub>2</sub>	mL/dL + (volume %)	17-19
Contenu en oxygène du sang veineux		CvO <sub>2</sub>	mL/dL + (volume %)	13-15

**E. Analyzeur de gaz sanguin Nova Biomedical**

	METHODE	SYMBOLES	UNITÉS	VALEURS DE RÉFÉRENCE
Concentration en ion Hydrogen	Electrode	pH		7.36-7.45
Pression partielle du CO <sub>2</sub>	Electrode de type Severinghauss	pCO <sub>2</sub>	mmHg	35-50 (sang artériel) 35-50 (sang veineux mêlé)
Pression partielle d'O <sub>2</sub>	Ampéromètre polarographique Electrode de type Clark	pO <sub>2</sub>	mmHg	85-105 (sang artériel) 40-55 (sang veineux mêlé)
Excès de Base	Calculée		mmol/L	
Bicarbonates	Calculée	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	mmol/L	
Saturation de l'hémoglobine en	Calculée	SaO <sub>2</sub>	mL/dL + (volume %)	94-97 (sang artériel) 73-76 (sang veineux mêlé)

**F. OSM 3 Hemoximètre**

	METHODE	SYMBOLES	UNITÉS	VALEURS DE RÉFÉRENCE
Hémoglobine (sang total et plasma)	Calculée	thb	g/dL	13.3-17.2 0

Figure 9: Hémoglobine totale (g/L) sur une période de 24 h après traitement

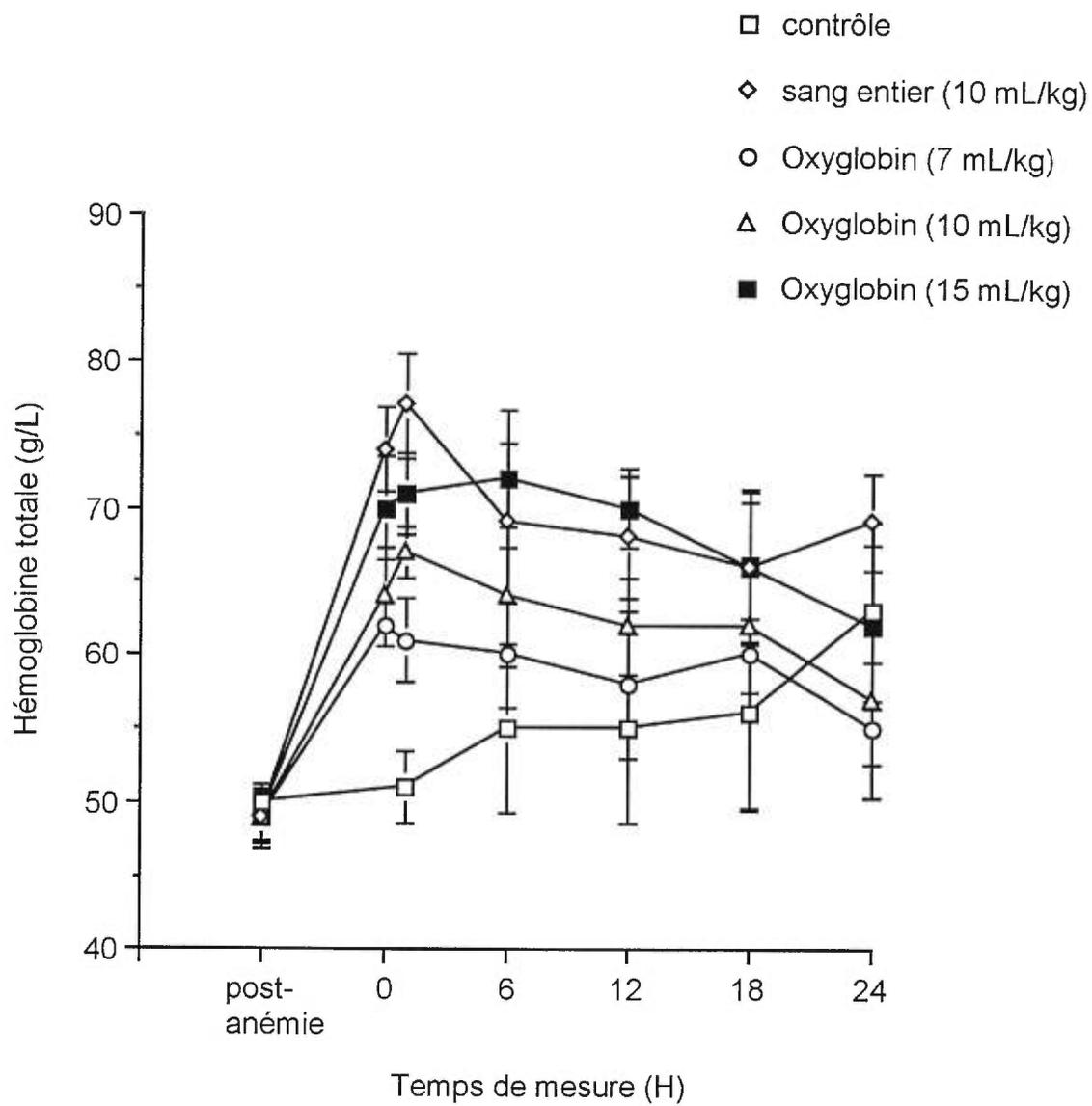


Figure 10: Contenu en oxygène du sang artériel et hémoglobine totale après administration de la solution Oxyglobin (15 mL/kg)

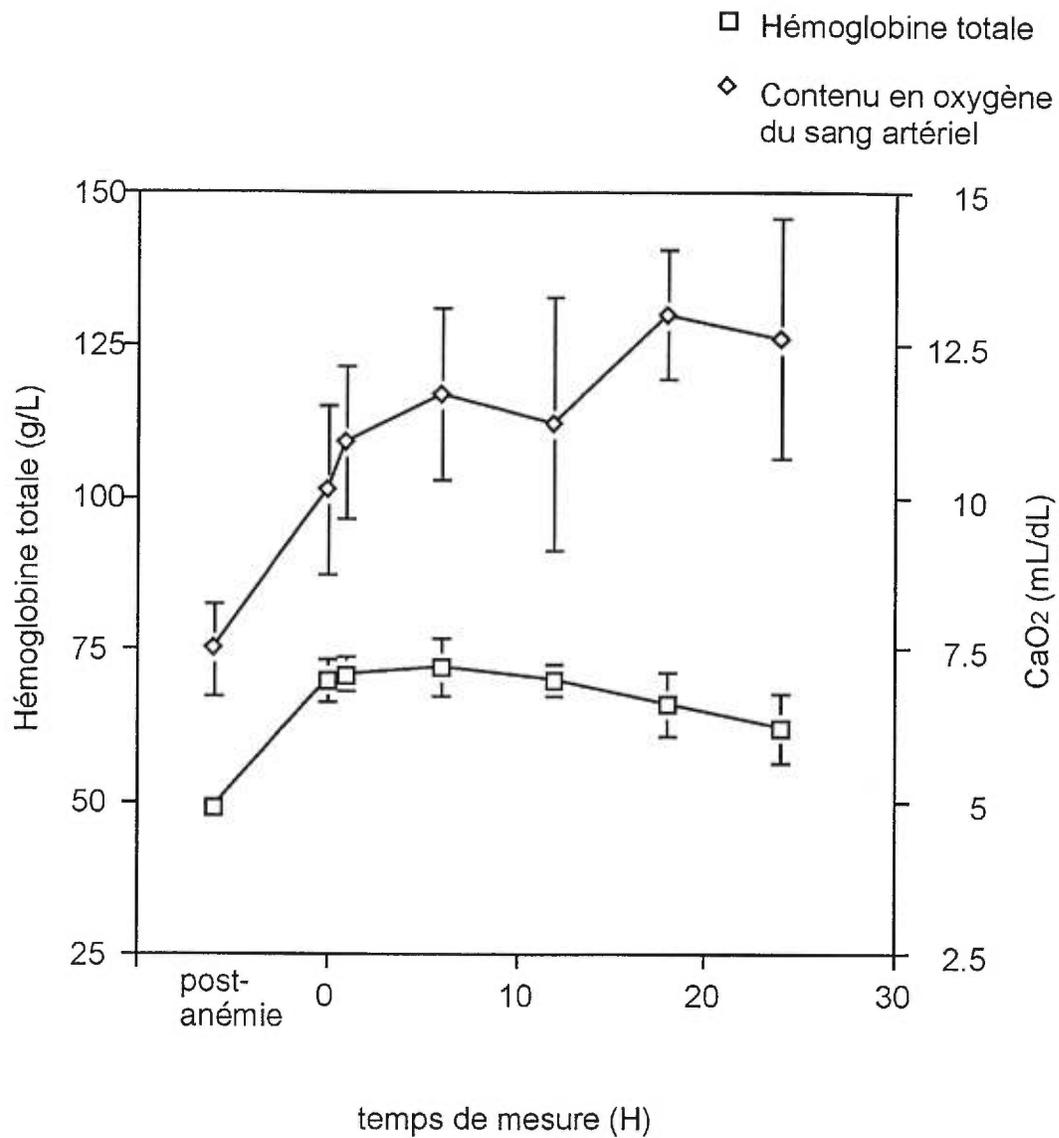


Figure 11: Contenu en oxygène du sang artériel et hémoglobine totale après administration du sang entier (10 mL/kg)

