RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 121

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE SUR LES GROUPES SANGUINS DES HOMINOÏDES NON-HUMAINS : ETUDE DU SYSTEME ABO AVEC DEVELOPPEMENT D'UNE BANQUE DE DONNEES ET EVALUATION D'UN TEST DE PHENOTYPAGE PAR IMMUNOCHROMATOGRAPHIE

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 8 décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

RIVIERE Thomas

UNIVERSITÉ DE LYON

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 121

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE SUR LES GROUPES SANGUINS DES HOMINOÏDES NON-HUMAINS : ETUDE DU SYSTEME ABO AVEC DEVELOPPEMENT D'UNE BANQUE DE DONNEES ET EVALUATION D'UN TEST DE PHENOTYPAGE PAR IMMUNOCHROMATOGRAPHIE

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 8 décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

RIVIERE Thomas

UNIVERSITÉ DE LYON

Liste des professeurs de VetagroSup (14-09-2022)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Dr	BECKER	Claire	Maître de conférences
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHAMEL	Gabriel	Maître de conférences
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Dr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Maître de conférences
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Dr	POUZOT-NEVORET	Céline	Maître de conférences
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Pr	VIGUIER	Eric	Professeur
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements

A Madame le Professeur Emmanuelle GILOT-FROMONT,
De VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,
Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,
Mes hommages respectueux.

A Madame le Docteur Céline POUZOT-NEVORET,
De VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,
Pour nous avoir fait le plaisir d'accepter de participer au jury de cette thèse ?
Pour le soutien permanant apporté à ce projet professionnel de sixième année,
Mes hommages respectueux.

A Madame le Docteur Magalie RENE-MARTELLET,
De VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,
Pour nous avoir fait le plaisir d'accepter de participer au jury de cette thèse,
Mes hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Thierry Petit,
Du zoo de La Palmyre,
Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et soutenu tout au long de ce travail,
Pour m'avoir permis de faire mes premiers pas dans le monde de la faune sauvage et me permettre de me perfectionner dans ce domaine aujourd'hui,
Trouvez ici l'expression de mes remerciements les plus sincères et de tout mon respect.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ANNEXES 15

TABLE DES FIGURES 17

TABLE DES TABLEAUX 19

LISTE DES ABREVIATIONS 21

INTRODUCTION 23

PARTIE I : Présentation de la super famille des *Hominoidea* et la relation phylogénétique entre les différentes espèces 25

A) Présentation de la super-famille des *Hominoidea* et leur classification phylogénétique 25

1) Classification et diversité génétique 25

a. Phylogénie 25

b. La diversité génétique 26

2) Présentation des différentes espèces de grands singes 27

a. Les gibbons 27

b. Les orangs-outans 27

c. Les gorilles 28

d. Les chimpanzés et les bonobos 29

B) Regard sur les enjeux pesant sur la super-famille des *Hominoidea* : un besoin de protection 30

1) En quelques chiffres 30

2) Les menaces pesant sur les populations in situ 30

a. Les causes 30

i. Le braconnage 31

ii. Dégradation du milieu 31

iii. Les maladies 31

b. Les conséquences 31

3) La préservation 32

a. Conservation *in situ* 32

b. Conservation *ex situ* 32

PARTIE II : Point de vue sur les groupes sanguins majeurs : description et présentation des techniques de groupage 35

A) Description des systèmes antigéniques chez l'Homme et les *Hominoidea* non humains 35

1) Le système ABO 35

a. Chez l'Homme 35

i. Biosynthèse 35

ii. Localisation et fonction des antigènes 36

iii. Expression des anticorps 36

iv. Anticorps et fonction immunitaire 37
v. Prévalence dans la population 37
b. Chez les hominoïdes non-humains 37
i. Les chimpanzés et les bonobos 38
ii. Les gibbons 38
iii. Les orangs-outans 39
iv. Les gorilles 39
c. Le système ABO : convergence évolutive ou polymorphisme ancestral 39
2) Le système MN-Ss 40
a. Chez l'Homme 40
i. Histoire 40
ii. Expression et biosynthèse 41
iii. Immunogénicité 41
iv. *Prévalence* 41
b. Chez les hominoïdes non-humains 41
i. Proximité et différence 41
ii. Prévalences 42
iii. Le système V-A-B-D 42
3) Rhésus 43
a. Chez l'Homme 43
i. Histoire 43
ii. Expression et organisation biomoléculaire 43
iii. Localisation et fonction 43
iv. Prévalence dans la population 43
v. Anticorps 43
b. Chez les hominoïdes non-humains 44
i. Généralités 44
ii. Chimpanzés 44
iii. Gorilles 45
iv. Gibbons et orangs-outans 45
4) Lewis-Secretor 46
a. Chez l'Homme 46
i. Expression et biosynthèse 46
ii. Localisation 46
iii. Anticorps 47

iv. Prévalence 47
b. Chez les hominoïdes non-humains 47
5) D'autres groupes sanguins d'intérêts 47
a. Les systèmes Kell, Duffy et Kidd 47
i. Le système Kell 47
ii. Le système Duffy 48
iii. Le système Kidd 48
b. Les groupes sanguins spécifiques 48
B) Prélèvements et méthodes de groupage sanguin 49
1) Les méthodes de groupages sanguins 49
a. Généralité sur la méthode phénotypique 49
i. Epreuve globulaire : identification des antigènes 49
ii. Epreuve sérique : identification des anticorps 49
b. Test d'agglutination chez l'Homme et les primates non-humains 49
i. Test d'agglutination à la saline : 49
ii. Test d'agglutination sur carte 50
iii. La technologie microplaque 51
c. Des méthodes de phénotypage en devenir 51
i. Immunochromatographie : 51
ii. L'impression sur plaque de polymère 52
d. La méthode de génotypage 52
i. Généralité sur la méthode moléculaire 52
ii. Application du génotypage chez les grands singes et gibbons 52
2) Les prélèvements 54
a. Généralité sur les prélèvements 54
b. Les possibilités du prélèvement salivaire 54
3) Intérêts et limites du groupage sanguin 55
a. Les intérêts 55
b. Les limites 55
Partie III : Pratiques transfusionnelles chez l'Homme et les hominoïdes non-humains 57
A) Le sang et les produits sanguins 57
1) La composition du sang : un tissu liquidien 57
a. Les composés cellulaires 57
b. Le plasma 57
2) Les produits sanguins 58

a. Le sang total 58
i. Généralités 58
ii. Indications 58
b. Le culot globulaire 59
i. Généralités 59
ii. Indications 59
c. Le plasma 59
i. Généralités 59
ii. Indications 59
d. Les plaquettes 59
i. Généralités 59
ii. Indications 60
e. Les granulocytes 60
i. Généralités 60
ii. Indications 60
B) Application de la transfusion sanguine aux hominoïdes non-humains 61
1) Choix de réalisation d'une transfusion 61
a. Prise de décision de la transfusion 61
i. Homme 61
ii. Les hominoïdes non-humains 61
b. L'anémie : principal contexte de transfusion 62
i. Définition 62
ii. Situations cliniques 62
c. Contre-indications à la transfusion 63
2) Le choix du donneur 64
a. Eligibilité au don 64
b. Le groupage sanguin 64
c. La recherche de maladies transmissibles par le sang 65
d. Le test de compatibilité : cross-matching test 65
i. Généralités 65
ii. Les techniques de cross match 65
iii. Les limites du cross match 67
3) Techniques de prélèvement de sang 67
a. Généralités 67
i. Identification du produit 67

ii. Site de prélèvement 67
iii. Volume sanguin 68
b. Les effets secondaires 68
c. Les particularités du prélèvement chez les hominoïdes non-humains 69
i. L'anesthésie 69
ii. Impact et gestion du stress chez l'individu donneur 69
4) La conservation des produits sanguins 70
a. Evaluation de la conservation 70
b. Les produits sanguins 71
i. Le sang total 71
ii. Le concentré globulaire 71
iii. Les plaquettes 71
iv. Le plasma 71
c. Les banques de sang 72
i. Les banques de sang en médecine humaine 72
ii. Les banque de sang médecine vétérinaire 72
5) La transfusion du produit sanguin 73
a. Déroulé de la procédure 73
b. Débit de perfusion et volume 74
C) Les risques transfusionnels 75
1) Monitoring lors de la transfusion 75
a. Appareil respiratoire 75
i. Signes respiratoires 75
ii. Valeurs de références 75
b. Appareil cardiovasculaire 76
i. Signes cardiovasculaires 76
ii. Valeurs de référence 76
c. Température 77
e. Réactions cutanées 77
2) Monitoring et qualité de transfusion 78
a. Fréquence de monitoring 78
b. Qualité de la transfusion 78
3) Les différentes réactions transfusionnelles 79
a. La réaction transfusionnelle fébrile non-hémolytique 79
b. Les atteintes cardiorespiratoires (TACO, TRALI) 79

i. Transfusion Associated Circulatory Overload ou TACO 79
ii. Transfusion Related Acute Lung Injury ou TRALI 81
c. Les réactions allergiques 81
d. Les réactions hémolytiques 82
i. Réaction hémolytique aiguë 82
ii. Réaction hémolytique retardée 83
e. Les infections transfusionnelles 83
i. Les infections à considérer chez les hominoïdes non-humains 83
ii. Maladies zoonotiques et précautions sanitaires 84
D) Des alternatives à l'allo-transfusion : Auto- et Xéno-transfusion 85
1) Xénotransfusion 85
2) Autotransfusion 85
PARTIE IV : Evaluation d'un test immunochromatographique et constitution d'une banque de données des phénotypes ABO des hominoïdes en parcs zoologiques. 88
A) Objectifs de l'étude 88
B) Matériel et Méthode 89
1) Population étudiée 89
2) Méthode de prélèvement, conservation et acheminement 89
a. Prélèvement et conservation 89
b. Envoi des prélèvements 91
3) Méthodes de groupage 91
a. Test d'immunochromatographie 91
b. Test sérique de référence 93
4) Statistique 95
C) Résultats 96
1) Etude des phénotypes ABO chez les hominoïdes non-humains des parcs zoologiques 97
a. Mise à jour de la distribution phénotypique ABO chez les hominoïdes non-humains 97
b. Banque de données 98
2) Evaluation du test d'immunochromatographie 99
a. Corrélation des tests 99
b. Sensibilité, Spécificité, Valeur Prédictive Positive et Valeur Prédictive Négative 100
c. Evaluation pratique du test rapide *Quicktest Alvedia* 101
3) Résultats du test rapide *Quicktest Rhésus Alvedia* 101
D) Discussion 102
1) La distribution des phénotypes et intérêt de leur connaissance 102
a. Regard sur la prévalence des phénotypes 102

b. Une aide au maintien de la diversité génétique 103
2) Test rapide Quicktest Alvedia 105
a. Intérêt du test immunochromatographique 105
b. Systématisation de phénotypage ABO 105
c. Remarques sur l'utilisation du test 105
i. Bande de contrôle 106
ii. Aide à la lecture du test 106
E) Limites et ouvertures 107
1) Contraintes de l'étude 107
a. Les prélèvements 107
b. Transport et conservation du matériel biologique 107
c. Contraintes liées au laboratoire 107
2) Réflexions sur des axes de recherches 107
CONCLUSION 109
BIBLIOGRAPHIE 111
ANNEXES 117

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Protocole expérimentale 117
Annexe 2 : Validation du comité d'éthique 121
Annexe 3 : Protocole d'utilisation du test rapide Quicktest Alvedia 122
Annexe 4 : Rapports du BPRC 123
Annexe 5 : Banque de données 127
Annexe 6 : Protocole de transfusion pour hominoïdes non-humains et valeurs de référence 130

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Arbre phylogénétique de la super famille des Hominoidea et les temps de divergence estimés (Wall 2013; Kuhlwilm 2016) 26
Figure 2 : jeune gibbon à favoris blanc, Nomascus leucogenys (Source : Thomas RIVIERE) 27
Figure 3 : Orang-outan de Bornéo, Pongo pygmaeus (Source : Thomas RIVIERE) 27
Figure 4 : Embranchement des différentes sous-espèces de gorilles (Xue et al. 2015) 28
Figure 5 : Répartition géographique des sous-espèces de gorilles (Xue et al. 2015) 28
Figure 6 : Chimpanzé, Pan troglodytes (Source : Thomas RIVIERE) 29
Figure 7 : Répartition géographique du genre Pan et des différentes sous-espèces de chimpanzés (Clee 2015) 29
Figure 8 : Synthèse des antigènes A, B, et O (Hosoi 2008) 36
Figure 9 : Schéma simplifié de la synthèse du facteur Lewis (Henry, Oriol, et Samuelsson 1995) 46
Figure 10 : Test d'agglutination ABO sur carte ELONCARD d'un gorille des plaines de l'Ouest, Gorilla gorilla (Gamble et al. 2011) 50
Figure 11 : Résultats de tests d'immunochromatographie DEA 1 (chien) et A/B (chat), (Zaremba, Brooks, et Thomovsky 2019) 51
Figure 12 : Etapes de formation des différents produits du sang total (United Kingdom Blood Services 2013) 60
Figure 13 : Tests cross match sur colonne de gel (Zaremba, Brooks, et Thomovsky 2019) 66
Figure 14 : Test crossmatch par immunochromatographie (Alvedia) (Yagi et Holowaychuk 2016) 66
Figure 15 : Phlébotomie de la veine fémorale chez un gibbon à favoris blanc du Nord (Nomascus leucogenys) (source : Parc zoologique de Mulhouse) 68
Figure 16 : Transfusion sanguine chez un gorille des plaines de l'Ouest (Gorilla gorilla gorilla) (source : Dr. Thierry PETIT) 73
Figure 17 : Cardiomégalie et hypertrophie concentrique du ventricule gauche chez un chimpanzé commun (Pan troglodytes) 81
Figure 18 : Signes de choc anaphylactique chez un gorille des plaines de l'Ouest (Hayman, King, et Cameron 2010) 82
Figure 19: Phlébotomie d'une veine fémorale chez un gibbon (a, source : Zoo de Mulhouse) et chez un gorille (b, source : Zoo de Beauval), et d'une veine digitale chez un chimpanzé (a, source : Zoo de La Palmyre) 90
Figure 20 : Emballage isotherme de transport des échantillons 91
Figure 21 : Quicktest ABO et Rh Alvedia 92
Figure 22 : Matériel nécessaire à la réalisation du Quicktest Alvedia 92
Figure 23 : Réactifs utilisés lors du phénotypage de référence 93
Figure 24 : Etape d'isolement des hématies de groupe O Rhésus positif 94
Figure 25 : Résultats du test de référence par méthode indirecte. Schéma d'agglutination pour un résultat de type O (a) et de type A (b) 95
Figure 26 : Banque de données des phénotypes ABO identifiés chez le genre Pan (chimpanzés et bonobos) 98
Figure 27 : Notes de lecture médiane en fonction des genres Pan, Gorilla, Pongo, et les individus de la famille des Hylobatidae 101
Figure 28 : Exemple de caractérisation des génotypes chez des chimpanzés (Pan troglodytes ssp.) par étude généalogique 104

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Exemple de distribution des phénotypes du système ABO en fonction du groupe ethnique (en pourcentage) (Smart, Armstrong, et Lee 2020) 37
Tableau II : Exemple de prévalence des phénotypes du système ABO dans les populations sauvages et captives de chimpanzés (en pourcentage) (Gamble et al. 2011) 38
Tableau III : Distribution des phénotypes du système MN-Ss au sein des populations caucasiennes et d'Afrique noire en Afrique du Sud (Smart, Armstrong, et Lee 2020) 41
Tableau IV : Répartition des phénotypes et génotypes MN chez les Hominidea non-humain (Blancher, Klein, et Socha 1997) 42
Tableau V : Résumé des différentes méthodes courantes de détermination des groupes sanguins (Mujahid et Dickert 2015) 53
Tableau VI : Protocoles anesthésiques chez les primates*, un chimpanzé (Pan troglodytes)**, des ouistitis à pinceaux (Callithrix jacchus)*** 69
Tableau VII : Valeurs moyennes de référence de la fréquence respiratoire chez les Hominoidea non-humains sous anesthésie 76
Tableau VIII : Valeurs moyennes de référence de la fréquence cardiaque chez les Hominoidea non-humains sous anesthésie 76
Tableau IX : Valeurs moyennes de référence de la température centrale des Hominoidea non-humains sous anesthésie 77
Tableau X : Synthèse sur les groupes sanguins et la transfusion sanguine appliqués à l'Homme et aux hominoïdes non-humains 86
Tableau XI : Taille des populations des différentes espèces étudiées en provenance des parcs zoologiques français (octobre 2022) 89
Tableau XII : Résumé détaillé des populations d'hominoïdes non-humains étudiées et du nombre de prélèvements analysés. 96
Tableau XIII : Prévalences des phénotypes du système ABO parmi les chimpanzés (Pan troglodytes), les bonobos (Pan paniscus), les gorilles (Gorilla gorilla), les orangs-outans (Pongo sp.) et les espèces de la familles des Hylobatidae 97
Tableau XIV : Résultats des tests Kappa entre la méthode référence et le test rapide Quicktest ABO Alvedia pour le phénotypage du groupe ABO chez les hominoïdes non-humains. 99
Tableau XV : Sensibilité, spécificité valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) pour les quatre groupes sanguins de chaque espèce. 100
Tableau XVI : Résultats des tests de Khi2, testant la répartition des effectifs au sein des groupes sanguins entre les données cette étude et la population captive, puis la population sauvage issues d'études ultérieures. 102

LISTE DES ABREVIATIONS

AABB (American Association of Blood Bank) : Association Amérique des Banques de Sang
ADN : Acide désoxyribonucléique
AFVPZ : Association Francophone des Vétérinaires de Parc Zoologique
AZA (Assoiation of Zoos and Aquaria) : Association des Zoos et des Aquarium
BPRC (Biomedical Primate Research Centre) : Centre de Recherche biomédicale des Primates
CITES : Convention du Commerce Internationale des Espèces en Danger de la faune et de la flore
CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée
CPD : Citrate Phosphate Dextrose
CPDA-1 : Citrate Phosphate Dextrose Adenine 1
EAZA (European Association of Zoos and Aquaria) : Association européenne des zoos et des aquariums
EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique
FP24 : Plasma congelé dans les 24 heures
G : Gauge
GAHP : Great Ape Heart Project
IUCN : Union Internationale pour la Conservation de la Nature
LAGA (LAst Great Ape Organization) : Organisation des derniers grands singes
SITS : Société Internationale de Transfusion Sanguine
SSP : Species Survival Plan
TACO (Transfusion Associated Circulatory Overload) : Surcharge volémique liée à la transfusion
T-FAST : Thoracic Focused Assessment with Sonography for Trauma
TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury) : Lésions aiguës du poumon liées à la transfusion
UNEP : Programme Environnement des Nations Unies
WWF (World Wide Fund for nature) : Fond Mondial pour la Nature
ZAA (Zoological Association of America) : Association zoologique d'Amérique
ZIMS : Zoological Information Management System
Bpm : battements par minute
Mpm : mouvements par minute
mg : milligramme
mL : Millilitre
µL : Microlitre
µm : Micromètre
kg : Kilogramme
µg : Microgramme
mmHg : Millimètre de mercure
IgM et IgG : Immunoglobuline M et G
HIV et SIV : Virus d'immunodéficience humaine et simien
HBV : Hepatitis B Virus : Virus de l'hépatite B

INTRODUCTION

Alors que le monde actuel connait la sixième extinction de masse du vivant, les préoccupations autour de la protection de la biodiversité sont de plus en plus pressantes. En septembre 2020, un rapport du Fond Mondial pour la Nature (WWF) témoigne du bilan catastrophique de la perte de biodiversité et la disparition de 68% des populations d'espèces animales de la planète depuis les années 1970.

Même si les débats sont nombreux, les parcs zoologiques expriment leur volonté d'agir pour la biodiversité. La sensibilisation du public, la protection des espèces, le développement de programmes de reproduction et de réintroduction sont autant d'initiatives menées pour soutenir le vivant.

La détention en captivité d'espèces sauvages nécessite de répondre au mieux à leur besoin et assurer leur bien-être mais aussi apporter les soins indispensables à leur bonne santé. Les progrès en médecine zoologiques s'appuient pour beaucoup sur ceux réalisés en médecine des animaux de rente et de compagnie, ainsi que ceux de la médecine humaine. Le concept de One Health apparaît comme pierre angulaire du milieu zoologique et les études spécifiques sont essentielles pour le renforcer.

L'Homme est un hominoïde et sa proximité phylogénétique avec les autres espèces de cette super famille est largement ancrée dans le domaine scientifique. L'histoire témoigne déjà de la contribution d'une découverte chez une espèce au sein des autres : l'identification du système Rhésus chez le macaque du même nom fit progresser la médecine de néonatalité et la médecine transfusionnelle chez l'Homme.

La médecine vétérinaire s'attache à procurer les soins les plus adaptés aux animaux et c'est dans ce contexte que la transfusion sanguine pour des espèces sauvages prend toute sa place. Cet acte médical souvent salvateur nécessite l'application de bonnes pratiques afin d'en limiter les risques de complications associées.

Dans un premier temps, un travail bibliographique rassemble les éléments actuels concernant les groupes sanguins et les pratiques transfusionnelles chez les hominoïdes non-humains tout en se basant sur des connaissances acquises chez l'Homme et les carnivores domestiques.

Dans un deuxième temps, cette étude bibliographique est complétée par l'évaluation d'un test de groupage par immunochromatographie destiné à déterminer rapidement le phénotype ABO des chimpanzés, bonobos, gorilles, orangs-outans et gibbons à partir d'échantillons sanguins. En plus de cette évaluation, cette étude expérimentale s'interroge sur la nécessité de concevoir une banque de données des groupes sanguins afin d'optimiser la réalisation de transfusion sanguine chez ces espèces mais aussi d'utiliser cette information comme indicateur de diversité génétique au sein des populations captives.

PARTIE I : Présentation de la super famille des *Hominoidea* et la relation phylogénétique entre les différentes espèces

La proximité phylogénétique a fait des primates non-humains l'un des modèles scientifiques par excellence de l'Homme : le pentadactylisme, la vision binoculaire corrélée au développement du cortex cérébral, ou encore la bipédie ainsi que la biologie des différents organes. Les chimpanzés constituent l'espèce de grands singes la plus étudiée en raison des 98% d'homologie entre leur génome et celui de l'espèce humaine. Mais leur participation aux projets scientifiques a largement diminué en raison du coût et des problèmes éthiques associés (Didier et al. 2016)

A) Présentation de la super-famille des *Hominoidea* et leur classification phylogénétique

1) Classification et diversité génétique

a. Phylogénie

La classification phylogénétique n'est pas un modèle arrêté et celle de la super famille des *Hominoidea*, comme beaucoup d'autres, a connu des modifications majeures impactant la perception d'espèce et soulignant l'importance de leur compréhension dans le cadre de projets de conservation. En 2003, parmi les prérogatives dans l'identification d'espèces et de sous espèces, la première était la classification des petites populations de gorilles en Uganda. La seconde établie à l'époque était d'objectiver l'existence d'une quatrième sous espèce de chimpanzés (Grubb et al. 2003). Une dizaine d'années ont été nécessaires pour prouver ce deuxième point (Bowden et al. 2012).

La super famille des *Hominoidea* regroupe la famille des *Hominidae* et la famille des *Hylobatidae.*

Les gibbons appartiennent à cette dernière qui regroupe quatre genres : *Symphalangus, Nomascus, Hoolock* et *Hylobates*. La multiplication des espèces de gibbons est en partie expliquée par des épisodes d'isolement intenses secondaires à des variations du niveau des mers et à des évènements volcaniques au cours du Pléistocène. La phylogénie entre les différents genres et espèces n'est actuellement pas établie avec précision (Mittermeier 2013b)

La famille des *Hominidae* regroupe la sous-famille des *Ponginae* et des *Homininae* rassemblant respectivement trois espèces d'orang-outan pour la première, les grands singes d'Afrique et les Hommes pour la seconde (Mittermeier 2013a). Ils partagent comme caractères communs une absence de queue, une force et une taille imposante, ainsi que d'importantes capacités cognitives (Fowler et Miller 2014). La séparation phylogénétique entre les *Hylobatidae* et les *Hominidae* est estimée de -20 à -18 millions d'années (Ma). La branche des orangs-outans s'est séparée entre -16 et -10 Ma tandis que la séparation entre l'Homme et le chimpanzé est estimée entre -13 et -5 Ma (Kuhlwilm 2016). Enfin, la divergence phylogénétique entre chimpanzés et bonobos est évaluée entre -2 et -1 millions d'années (Kuhlwilm 2016).

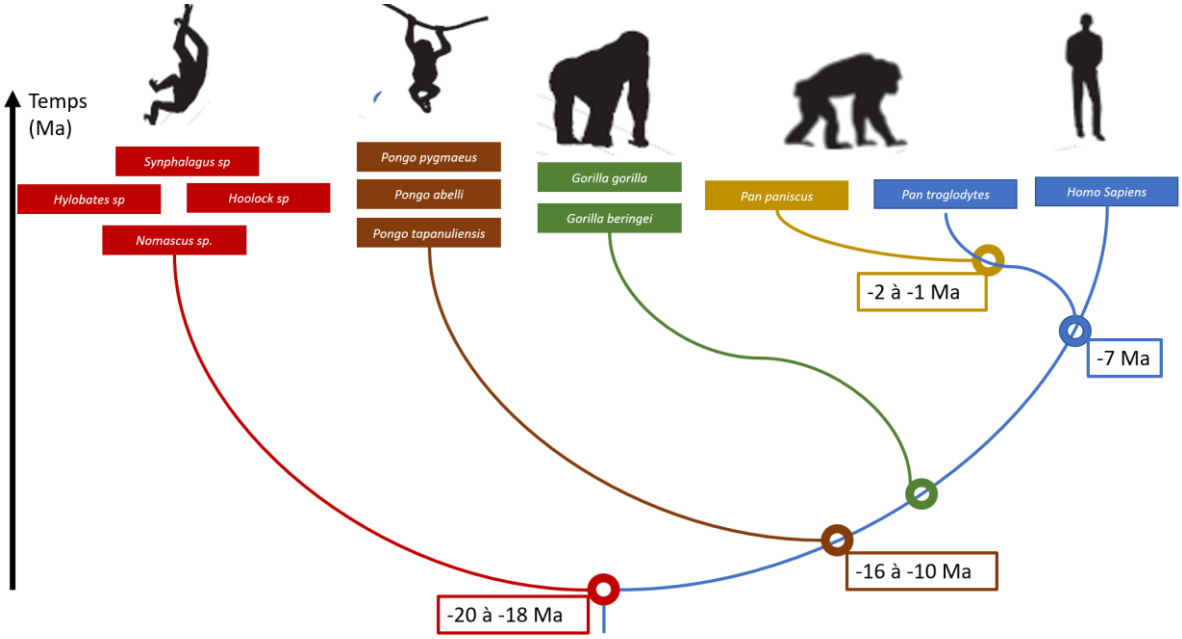


Figure 1 : Arbre phylogénétique de la super famille des Hominoidea et les temps de divergence estimés (Wall 2013; Kuhlwilm 2016)

La construction de l'arbre phylogénique, représenté dans la figure 1, est basée sur des études génétiques et morphologiques. Il est unanimement accepté par la classe scientifique. La divergence génétique la plus remarquable étant que les Hommes partagent 46 paires de chromosomes à la différence des autres espèces d'Hominidae (Wall 2013).

b. La diversité génétique

La taille de la population de l'espèce humaine s'élève à plus de 7 milliards d'individus, répartis sur tous les continents. Un effectif de la population fondatrice limité à 10 000 - 15 000 individus est à l'origine d'une diversité génétiques limitée au sein de l'espèce humaine.

Les espèces non-humaines d'*Hominoidea* possèdent des populations de taille nettement plus réduite, en déclin depuis les 200 dernières années, et sont concentrées sur de petits territoires. Cependant les études sur la diversité génétique de ces populations révèlent que la plupart des espèces, à l'exception des bonobos et des gorilles de montagne, présentent une diversité génétique bien supérieure à celle retrouvée chez l'Homme. L'existence de populations fondatrices de grandes tailles expliquerait ce niveau de diversité (Wall 2013).

2) Présentation des différentes espèces de grands singes

L'ensemble des espèces de la super-famille des *Hominoidea* se retrouvent exclusivement dans les forêts tropicales de centre Afrique et d'Asie du Sud-Est, à l'exception de l'Homme. Comme vu précédemment, la proximité génétique entre les différents membres de cette super famille se traduit par le partage de similitudes cognitives, morphologiques et physiologiques. (Wall 2013).

a. Les gibbons

Les gibbons partagent de nombreuses similitudes avec les grands singes : de grands bras mobiles munis de cinq doigts dont un pouce opposable, la capacité d'adopter une position debout, l'absence de queue, le tout combiné à une proximité phylogénétiquement prouvée. Ils se sont adaptés à une vie essentiellement arboricole au sein des grandes forêts tropicales d'Asie du Sud-Est (Mittermeier 2013b).

Figure 2 : jeune gibbon à favoris blanc, Nomascus leucogenys (Source : Thomas RIVIERE)

b. Les orangs-outans

Le genre *Pongo* regroupe trois espèces insulaires distinctes par leur morphologie, leur mode de vie et leur patrimoine génétique. L'orang-outan de Sumatra, *Pongo abelii*, et l'orang-outan de Bornéo, *Pongo pygmaeus,* ont longtemps été les deux seules espèces connues. Récemment une nouvelle espèce d'orang-outan, *Pongo tapanuliensis* a été découverte dans le nord de l'île de Sumatra, élevant à sept le nombre d'espèces de grands singes dans le monde (Sloan et al. 2018). Ce sont des espèces à la nature solitaire (Philippa et Dench 2019; Mittermeier 2013a).

Figure 3 : Orang-outan de Bornéo, Pongo pygmaeus (Source : Thomas RIVIERE)

c. Les gorilles

Les gorilles ont été découverts seulement en 1847 et sont restés très peu étudiés durant le siècle qui suivit. Deux espèces distinctes ont été identifiées : le gorille de l'Ouest *Gorilla gorilla* ; et le gorille de l'Est *Gorilla beringei*, elles-mêmes divisées en différentes sous espèces comme présenté dans la figure 4. La divergence phylogénétique entre ces deux espèces est estimée entre 1 millions d'années et 100 000 ans. L'existence des gorilles de montagne *Gorilla beringei beringei* a été mise au jour dans les années 1900 et survivent depuis cette date au sein de deux minuscules territoires en Afrique centrale visibles dans la figure 5 (Xue et al. 2015).

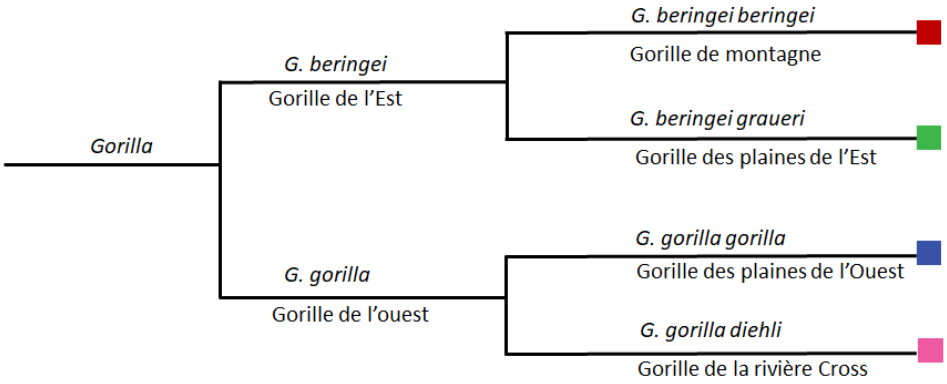


Figure 4 : Embranchement des différentes sous-espèces de gorilles (Xue et al. 2015)

Figure 5 : Répartition géographique des sous-espèces de gorilles (Xue et al. 2015)

d. Les chimpanzés et les bonobos

Les chimpanzés et les bonobos partagent 98,5% de leur génome avec celui de l'espèce humaine. Les expérimentations, communes dans les années 80-90, ont été interdites dans tous les pays mais restent autorisées aux Etats-Unis et au Gabon.

Figure 6 : Chimpanzé, Pan troglodytes (Source : Thomas RIVIERE)

Les bonobos ont longtemps été considérés comme une sous-espèce de chimpanzé mais constituent aujourd'hui une espèce à part entière. Récemment découverte, de nombreuses zones d'ombres persistent tant sur l'écologie que sur la physiologie de celle-ci (Mittermeier 2013a). Les bonobos occupent les denses forêts humides au sud de la rivière Congo.

L'organisation des populations de chimpanzés est encore mal comprise et les études génétiques se poursuivent (Bowden et al. 2012). Des méthodes de génotypage permettent à ce jour d'identifier quatre sous-espèces de chimpanzés : les chimpanzés de l'Ouest (*P. t. verus*), les chimpanzés d'Afrique centrale (*P. t. troglodytes*), les chimpanzés d'Afrique de L'Est (*P. t. schweinfurthii*), et plus récemment la sous-espèce des chimpanzés du Niger (*Pan troglodytes ellioti*). Elles occupent des aires géographiques différentes : *P. t. verus* occupe la région de la Nouvelle-Guinée en Afrique de l'Ouest ; *P. t. ellioti* se retrouve dispatchée entre l'ouest du Niger et le centre du Cameroun ; *P. t. troglodytes* occupe le centre du Congo et s'étend à l'Est jusqu'à la rivière Ubangi ; les populations de *P. t. schweinfurthii* se distribuent enfin de la rivière Ubangui à la Vallée du Rift. (Clee 2015). Une cinquième sous espèce est supposée mais les recherches génétiques sont insuffisantes pour l'établir (Grubb et al. 2003).

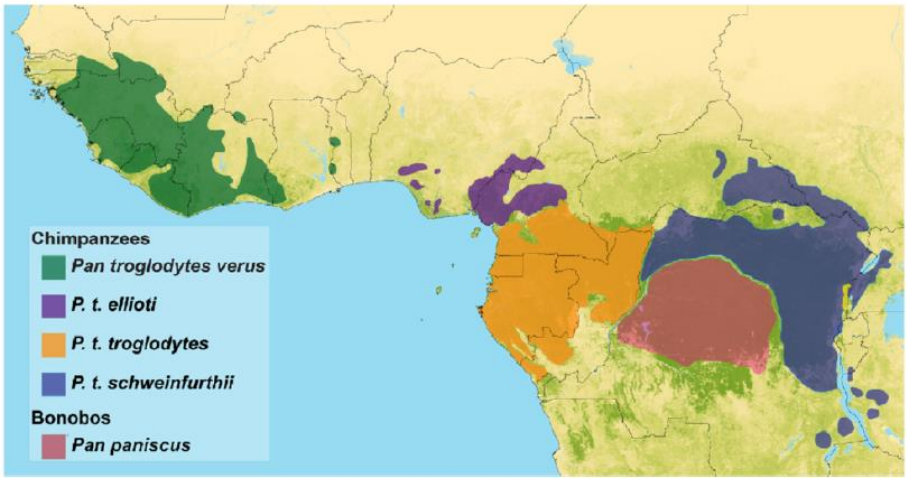


Figure 7 : Répartition géographique du genre Pan et des différentes sous-espèces de chimpanzés (Clee 2015)

En résumé :

Alors que la relation phylogénétique entre les différents genres est en constante évolution, leur proximité génétique avec l'Homme est largement établie. De nombreuses inconnues persistent autour des espèces membres de la super-famille des *Hominoidea* comme en témoignent la découverte récente d'une nouvelle espèce de grand singe ou encore les besoins de recherche sur la définition des sous-espèces et l'organisation des populations sauvages.

B) Regard sur les enjeux pesant sur la super-famille des *Hominoidea* : un besoin de protection

1) En quelques chiffres

La famille des *Hylobatidae* est relativement délaissée en termes de programmes de conservation alors que cette famille est la plus menacée de toutes les familles de primates. Onze des treize espèces d'*Hylobates* sont en danger d'extinction. La population de gibbons concolores est estimée entre 1100 et 1500 individus en milieu naturel en 2013 (Mittermeier 2013b).

Dès 2003, les genres *Gorilla* et *Pan* sont considérés comme les plus menacés d'Afrique (Grubb et al. 2003). La taille de la population de gorilles de montagne *G. b. beringei* est évaluée autour de 880 à 920 individus en 2010 (Dunay et al. 2018). Le nombre de gorilles des plaines de l'Ouest est aujourd'hui estimé à 140 000-160 000 individus (Mittermeier 2013a). En une génération, la population de gorilles de Grauer a chuté de 77%, passant de 16 900 à 3800 individus estimés et justifiant son passage à un état d'espèce en danger critique d'extinction (Plumptre et al. 2016).

En 2003, le nombre de chimpanzés est estimé entre 172 700 et 299 700 en milieu naturel (Dunay et al. 2018). La sous-espèce de chimpanzé *Pan t. ellioti* est la plus menacée avec moins de 6 000 individus vivants en milieu naturel (Clee 2015).

En 2019, les populations naturelles d'orangs-outans de Bornéo et de Sumatra sont respectivement évaluées à 55 000 et 14 000 individus (Philippa et Dench 2019) et la population de l'espèce *Pongo tapanuliensis* récemment découverte est estimée à 800 individus (Sloan et al. 2018).

2) Les menaces pesant sur les populations in situ

a. Les causes

Les menaces pesant sur les populations sauvages de grands singes sont multiples et peuvent être classées en trois grandes catégories : la dégradation de l'habitat naturel, la chasse illégale et les maladies (Bettinger et al., s. d.). Le catalyseur de ces menaces est souvent anthropogénique comme l'exploitation excessive de ressources, le commerce de la viande de brousse ou encore les maladies zoonotiques comme la maladie virale Ebola dernièrement. (Bettinger et al., s. d.)

L'impact de chaque menace est variable en fonction des espèces. Ci-dessous, des exemples concrets de ces menaces sont présentés.

i. Le braconnage

Le commerce de la viande de brousse constitue la principale menace, avant même la destruction de l'habitat, et ce en Afrique comme en Asie. En République Démocratique du Congo, le développement des milices armées et du commerce de la viande est suspectée pour être à l'origine du déclin massif de la population de Gorille de Grauer (Plumptre et al. 2016). Le commerce de la viande d'orang-outan en Asie remonte à plusieurs milliers d'années et ne cesse de s'accentuer. (Lange, Meijaard, et Löhr 2016; Mittermeier 2013a). Les données chiffrées sont cependant difficiles à obtenir dans la mesure où ce commerce illégal passe à travers la vigilance de nombreux contrôles.

ii. Dégradation du milieu

Le dérèglement climatique contribue à la dégradation des milieux. Les sous-espèces de chimpanzés sont inféodées à des biomes différents, affectés de manière plus moins sévère et plus ou moins rapidement. Le biome de la sous espèces *Pan t. ellioti* semble le plus exposé aux modifications climatiques (Clee 2015).

La fragmentation des habitats est générée par le développement de l'agriculture ou des habitations associé à la croissance des populations humaines. Cette fragmentation constitue une menace majeure affectant, par exemple, la population de *Pongo tapanuliensis*, dispersée en trois parcelles forestières (Sloan et al. 2018).

iii. Les maladies

Le nombre grandissant de maladies transmises des hommes aux singes constitue une menace pour la pérennité des espèces de grands singes (Dunay et al. 2018). La crise du virus Ebola a décimé les populations de gorilles (Xue et al. 2015) et de chimpanzés d'Afrique centrale. Entre 2002 et 2003, le nombre de gorilles des plaines décédés du virus Ebola s'élève à 5000, avec un taux de mortalité estimé à 95% (Fontsere et al. 2021).

b. Les conséquences

La diminution de la taille des populations est un facteur de perte de diversité génétique. Avec un taux de reproduction bas, une maturité sexuelle tardive et un sevrage tardif des jeunes individus, la résilience des populations de grands singes face à un déclin brutal du nombre d'individus est très mauvaise, nécessitant plusieurs générations pour retrouver une taille de population initiale, et sachant qu'une génération représente 20 à 25 années (Mittermeier 2013a). L'orang-outan est l'espèce dont la fonction de reproduction est la plus lente ce qui accentue sa vulnérabilité. En effet une diminution de 1% du nombre de femelles dans les populations sauvages actuelles pourrait conduire à une extinction de l'espèce (Mittermeier 2013a).

Les gibbons sont des espèces monogames ne pratiquant pas l'inceste. Les modifications comportementales, secondaire à la dégradation du milieu ou la diminution des effectifs, favorisent la réduction de la diversité génétique (Mittermeier 2013b). Un taux d'homozygotie de 34% est rapporté au sein de la population de gorilles de montagne *Gorilla beringei beringei* contre 13,8% dans la population des gorilles des plaines. L'accumulation de mutations génétiques délétères s'ajoute à la

diminution de la diversité génétique (Kuhlwilm 2016) et menace au long terme l'existence des gorilles de montage. (Xue et al. 2015). Le même constat s'observe au sien des populations sauvages de bonobos (Wall 2013).

3) La préservation

Tous les hominoïdes, excepté l'Homme, appartiennent à la liste des espèces en danger ou en danger critique d'extinction par l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (IUCN 2012). L'ensemble des études génétiques permettent de concentrer les efforts de protections en distinguant les populations génétiquement différentes et en insistant sur la fragilité de la diversité génétique (Wall 2013).

a. Conservation *in situ*

Les animaux en milieu *in situ* représentent l'ensemble des individus évoluant librement dans leur milieu naturel et dont la reproduction n'est pas interventionniste (Lueders et Allen 2020).

Le développement de zones protégées et l'éducation des populations sont des actions à l'échelle locale visant à prévenir du braconnage et la dégradation du milieu (Mittermeier 2013a). Au court terme, l'amélioration du niveau de vie et l'éducation des populations locales se présentent comme les meilleures alternatives, devant la mise en place de zones protégées et le développement de l'écotourisme (Lange, Meijaard, et Löhr 2016). En prenant exemple sur la conservation des orangs-outans, l'association complexe des stratégies de réintroduction et de conservation de l'habitat est nécessaire pour obtenir des résultats au moyen et long terme (Wilson et al. 2014).

A l'échelle nationale, le renforcement des lois de protections, notamment dans les pays d'Afrique Centrale comme le LAGA (LAst Great Ape Organisation) au Cameroun, contribue à réduire les tueries dans les populations sauvages (Lange, Meijaard, et Löhr 2016).

A l'échelle internationale, l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (IUCN), le Programme Environnement des Nations Unies (UNEP) et la Convention du Commerce International des Espèces en Danger de la faune et de la flore (CITES) assurent le maximum de protection légale, garantissent une cohérence de protection entre les pays voisins, et maintiennent des programmes de recherches (Mittermeier 2013a). En Afrique, 74 projets menés dans 19 pays différents contribuent à la lutte pour la conservation de toutes les sous-espèces de gorilles, chimpanzés et bonobos. De nombreuses missions de réhabilitation et réintroduction des orangs-outans ont été menées au moyen de douze programmes différents. (Hayashi et al. 2018). L'évaluation de l'impact positif ou négatif de ces projets reste extrêmement complexe (Bettinger et al., s. d.).

La corruption, la faiblesse de certains gouvernements, ou encore des mesures de répressions insuffisantes limitent l'efficacité de ces mesures (Lange, Meijaard, et Löhr 2016; Mittermeier 2013a).

b. Conservation *ex situ*

Les populations *ex situ* représentent les populations d'animaux sauvages détenues hors de leur habitat naturel et soumises à un contrôle étroit de la reproduction. De nombreuses espèces de mammifères menacées dans leur milieu naturel dépendent de programmes de conservation mis en place au sein de structures telles que des parcs zoologiques, qui assurent la coordination d'actions in situ et ex situ selon un « One Plan Approach ». En Europe, l'European Endangered Species Programm et l'European

Studbook organisent les programmes de reproduction et luttent contre de multiples défis dont le maintien d'une diversité génétique suffisante (Lueders et Allen 2020). Des travaux de 2013 constatent que la plupart des individus captifs descendent génétiquement de deux voire trois populations sauvages différentes (Wall 2013).

En milieu *ex situ*, le nombre d'hylobatidés tous genres confondus est difficile à estimer mais de l'ordre de 1500. Neuf des espèces de gibbons sont soumises à un programme de conservation, assuré par les principales associations de parcs zoologiques (Zoological Association of America, European Association of Zoo and Aquaria et Association of Zoo and Aquarium). Un déséquilibre du sexe ratio en faveur des mâles constitue une préoccupation majeure des parcs zoologiques du monde chez ces espèces monogames (Mittermeier 2013b).

En 2019, le nombre d'orangs-outans en milieu captif est de 987 individus répartis dans 217 structures à travers la planète, environ 1000 sont retrouvés dans des centres de réintroduction (Philippa et Dench 2019).

En résumé :

La réduction des effectifs des populations sauvages est le résultat de menaces de plus en plus pesantes et pour la plupart anthropogéniques : chasse, dégradation du milieu, maladies. La perte de diversité génétique et l'accumulation de mutations délétères en sont les conséquences et représentent les préoccupations majeures d'aujourd'hui. Les efforts de protections aux différentes échelles et le travail de conservation ex situ sont nécessaires pour lutter contre le risque d'extinction de ces espèces emblématiques.

Les données présentées témoignent des enjeux majeurs pesant sur ces espèces ainsi que de l'importance de chaque individu. Au-delà de la nécessité d'assurer leur bien-être en leur apportant les meilleurs soins, chaque animal est porteur d'un patrimoine génétique unique dont la sauvegarde est pierre angulaire de la conservation de l'espèce.

L'étude des groupes sanguins chez ces espèces a grandement contribué aux avancées en médecine animale mais aussi humaine. La suite de ce manuscrit présente de manière non exhaustive les groupes sanguins des espèces étudiées en se concentrant sur les systèmes d'intérêt majeur.

PARTIE II : Point de vue sur les groupes sanguins majeurs : description et présentation des techniques de groupage

Chez l'Homme, trente-huit groupes sanguins ont été identifiés officiellement par la Société Internationale de Transfusion Sanguine (SITS), et parmi lesquels plus de 382 antigènes érythrocytaires différents sont exprimés (McCullough 2021; Smart, Armstrong, et Lee 2020). La compréhension de l'expression antigénique et des réponses immunogènes associées est centrale sur le plan de la santé publique (Raud, Férec, et Fichou 2017).

L'étude des groupes sanguins présente un intérêt majeur dans le milieu médical, génétique ou encore dans l'étude des populations chez l'Homme (McCullough 2021). Un tel intérêt se retrouve pour l'ensemble de la superfamille des *Hominoidea*.

A) Description des systèmes antigéniques chez l'Homme et les *Hominoidea* non humains

1) Le système ABO

a. Chez l'Homme

Le système ABO est découvert en 1900 par Karl Landsteiner qui identifie trois phénotypes : A, B et O. Le phénotype AB est par la suite découvert en 1902 par DesCasterllo. Ce système est basé sur un modèle héréditaire, démontré en 1924-1925 par Bernstein (Hosoi 2008).

i. Biosynthèse

Le gène ABO est localisé sur le chromosome 9, à l'extrémité du bras long (Saitou et Yamamoto 1997). Il est formé de 7 exons et présente trois formes alléliques A, B et O (Hosoi 2008).

Les deux allèles A et B sont codominants tandis que l'allèle O, de l'allemand « ohne » signifiant « sans », est récessif (Smart, Armstrong, et Lee 2020). Plus précisément, plusieurs allèles O ont été identifiés, étant le résultat de mutations variées à l'origine de la synthèse de transférases inactives, et dont la plus fréquente (O^1) est une délétion d'une base au sein de l'exon 6 (Kermarrec et al. 1999).

La biosynthèse des antigènes du système ABO s'effectue dans l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique. L'initialisation s'effectue à partir d'une protéine ou d'un lipide, support sur lequel une unité saccharidique va s'ancrer afin de débuter l'élongation. Lors de l'élongation, un enchainement de disaccharides de bases linéaires ou branchées va se fixer sur l'unité saccharidique (antigène I), obtenant ainsi un disaccharide terminal de type 2 (Galβ1-4 GlcNAc-R). Puis, l'enzyme synthétisée à partir du gène H assure la fixation d'un fucose sur le carbone 2 du galactose terminal du disaccharide de type 2 afin de former un trisaccharide : l'antigène H. Enfin, les glycosyltransférases A et/ou B vont fixer sur le carbone 3 du galactose terminal du disaccharide de type 2 un N-acétyl-D-galactosamine et/ou un D-galactose correspondant, formant l'antigène A ou B. Ce tétra-saccharide migre dans une des vésicules golgiennes vers la membrane cellulaire puis ancre dans la membrane grâce à la protéine ou au lipide de départ. (Hosoi 2008; Blancher, Klein, et Socha 1997). Cette chaîne de réactions est présentée dans la figure 8 ci-après.

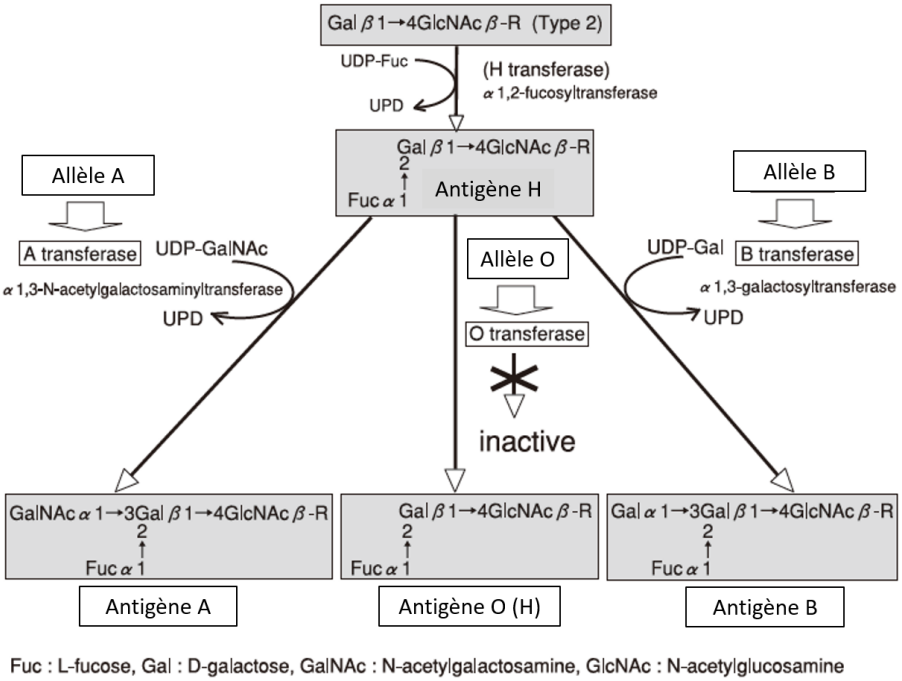


Figure 8 : Synthèse des antigènes A, B, et O (Hosoi 2008)

Chaque groupe sanguin présente des sous-groupes et le groupe A possède le plus grand panel de sous-groupes : A1, A2, A3, Ax, Aend, Am et Ael. A1 et A2 sont les deux sous-groupes majeurs et se distinguent sérologiquement et génétiquement (Hosoi 2008).

ii. Localisation et fonction des antigènes

Les antigènes A et B sont des oligosaccharides dont l'expression est identifiée à la surface des hématies, dans la salive et à la surface de nombreux endothélia et épithélia. Cette expression résulte d'interactions épistatiques complexes entre un grand nombre d'enzymes. Au final, la présence de ces antigènes a été démontrée dans de multiples organes : les reins (glomérules et tissu interstitiel), la trachée, les bronches, les poumons mais aussi la muqueuse du tube digestif, le foie, la rate, le pancréas ou la vessie (Blancher, Klein, et Socha 1997; Cooling 2015). Avec une localisation membranaire extracellulaire, ils contribuent à la constitution du glycocalyx (Smart, Armstrong, et Lee 2020).

Les tissus exprimant des antigènes histo-sanguins varient au cours du développement embryonnaire. L'expression à la surface des hématies n'est pas achevée à la naissance et varie durant la différentiation et la maturation cellulaire. Au cours de l'hématopoïèse, seuls les érythroblastes et les mégacaryoblastes expriment les transférases (H-fucosyltransférase et ABO-glycotransférase).

iii. Expression des anticorps

La production d'anticorps préexistants, anti-A ou anti-B, est définie en fonction du groupe sanguin de l'individu : un individu de groupe A exprime des anticorps anti-B, de même un individu de groupe B exprime des anticorps de groupe A. Les individus O expriment les deux formes d'anticorps tandis que les individus de groupe AB n'en expriment aucun. L'expression des anticorps est dépendante de l'exposition à des antigènes exogènes A/B like présentés à la surface d'environ 137 micro-organismes

différents, dont principalement des bactéries Gram négatives commensales du tube digestif (Cooling 2015; Blancher, Klein, et Socha 1997). Ces anticorps sont généralement des immunoglobulines M, qui ne sont pas exprimées dès la naissance et apparaissent après trois à six mois d'âge (Smart, Armstrong, et Lee 2020).

iv. Anticorps et fonction immunitaire

Les anticorps anti-A et anti-B assurent la fixation et la formation d'un complexe immun avec des bactéries, facilitant la phagocytose. Les anticorps anti-B, exprimés par des individus de groupe A, semblent élever de dix fois la capacité de phagocytose par rapport aux anticorps anti-A, exprimés par les individus de groupe B. Une étude menée sur 944 patients pédiatriques met en évidence que les individus de groupes B et AB sont beaucoup plus sensibles aux infections digestives bactériennes (Cooling 2015). Cette fonction immunitaire est également dirigée contre des virus (exemple : rotavirus) mais aussi des parasites (exemple : *Plasmodium sp.*) ou des fungi (exemple : *Candida sp.*) (Cooling 2015).

v. Prévalence dans la population

La prévalence des différents phénotypes varie en fonction des ethnies. Le phénotype O prédomine quelle que soit la population (Smart, Armstrong, et Lee 2020). Un exemple de répartition des phénotypes est présenté dans le tableau I ci-après. D'autres sous-groupes des antigènes A et B, qualifiés de faibles en référence à leur niveau d'agglutination avec des anticorps correspondants, ont été identifiés mais ne sont pas développés dans ce manuscrit.

Tableau I : Exemple de distribution des phénotypes du système ABO en fonction du groupe ethnique (en pourcentage) (Smart, Armstrong, et Lee 2020)

Groupe	Caucasien	Afrique noire	Asiatique
A	43	27	27
B	9	20	25
O	**44**	**49**	**43**
AB	4	4	5

b. Chez les hominoïdes non-humains

Le système génétique ABO-like est retrouvé chez différentes espèces de primates (Saitou et Yamamoto 1997; Kominato et al. 1992) et notamment chez les singes de l'Ancien et du Nouveau Monde (Yagi et Holowaychuk 2016). La synthèse des antigènes et la sensibilisation précoce par des éléments microbiens de la flore digestive ou de l'environnent sont retrouvés chez les grands singes (Gamble et al. 2011). Comme chez l'Homme, les *Hominoidea* non-humains expriment ces antigènes à la surface de leurs hématies quelques mois après la naissance, en plus d'être retrouvés sur de nombreux endothélia et épithelia (Blancher, Klein, et Socha 1997). Chez les primates n'appartenant pas à la super-famille des *Hominoidea*, ces antigènes sont exprimés à la surface des épithélia, de l'endothélium vasculaire, dans les sécrétions exocrines et la salive mais pas à la surface des hématies (Yagi et Holowaychuk 2016).

La séquence génétique du gène ABO des hominoïdes et celle des autres singes de l'Ancien Monde sont clairement différentes, avec dix substitutions non-équivoques accumulées qui les distinguent (Saitou et Yamamoto 1997). Les mutations observées sur la séquence génétique de l'allèle O sont variables entre les espèces non-humaines et humaines, renforçant l'idée que le polymorphisme observé au sein du gène ABO est le résultat d'une convergence évolutive (Kermarrec et al. 1999).

La réactivité des anticorps anti-A et anti-B humains, issus d'un homme non immunisé aux antigènes de grands singes, révèle la proximité conformationnelle de ces antigènes de surface mais ne doit pas être interprétée comme une similitude. Une absence d'expression des anticorps anti-A ou anti-B est rare mais reste plus fréquente que chez l'espèce humaine (Blancher, Klein, et Socha 1997). La relation entre l'antigène H et les antigènes A et B semble différente de chez l'Homme comme le montre l'absence de réaction des anticorps anti-H avec les hématies d'un chimpanzé de groupe O ou A_2 (Gamble et al. 2011).

i. Les chimpanzés et les bonobos

Chez les chimpanzés, seuls les phénotypes A et O sont observés et leur prévalence évolue respectivement autour de 85% et 15 % selon les études, la plus récente se basant sur 233 individus (Wiener, Moor-jankowski, et Gordon 1963; Blancher, Klein, et Socha 1997; Gamble et al. 2011). D'autre part, le groupe O est plus répandu au sein des populations sauvages (29,6%) qu'en captivité (5,4%) (Gamble et al. 2011), témoin de l'augmentation de l'homozygotie chez cette dernière. Les bonobos sont considérés comme homozygote de groupe A, retrouvé chez 71 individus dans la dernière étude (Gamble et al. 2011).

Tableau II : Exemple de prévalence des phénotypes du système ABO dans les populations sauvages et captives de chimpanzés (en pourcentage) (Gamble et al. 2011)

	Chimpanzé		**Bonobo**
Groupe	Population sauvage	Population captive	Population sauvage/captive
A	**70,3**	**94,6**	**100**
B	0	0	0
O	29,6	5,4	0
AB	0	0	0

Comme les Hommes, deux sous-groupes au groupe A existent : le groupe A1 et A2. Les prévalences sont variables selon les populations de chimpanzés ainsi qu'entre chimpanzés et bonobos. Ces derniers ne possèdent que des individus de groupe A1 (Blancher, Klein, et Socha 1997)

ii. Les gibbons

La prévalence des phénotypes A, B et AB semble respectivement de 19.3%, 42.1% et 38.6% en considérant des variations entre les espèces (Wladyslaw W. Socha et Moor-Jankowski 1979). Le groupe O n'a pas été identifié par phénotypage chez les *Hylobatidés*, mais ce groupe semble exister au sein de l'espèce gibbon à mains blanches (*Hylobates* lar) (Ségurel 2012). En raison d'une agglutination forte générée avec des anticorps anti-H, le groupe B des gibbons semble différer de celui de l'Homme (Blancher, Klein, et Socha 1997). La distinction entre les allèles A et B est ancienne au sein des espèces de gibbons et ces deux allèles étaient partagés par un ancêtre commun. Une délétion de l'allèle A s'est opérée chez les siamangs chez lesquels il n'est pas retrouvé (Kitano et al. 2009)

L'étude de Kinato en 2009 aborde une approche génétique de la diversité allélique chez les gibbons à mains blanches (*Hylobates lar*), les gibbons agiles (*Hylobates agilis*) et les siamangs (*Symphalangus syndictalus*). La mise en évidence d'une haute diversité nucléotidique au sein d'haplotypes identifiés chez ces espèces appuie l'hypothèse d'une sélection positive appliquée au gène ABO (Kitano et al. 2009).

iii. Les orangs-outans

La prévalence des groupes A, B et AB sont respectivement de 30,4%, 19% et 50,6% chez les orangs-outans dans les études de Blancher basées sur une population de 91 individus (Blancher, Klein, et Socha 1997). Le premier individu de groupe O est découvert en 2011 (Gamble et al. 2011).

iv. Les gorilles

Le système ABO des gorilles est moins bien défini. Les faibles réactions d'agglutination sont imputées à la faible expression antigénique à la surface des hématies ou à une différence de conformation de ces antigènes à l'origine d'un faible pouvoir antigénique. (Blancher, Klein, et Socha 1997). Les études rassemblées dans le texte de Wiener indiquent la présence d'anticorps anti-A en faible quantité chez des gorilles des plaines, associée à l'excrétion salivaire d'antigènes B. Une étude sur les urines (n= 7) met en évidence l'excrétion d'antigènes B chez cinq gorilles des plaines et des antigènes A chez deux gorilles de montagne (Wiener, Moor-jankowski, et Gordon 1963). Puis une étude de 1973 établit que toutes les espèces de gorilles sont monomorphes de groupe B (Socha et al. 1973). La répartition des antigènes chez les gorilles semble caractérisée par une faible expression antigénique à la surface des hématies mais une forte expression à la surface des endothélia et dans les sécrétions (Blancher, Klein, et Socha 1997)

L'étude de Gamble en 2011 pose l'hypothèse de l'existence d'une mutation affectant le gène ABO mais permettant la synthèse d'une transférase fonctionnelle. Aucune agglutination sanguine (n=157) ne se produit au contact des anticorps anti-A ou anti-B humains, donc classés comme étant de phénotype O. Une confirmation génétique de l'absence d'allèle A et d'allèle B est établie parmi ces individus (n= 26). Deux individus sont identifiés de groupe A par méthode d'agglutination mais non confirmés génétiquement (Gamble et al. 2011).

c. Le système ABO : convergence évolutive ou polymorphisme ancestral

Les arbres phylogénétiques construits selon un principe de parcimonie établissent que l'allèle ancestral du locus ABO est l'allèle A, commun aux anthropoïdes et aux singes de l'Ancien Monde. De ce principe découlent deux théories majeures quant à l'apparition du polymorphisme. La première soutient le phénomène de convergence évolutive où trois allèles B ont évolué indépendamment au sein de la lignée des Hommes, des gorilles et des babouins à partir de mutations appliquées à l'allèle A. (Saitou et Yamamoto 1997). Les orangs-outans et les gibbons possédant aussi un allèle B, celui-ci a également dû apparaître indépendamment chez ces deux espèces. Cette apparition indépendante serait le fruit d'une sélection naturelle positive du gène B après ces mutations spontanées (Saitou et Yamamoto 1997). La seconde théorie appuie sur une apparition de l'allèle B antérieure aux processus de spéciation des hominoïdes, soit avant -20 Ma. Une transmission à la descendance et interspécifique serait à l'origine du partage allélique entre les différentes espèces d'hominoïdes (Ségurel 2012).

Même si les processus de sélection associés au système ABO sont encore peu compris, l'impact des interactions croisées entre des antigènes de micro-organismes et les productions d'anticorps est

largement avancé. Par exemple, Borean et al (1993) mettent en évidence que la bactérie gram négatif *Helicobacter pylori*, potentiellement responsable de troubles gastrointestinaux voire de processus cancéreux chez l'Homme, possède une capacité de fixation réduite chez les individus de groupe A et B par rapport aux individus de groupe O (Saitou et Yamamoto 1997), ces derniers étant donc plus exposés à la bactérie. Dans le même ordre de réflexion, les anticorps anti-A et anti-B contribuent par leur rôle neutralisant à la protection immunitaire de l'organisme, les antigènes A-like et B-like étant exposés par de nombreux micro-organismes de la flore intestinale (Saitou et Yamamoto 1997). Si les anticorps naturels sont efficaces pour lutter contre certaines affections, par exemple parasitaires, les individus de groupe O apparaissent comme sélectivement avantagés. (Saitou et Yamamoto 1997).

En résumé :

Considéré comme l'un des plus immunogènes, le système ABO est partagé par l'ensemble des *Hominoidea*. Des caractéristiques communes sont retrouvées chez l'Homme, les grands singes et les gibbons : l'emplacement chromosomique du gène, la proximité conformationnelle des antigènes, ou encore la préexistence des anticorps respectant la loi de Landsteiner. Probablement soumis à un processus de sélection naturelle peu compris, un débat s'installe autour du polymorphisme associé à ce système génétique biallélique. Certains supportent la thèse d'une convergence évolutive tandis que d'autres appuient sur l'apparition d'un polymorphisme antérieur à la spéciation des hominoïdes. Des différences interspécifiques existent et se traduisent par des prévalences variables des phénotypes dans les populations d'espèces distinctes, des réactivités variables des antigènes au contact d'anticorps humains correspondants, ou des systèmes d'expression encore peu compris comme chez les gorilles.

2) Le système MN-Ss

a. Chez l'Homme

i. Histoire

Ce système est découvert en 1927 par Landsteiner à partir de l'immunisation de lapin avec des hématies d'Homme de groupe O. Il en obtient un sérum contenant des anticorps anti-M et anti-N définissant le système MN. Ce système est basé sur l'expression codominante de deux allèles M et N à l'origine de trois phénotypes différents possible : MM, NN, MN. Un autre gène relié au système MN a ensuite été découvert en 1947 : l'anticorps anti-S. Dans la foulée, un autre anticorps découvert dans les mêmes conditions que le précédent mais ayant des réactions antigéniques totalement différentes est découvert et appelé anticorps anti-s. Ainsi les gènes MN et Ss ont été découverts. Des preuves de recombinaison entre les deux gènes impliquent que ceux-ci sont indépendants mais la faible proportion de telles recombinaisons souligne leur proximité (Blancher, Klein, et Socha 1997)

ii. Expression et biosynthèse

Le système MNSs possède 49 antigènes différents (Smart, Armstrong, et Lee 2020). Les antigènes M et N se retrouvent sur une glycoprotéine A très répandue à la surface des érythrocytes. Cette protéine présente une séquence extracellulaire importante, un seul domaine transmembranaire et une courte séquence intracytoplasmique (Cooling 2015). L'épitope de ces antigènes est constitué de la séquence terminale de la glycoprotéine correspondante (A ou B) et d'un glycane relié par une liaison O-osidique. (Cooling 2015). Considérée comme une protéine structurale de la surface des hématies, sa fonction n'est pas encore déterminée mais aucune anomalie érythrocytaire n'est observée (anémie, altération fonctionnelle, …) en cas d'absence d'expression à leur surface membranaire (Cooling 2015).

Les antigènes Ss se retrouvent sur une glycoprotéine B, qui présente les mêmes caractéristiques que celles énoncées pour la glycoprotéine A. (Cooling 2015)

Les gènes codant pour les glycophorines A et B sont localisés sur le chromosome 4 et constituent un cluster avec de fortes recombinaisons génétiques.

iii. Immunogénicité

Le pouvoir immunogène des antigènes M et N est faible. Au contraire, les antigènes S et s semblent plus immunogènes et les anticorps produits peuvent être à l'origine de graves réactions d'hémolyse potentiellement fatales (Smart, Armstrong, et Lee 2020).

iv. *Prévalence*

L'antigène M est commun à 74-78% des individus de la population humaine (Cooling 2015). Ces prévalences varient en fonction des populations comme le montre la répartition dans les populations d'Afrique du Sud présentée dans le tableau III.

Tableau III : Distribution des phénotypes du système MN-Ss au sein des populations caucasiennes et d'Afrique noire en Afrique du Sud (Smart, Armstrong, et Lee 2020)

Phénotype	Population caucasienne	Population d'Afrique noire
M+N-	28	26
M+N+	50	44
M-N+	22	30
S+s-	11	3
S+s+	44	28
S-s+	45	69

b. Chez les hominoïdes non-humains

i. Proximité et différence

Les études sur les anthropoïdes ont été concomitantes de celles réalisées chez l'Homme, montrant que les grands singes et les gibbons exposent sur leurs hématies des antigènes MN. La proximité et les différences conformationnelles des antigènes M et N entre ces différentes espèces d'anthropoïdes est mise en évidence dans différentes études par comparaison du degré d'agglutination avec des sérums

anti-M et anti-N, tout en considérant les artéfacts liés aux réactions d'hétéroagglutination (Wiener et al. 1968; Takayasu et al. 1988)

La présence des antigènes S et s est difficile à mettre en évidence chez les grands singes car le sérum d'origine humaine génère beaucoup d'hétéroagglutinations. Les anticorps génèrent de plus des réactions d'agglutination trop faibles pour être significatives. Seuls des chimpanzés ont été testés et tous sont négatifs (Blancher, Klein, et Socha 1997)

ii. Prévalences

Ce système repose sur l'expression de deux gènes bialléliques étroitement liés étant à l'origine des 4 haplotypes : Mn, mN, MN et mn. Ce modèle, présenté dans le tableau IV ci-après, a été étendu pour expliquer l'hérédité chez l'Homme et les gibbons. (Socha et Moor-Jankowski 1979)

Tableau IV : Répartition des phénotypes et génotypes MN chez les Hominidea non-humain (Blancher, Klein, et Socha 1997)

Espèce	***Génotypes***	***Phénotypes***
Chimpanzés	*MMnn, MMNn, MMNN*	*M+N- ou M+N+*
Bonobos	*MMnn*	*M+N-*
Gorilles	*mmNN, MMNN, MmNN*	*M-N+ ou M+N+*
Orangs-outans	*MMnn, Mmnn ou mmnn*	*M+N- ou M-N-*
Gibbons	*MMNN, MmNN, mmNN*	*M+N+, M-N+*

iii. Le système V-A-B-D

Le système V-A-B-D est considéré comme un équivalent du système MN-Ss. Il est construit autour de l'antigène V^c qui a une position centrale dans ce système spécifique des grands singes et les gibbons. L'hypothèse repose sur l'existence de cinq allèles (v,v^A, v^B,v^D et V^C) à l'origine de 11 phénotypes différents auxquels s'ajouteraient sept phénotypes très rarement observés dans quelques familles de chimpanzés *Pan troglodytes*. L'homologie entre l'antigène N^v et V^c et les relations alléliques entre les formes v,v^A, v^B,v^D et V^c , semblent soutenir l'idée que ce système est le résultat de mutations répétées au niveau du locus N^v au cours du processus évolutif des espèces *Pan troglodytes* et *Pan paniscus* (Blancher, Klein, et Socha 1997)

Un seul phénotype semble présent chez les bonobos qui sont tous identifiés V^D. Tous les gorilles sont identifiés V^O (gorilles des plaines comme gorilles des montagnes). Les phénotypes rares ont été identifiés chez les orangs-outans à savoir v.O, V^q.O, V^{pq}.O, V^q.B et V^{pq}.B. Enfin les phénotypes v.O et V^p.O ont été trouvés chez les gibbons (Blancher, Klein, et Socha 1997).

En résumé :

Le système MN présent chez l'ensemble des *Hominoidea* apparaît comme faiblement immunogène et la fonction des antigènes M et N retrouvés à la surface des hématies semble encore peu comprise. Les antigènes Ss ont une importance médicale plus importante mais leur étude chez les *Hominoidea* non-humains est très peu développée. Le système VABD est dérivé du système MN et semble propre aux grands singes et gibbons.

3) Rhésus

a. Chez l'Homme

i. Histoire

Le système Rhésus est décrit pour la première fois dans les années 1940 par Landsteiner et Wiener lors de l'étude de réaction d'isoérythrolyse néonatale chez des nouveaux-nés. Considéré comme le système le plus complexe, il présente un grand degré de polymorphisme à l'origine de l'expression de 55 antigènes indépendants (Smart, Armstrong, et Lee 2020). Avec le groupe ABO, ils forment les groupes sanguins les plus immunogènes (Avent et Reid 2000).

Les antigènes communs sont les antigènes D, C ou c et E ou e. Les gènes RHD et RHCE forment huit haplotypes différents Dce, dce, DCe, dCe, DcE, dcE, DCE, et dCE en notant que d, comme D-, signifie une absence d'expression de l'antigène D. Une nomenclature spécifique est utilisée en médecine transfusionnelle pour statuer du phénotype des donneurs et des receveurs, respectivement R0, r, R1, r' ,R2, r'' , Rz, and ry (Avent et Reid 2000).

ii. Expression et organisation biomoléculaire

A la différence du système ABO, les antigènes du système rhésus sont des structures protéiques. Les gènes RHD et RHCE sont adjacents et localisés sur le chromosome 1. Les protéines *RHD* et *RHCE* sont des protéines transmembranaires de séquence primaire extrêmement proches (Raud, Férec, et Fichou 2017). A celles-ci se joignent des protéines Rh accessoires qui ensemble forment le complexe Rh (Avent et Reid 2000). Le gène RhAG localisé sur le chromosome 6 code pour la glycoprotéine *RhAG* de laquelle dépendent les autres protéines du complexe. Un défaut d'expression de gène RhAG aboutit au phénotype Rh_{null} , c'est-à-dire une absence d'antigène Rhésus. Le pouvoir antigénique peut être affaibli par des mutations, et ce d'autant plus que la mutation affecte une séquence codant l'épitope de l'antigène. Cette « faiblesse » peut être déterminée quantitativement ou qualitativement par méthode sérologique (Raud, Férec, et Fichou 2017).

L'expression de ces gènes survient précocement lors de l'érythropoïèse. Elle survient également tôt lors de la vie d'un individu : les antigènes sont retrouvés à la surface des hématies au bout de six semaines (Avent et Reid 2000).

iii. Localisation et fonction

Le système Rhésus s'exprime à la surface membranaire des cellules de la lignée rouge (Avent et Reid 2000). Les antigènes de ce système assurent une fonction de transporteur transmembranaire (Smart, Armstrong, et Lee 2020).

iv. Prévalence dans la population

La prévalence de l'antigène D est variable selon les ethnies. Elle est de 85% pour les peuples caucasiens, de 95% pour les peuples d'Afrique noire et de 99% pour les peuples d'Asie de l'Est (Raud, Férec, et Fichou 2017).

v. Anticorps

Les anticorps anti-Rh appartiennent classiquement à la famille des immunoglobulines G. Leur réaction aboutit à une hémagglutination, responsable de nombreuses maladies hémolytiques. En particulier,

les individus de phénotypes rares (Rh_{null}, D--) peuvent synthétiser des anticorps anti-Rh « totaux » fortement réactifs contre le complexe Rhésus. (Avent et Reid 2000)

L'allo-immunisation est un processus d'expression des anticorps après exposition à un antigène du non soi. Aucune synthèse précoce d'anticorps stimulée par le microbiote commensal n'existe pour ce système. Un processus d'auto-immunisation est cependant à l'origine d'anticorps anti-Rh peu spécifiques ou dirigés contre les antigènes e. Ces anticorps sont retrouvés chez près de 80% des patients atteint d'anémie hémolytique à médiation immune. L'ensemble de ces particularités impose de nombreuses précautions dans le cadre de transfusions sanguines. (Avent et Reid 2000)

b. Chez les hominoïdes non-humains

Le système rhésus est découvert chez les macaques Rhésus et les scientifiques se sont légitiment intéressés à l'expression de ce système chez les grands singes. Découvert comme étant un système différent du système Rhésus humain, l'expression génétique du système Rhésus-like est tout aussi complexe (Smart, Armstrong, et Lee 2020).

i. Généralités

Les grands singes constituent le seul groupe pour lequel les hématies réagissent de manière franche avec quelques anticorps polyclonaux humains mais aucune ne présente de réaction totale avec les anticorps anti-Rh-Hr humain. Les hématies de chimpanzés et de gorilles réagissent avec des réactifs anti-Rh_0 et rh'. Les gibbons ne semblent exprimer que des antigènes hr'-like alors que les hématies d'orangs-outans ne semblent réagir avec aucun des anticorps anti-Rh humains. (Wladyslaw W. Socha et Moor-Jankowski 1979).

L'étude de Westhoff soutient l'hypothèse qu'après le phénomène de spéciation ayant conduit à l'apparition des Hommes, des gorilles et des chimpanzés, de nombreux phénomènes de réarrangements génétiques ont affecté les gènes rhésus au sein de chaque espèce rendant l'étude de l'évolution du complexe rhésus difficile (C. M. Westhoff et Wylie 1996).

ii. Chimpanzés

D'abord considérés comme homozygote Rh_0 positifs, de grandes variations individuelles ont été identifiées par la suite chez cette espèce. La découverte de ces variations a permis de poser l'hypothèse d'un système Rhésus-like existant chez les chimpanzés : le système RCEF (Blancher, Klein, et Socha 1997). Le système RCEF est ensuite considéré comme l'unique système Rh-like simiens, composé de gènes Rh-like polymorphes (Salvignol et al. 1994).

La relation entre le système humain et simien semble progressivement s'éclaircir et la terminologie RCEF paraît de moins en moins utilisée. L'orthologie entre les gènes RHCE humain et RH-beta de *Pan troglodytes* est avancée mais le lien entre le gène RHD humain et les autres gènes rhésus de chimpanzés (RH-alpha et RH-gamma) semble plus flou. La proximité phylogénétique est masquée par de nombreuses conversions ou recombinaisons génétiques au sein des gènes du système Rhésus. L'étude avance l'existence d'une possible sélection génétique (Kitano et al. 2016).

iii. Gorilles

La proximité des épitopes d'antigènes Rhésus-like à la surface des hématies de gorilles est mise en évidence par des réactions d'agglutination à partir d'anticorps monoclonaux. Cet antigène est qualifié Rh_0^{Go} ou D^{gor}, issu de l'expression d'un gène Rh-like. Il existe au moins trois gènes différents appartenant à un système Rhésus-like, et les séquences de l'exon 7 des gènes rhésus-like sont très proches des séquences d'exon 7 du gène RHD humain. La proximité des séquences d'acides aminés constituant les épitopes exposés à la surface des hématies, donc intervenant directement dans les réactions antigéniques est établie. Une conservation du gène RHD existerait entre Homme et gorille (C. M. Westhoff et Wylie 1996). L'étude des séquence non codantes des gènes Rh-like (introns 3 et 4) appuie sur la nature orthologue de ces gènes avec les gènes RhD et RHCE de l'Homme (Apoil et Blancher 2000).

iv. Gibbons et orangs-outans

Les hématies de gibbons ne réagissent pas avec les anticorps anti-D humains et ne semblent réagir qu'avec des anticorps anti-hr' tandis que la présence d'une quantité très importante d'hétéroagglutinines dans le sérum humain est source de nombreux faux positifs (Moor-Jankowski et al. 1973) (Wiener et al. 1968).

Longtemps considérés comme ne possédant pas de systèmes Rhésus-like (Moor-Jankowski et al. 1973), deux phénotypes majeurs semblent avoir été identifiés chez les orangs-outans : RCc_1 et rc_1. La spécificité de la réaction d'agglutination entre l'anticorps anti-D et l'antigène Rh-like des hématies des orangs-outans n'est pas définie et des variations individuelles importantes ont été mises en évidence (Wladyslaw W. Socha et Moor-Jankowski 1979).

En résumé :

Le système Rhésus présente une importance médicale aujourd'hui bien identifiée en médecine humaine, pouvant engendrer des réactions hémolytiques majeures. Le système orthologue identifié chez les *Hominoidea* non-humains reste peu compris. Il est caractérisé par des réactions d'agglutination d'intensité variable au contact d'anticorps anti-Rh humain et par une relation phylogénétique difficile à déterminer avec le système Rhésus humain en raison de nombreuses conversions et recombinaisons génétiques.

Surtout étudié chez les chimpanzés et les gorilles, des zones d'ombre subsistent sur la nature voire l'existence de ce système Rhésus-like chez les autres espèces d'hominoïdes non-humains.

4) Lewis-Secretor

a. Chez l'Homme

i. Expression et biosynthèse

Le système de Lewis-Secretor est étroitement lié au système ABO. L'expression des gènes associés aboutit à la synthèse de deux types de glycosyltransférases FUT2 (Secretor) ou FUT3 (Lewis). L'activité enzymatique de ces protéines produit des glycosphingolipides (Le^a et Le^b) dans différents tissus, mais ne sont pas synthétisés par les hématies. Une adsorption de ces glycosphingolipides à la membrane des hématies survient dans un contexte de perpétuel mouvement des sphingolipides entre membrane cellulaire et plasma.

L'antigène Le^b présente une structure antigène H-like, pouvant subir l'activité enzymatique des transférases du système ABO. Les antigènes produits sont de types ALe^b ou BLe^b. Les individus de phénotypes Le(a+ b-) sont qualifiés de non-sécréteurs tandis que les individus de phénotype Le (a-, b+) sont qualifiés de sécréteurs (Cooling 2015).

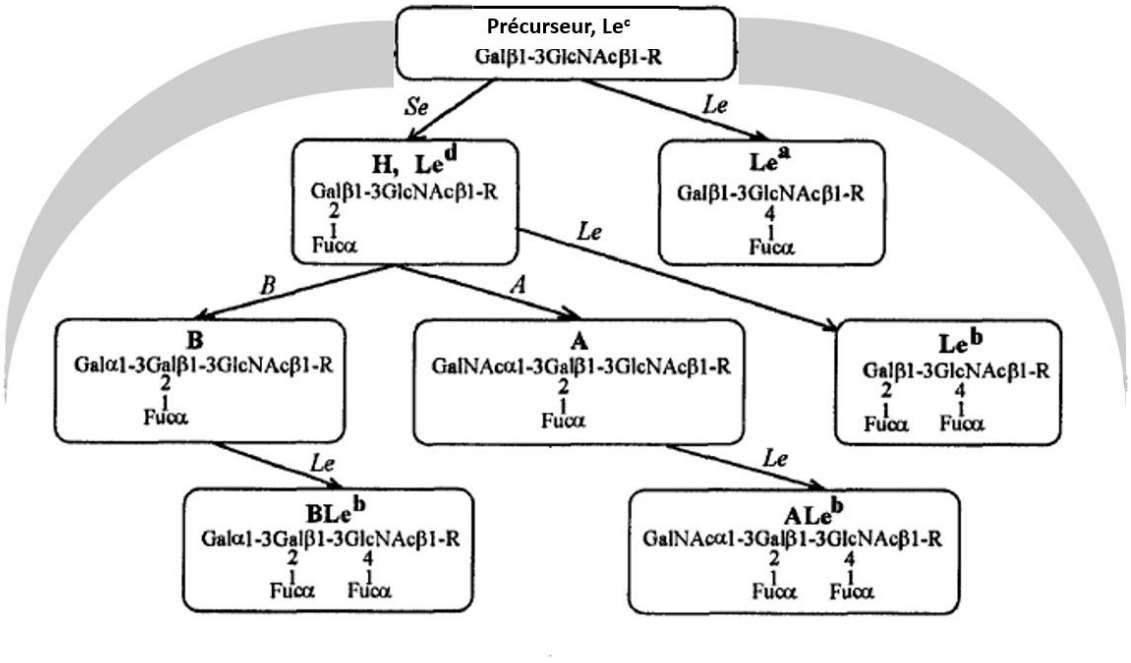


Figure 9 : Schéma simplifié de la synthèse du facteur Lewis (Henry, Oriol, et Samuelsson 1995)

ii. Localisation

Ce système est qualifié de groupe histo-sanguin car les antigènes de ce groupe ne sont pas uniquement retrouvés à la surface des cellules de la lignée rouge mais aussi dans différents tissus (système respiratoire, gastro-intestinal, génito-urinaire, plasma,…) et différentes sécrétions comme les urines ou la salive. Une origine intestinale à la synthèse des antigènes est suspectée, ces derniers étant ensuite distribués dans le plasma (Henry, Oriol, et Samuelsson 1995). Ce mécanisme permet l'identification d'antigènes A et/ou B au sein de ces sécrétions, correspondants toujours au phénotype ABO.

iii. Anticorps

Les anticorps anti-Le peuvent être préformés ou être secondaires à une réaction d'allo-immunisation. Ils sont généralement des immunoglobulines M mais peuvent être de type G. Ces anticorps ont une faible activité immunogène. Ils n'interviennent pas dans des processus de réactions transfusionnelles ou d'anémie hémolytique à médiation immune, présentant un faible intérêt clinique (Henry, Oriol, et Samuelsson 1995).

iv. Prévalence

Il est établi que 80% des Hommes, toutes populations confondues, sont excréteurs et présentent des antigène ALe^b et/ou BLe^b dans leurs sécrétions (Smart, Armstrong, et Lee 2020).

b. Chez les hominoïdes non-humains

A la différence de l'espèce humaine, tous les primates non-humains présentent un phénotype sécréteur (Kermarrec et al. 1999). Un seul orang-outan est identifié comme non sécréteur dans les études de Blancher (Blancher, Klein, et Socha 1997)

De nombreuses études se penchent sur la relation entre les groupes sanguins ABO / Lewis-Secretor et l'exposition à des pathogènes digestifs, appuyant le potentiel processus de sélection associé à ces groupes sanguins (De Mattos et al. 2021). Ce processus de sélection pourrait par la suite aider à comprendre la distribution des groupes sanguins au sein des espèces de grands singes.

En résumé :

Le système Lewis Secretor est identifié chez l'ensemble des primates. Etroitement lié au système ABO, il induit l'excrétion d'antigènes A et/ou B dans les sécrétions corporelles telle la salive et correspondants au phénotype ABO de l'individu. Alors que 80% des Hommes sont considérés comme sécréteurs, l'ensemble des *Hominoidea* non-humains excrètent ces antigènes.

5) D'autres groupes sanguins d'intérêts

a. Les systèmes Kell, Duffy et Kidd

i. Le système Kell

Le système Kell, découvert en 1946, est un système complexe comprenant 39 antigènes différents. Le gène KELL est localisé sur le chromosome 7 dont l'expression et l'association avec d'autres groupes sanguins sont complexes (Smart, Armstrong, et Lee 2020). Il assure la synthèse d'une glycoprotéine de 732 acides animés spécifiquement localisée à la surface des hématies ayant une fonction enzymatique de liaison membranaire (McCullough 2021; Cooling 2015; Smart, Armstrong, et Lee 2020). En raison d'une synthèse précoce à la surface des précurseurs érythrocytaires et d'une immunogénicité élevée pouvant induire des réactions hémolytiques transfusionnelles sévères, il présente un intérêt médical majeur (McCullough 2021). En effet, les anticorps anti-K synthétisés suite à une exposition antigénique

sont responsables d'une lyse précoce des érythroblastes et pouvant conduire à une suppression de l'érythropoïèse (Smart, Armstrong, et Lee 2020).

Une taille de séquence protéique similaire et une proximité sérologique sont mises en évidence entre les antigènes Kell humain et des chimpanzés (Redman et al. 1989). L'importance médicale de ce système doit être légitiment considérée chez cette espèce.

ii. Le système Duffy

Le système Duffy est composé de cinq antigènes différents exprimés à la surface des hématies. Localisé sur le chromosome 1, le gène DUFFY assure donc la synthèse d'une protéine jouant un rôle de récepteur de chémokines (Smart, Armstrong, et Lee 2020). Pouvant être responsable de réaction transfusionnelle de moyenne intensité, il semble intervenir dans la résistance aux infections à *Plasmodium*. Les individus n'exprimant pas cet antigène semblent résistants, le parasite étant incapable de se fixer et donc de pénétrer dans les hématies (McCullough 2021). Des prévalences très variables des phénotypes sont observées, en lien avec l'importante sélection naturelle appliquée sur ce système (Smart, Armstrong, et Lee 2020).

Une proximité génétique importante de ce gène existe entre espèce humaine et chimpanzé (Awasthi, Dash, et Das 2009).

iii. Le système Kidd

Le système Kidd est composé de trois antigènes intervenant dans le transport de l'urée. Le gène KIDD est localisé sur le chromosome 18 et repose sur l'expression d'une paire d'allèles co-dominants (Smart, Armstrong, et Lee 2020). Il est retrouvé sur les hématies, les neutrophiles et certaines régions de la zone médullaire rénale. Les immunoglobulines associées sont de types G et potentiellement M, pouvant être à l'origine de graves réactions hémolytiques et peuvent être responsables de réactions retardées (McCullough 2021).

b. Les groupes sanguins spécifiques

Plus d'une vingtaine de types de groupes sanguins spécifiques ont été identifiés chez les chimpanzés et une partie retrouvée chez les gorilles. (Wladyslaw W. Socha et Moor-Jankowski 1979).

En résumé :

Potentiellement responsables de réactions hémolytiques graves, les systèmes antigéniques Kell, Duffy et Kidd sont aujourd'hui bien identifiés chez l'espèce humaine. Leur étude est cependant bien plus limitée chez les *Hominoidea* non-humains.

Ces derniers possèdent des systèmes antigéniques spécifiques dont l'importance médicale n'est pas bien définie.

B) Prélèvements et méthodes de groupage sanguin

1) Les méthodes de groupages sanguins

a. Généralité sur la méthode phénotypique

L'ensemble des tests phénotypiques se base sur une réaction d'agglutination entre des antigènes de surface et des anticorps spécifiques (Mujahid et Dickert 2015). La loi de Landsteiner se définit par la corrélation entre les antigènes de surface et la nature des anticorps dans un même organisme.

i. Epreuve globulaire : identification des antigènes

Cette méthode, qualifiée de directe, repose sur le principe d'hémagglutination par mélange d'un sérum d'anticorps connus avec des hématies d'antigènes inconnus. Les anticorps utilisés peuvent être des anticorps extraits de sérum ou des anticorps de synthèse de type lectine. Les lectines sont des protéines végétales capables de lier certains types d'antigènes d'hématies. Par exemples les lectines de *Dolichos biflorus* réagissent avec les antigènes A1, *Ulex europaeus* avec les antigènes H et *Bandeiraea simplicifolia* avec les antigènes B. Les supports de réaction d'hémagglutination sont variés : tube, gel, microplaque (Quraishy et Sapatnekar 2016).

ii. Epreuve sérique : identification des anticorps

Cette méthode, qualifiée d'indirecte, est basée sur l'identification des anticorps en exposant le sérum du patient à des globules rouges d'antigènes de surface connus. Elle constitue la méthode standard d'identification des groupes sanguins ABO, RhD et de rares autres systèmes antigéniques (Connie M. Westhoff 2019).

b. Test d'agglutination chez l'Homme et les primates non-humains

Ces différents tests varient en fonction de leur sensibilité, spécificité, technicité ou encore délai de résultat (Mujahid et Dickert 2015).

i. Test d'agglutination à la saline :

Cette méthode d'agglutination a été la principale utilisée dans l'ensemble des études de groupes sanguins menées chez les grands singes et les gibbons dans les années 1960 à 1990 (Socha et al. 1973; Moor-Jankowski et al. 1973; Socha et Moor-Jankowski 1979; Blancher, Klein, et Socha 1997). Une amélioration de la technique survient avec le développement de sérum d'anticorps monoclonaux spécifiques tels des réactifs anti-A obtenus à partir de *Helix pomatia* (escargot de bourgogne) ou *Achatina granulata* (achatine), limitant ainsi les réactions d'hétéroagglutination (Socha, Blancher, et Moor-Jankowski 1995). L'étude d'antigènes de plus petite masse moléculaire nécessite l'utilisation d'enzymes protéolytiques, telle la ficine, qui génère des modifications membranaires sur les hématies optimisant les réactions d'agglutination.

La réaction s'effectue sur une lame, dans un tube ou une colonne de gel.

- Test d'agglutination sur lame

Très simple de réalisation, avec un délai de résultat de 5 à 10 minutes et peu onéreux, il représente les prémices des tests de groupage sanguin. Une lame de verre ou de porcelaine accueille un faible volume de sang dans trois espaces distincts et mélangé respectivement avec un des réactifs anti-A, anti-B et anti-RhD. La sensibilité et la spécificité sont faibles et il n'est pas adapté pour l'évaluation d'antigènes rares (Mujahid et Dickert 2015).

- Test d'agglutination en tube

Cette technique permet de facilement réaliser un groupage direct et indirect en plus de présenter une meilleure sensibilité et fiabilité que le test d'agglutination sur lame, et de nécessiter moins de réactifs. Pour le groupage direct, les hématies sont placées dans deux tubes, mélangées à une goutte de saline servant de diluant, auquel est ajouté un réactif anti-A ou anti-B. L'application d'une centrifugation permet de stimuler les réactions d'agglutination. La matrice obtenue est ensuite doucement agitée pour évaluer la présence d'agglutinats. Pour la méthode indirecte, le sérum est mis en contact avec des hématies de groupe A1 ou B, mais cette dernière est moins fiable chez les enfants en raison du manque d'anticorps exprimés (Mujahid et Dickert 2015).

- Colonne de gel

Cette méthode repose sur la capacité de migration des hématies exposées à un réactif au sein de microtubes formés dans le gel, le tout soumis à une force centrifuge. Si un agglutinat se forme, celui-ci sera incapable de progresser dans le gel. A l'inverse en l'absence d'agglutinat, les hématies se déplacent au fond du tube sous l'effet de la centrifugation. De même que précédemment, les groupages directs et indirects sont réalisables par cette technique qui offre des résultats rapides avec une bonne sensibilité et spécificité (Zaremba, Brooks, et Thomovsky 2019).

ii. Test d'agglutination sur carte

Les tests d'agglutination sur carte sont composés d'emplacements délimités et contenant des anticorps monoclonaux d'intérêt. Le sang est mélangé à un solvant puis le mélange est déposé dans l'emplacement. La formation d'un agglutinat traduit l'existence de l'antigène d'intérêt (Zaremba, Brooks, et Thomovsky 2019). Pour l'étude de groupes sanguins chez des *Hominidae,* Gamble utilise des cartes imprégnées d'anticorps anti-A, anti-B et anti-RhD humain : ELONCARD. L'étude phénotypique de routine pour les orangs-outans et les gorilles apparaît difficile.

Cette méthode, bien que pouvant être considérée comme précise, semble détenir une précision plus faible (91,4%) que celle des test d'immunochromatographie et en colonne de gel d'après les études menées par Seth M.Jackson en 2011 et 2012 chez les chats et les chiens respectivement (Zaremba, Brooks, et Thomovsky 2019).

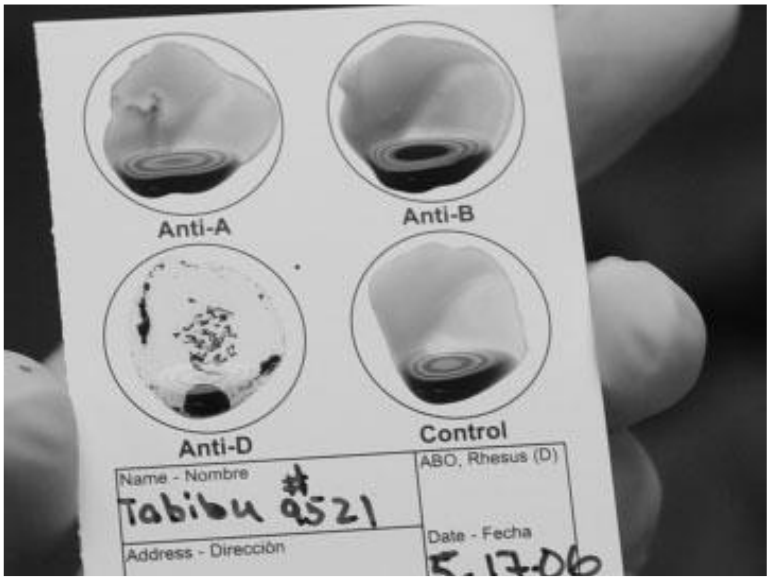


Figure 10 : Test d'agglutination ABO sur carte ELONCARD d'un gorille des plaines de l'Ouest(Gorilla gorilla) O – Rhesus positif (Gamble et al. 2011)

iii. La technologie microplaque

Apparue dans les années 1950, cette technologie a considérablement évolué et présente l'avantage de l'automatisation. Une microplaque est composée de nombreux microtubes dans lesquels sont réalisés les tests d'agglutination analysés automatiquement.

Ces méthodes précédemment présentées sont les principales utilisées dans les milieux hospitaliers et les laboratoires, à des fins médicales.

c. Des méthodes de phénotypage en devenir

i. Immunochromatographie :

Récemment développée par les entreprises Alvedia en France et DMS laboratories dans le New Jersey, cette méthode repose sur un principe de migration des hématies le long d'une bandelette par capillarité. Cette bandelette possède également une membrane d'anticorps spécifiques de l'antigène d'intérêt. L'apparition d'une bande rouge marque la présence de l'antigène d'intérêt à la surface des hématies. La bande de contrôle est composée de récepteurs à des antigènes ubiquitaires à la surface des hématies. La coloration est dépendante de l'hémoglobine au sein des hématies et l'intensité de la marque est susceptible de diminuer dans une situation d'anémie (Zaremba, Brooks, et Thomovsky 2019). Cette méthode présente de nombreux intérêts. Entre autres, la migration des hématies n'est possible que si celles-ci sont libres, permettant de s'affranchir de réactions d'agglutination ou de phénomènes de rouleaux (Yagi et Holowaychuk 2016). De nombreuses études chez les carnivores domestiques mettent en avant la sensibilité et la spécificité élevées de cette méthode, évoluant respectivement entre 88 et 100% et entre 97 et 100%. Des variations sont observées selon l'espèce et le groupe sanguin étudiés. (Zaremba, Brooks, et Thomovsky 2019)(Spada et al. 2016).

Figure 11 : Résultats de tests d'immunochromatographie DEA 1 (chien DEA 1+) et A/B (chat A), (Zaremba, Brooks, et Thomovsky 2019)

ii. L'impression sur plaque de polymère

L'application d'empreintes sur une surface de polymères permet de générer des récepteurs synthétiques stables et spécifiques d'antigènes ABO. La fixation des hématies repose sur une complémentarité conformationnelle entre récepteurs synthétiques et antigènes. Des traitements supplémentaires sont nécessaires pour la différentiation d'antigènes de conformation très proches comme des sous-groupes antigéniques (A1 et A2). En plus de leur grande stabilité et facilité de conservation, les récepteurs synthétiques présentent un grand avantage financier (Mujahid et Dickert 2015). Des progrès dans cette méthode de phénotypages pourraient apporter de nouvelles opportunités dans la détermination des groupes sanguins en médecine humaine.

d. La méthode de génotypage

i. Généralité sur la méthode moléculaire

La méthode moléculaire de détermination des groupes sanguins repose sur l'utilisation de puces à ADN et d'amplification par polymerase chain reaction (PCR). L'hybridation à une molécule signale permet une analyse du génotype, généralement par fluorescence (Liu et al. 2014). En plus du système de puces à ADN, la technique de real-time Single Nucleotide Polymorphism (SNP) est utilisée. Elle fait intervenir deux séquences primaires spécifiques, deux sondes nucléotidiques spécifiques d'allèle et une Taq polymérase (Liu et al. 2014). Outre les systèmes ABO et RhD, le polymorphisme observé dans les autres systèmes de groupes sanguins d'intérêt majeur repose sur un polymorphisme nucléotidique simple (mutation, délétion, addition d'un unique nucléotide). L'identification nécessite des marqueurs simples de 35 à 37 bases. Associée à une bonne corrélation génotype-phénotype, cela en fait une méthode efficace d'étude des groupes sanguins d'intérêt autres que ABO et Rhésus (Connie M. Westhoff 2019).

Le séquençage de nouvelle génération est une technique de génotypage autorisant un décryptage du génome en ciblant des loci précis et permet un séquençage complet du génome. Cette technique présente un intérêt grandissant, notamment en raison de sa capacité à identifier des mutation SNP rares ou de nouveaux variants (Liu et al. 2014).

ii. Application du génotypage chez les grands singes et gibbons

Chez les grands singes, la difficulté de cette méthode réside dans la quantité et la qualité souvent insuffisante d'ADN dans les échantillons (Gamble et al. 2011). Les recherches du Dr. Gamble ont permis de déterminer le groupe sanguin sur 65% des échantillons de sang analysés. La conservation du sang dans des tubes EDTA limite la proportion d'échantillons dont la qualité de l'ADN est insuffisante à un taux de 20%. Le typage est ensuite réalisé par extraction puis amplification par PCR des deux exons (6 et 7) de la séquence codante des gènes A et B portée par le chromosome 9 (Gamble et al. 2011).

Tableau V : Résumé des différentes méthodes courantes de détermination des groupes sanguins (Mujahid et Dickert 2015)

TEST	PRINCIPE	ADAPTE POUR	DELAI DE RESULTAT	MILIEU D'APPLICATION	REMARQUES
SUR LAME	Agglutination	Détection de groupes sanguins simples	10 minutes	Milieu hospitalier, clinique, laboratoire	Faible sensibilité mais coût réduit, résultats rapides, faible volume de réactif
SUR TUBE	Agglutination	Détection des groupes sanguins et dépistage des anticorps	10-30 minutes	Milieu hospitalier, clinique, laboratoire	Sensibilité moyenne mais délai de résultat plus important
SUR COLONNE DE GEL	Agglutination	Détection des groupes sanguins et dépistage des anticorps	10-45 minutes	Milieu hospitalier, clinique, laboratoire	Sensibilité élevée mais délai de résultat plus important
MICROPLAQUE	Agglutination	Détection des groupes sanguins et dépistage des anticorps	10-30 minutes	Milieu hospitalier, clinique, laboratoire	Sensibilité élevée et rapidité
METHODE MOLECULAIRE	Amplification du matériel génétique (PCR-SSP)	Groupes sanguins rares ou difficile à identifier par méthode sérologique	>1 heure	En complémentation des méthodes phénotypiques	Sensibilité élevée mais longue et fastidieuse

En résumé :

Les tests phénotypiques sont multiples et reposent sur une complémentarité conformationnelle entre l'antigène de surface et un récepteur. Alors que la spécificité des récepteurs est de plus en plus grande, les supports sont variés et contribuent également à la fiabilité du test : agglutination sur lame, sur tube, sur colonne de gel ; agglutination sur carte ou sur microplaque. La technique d'immunochromatographie est une méthode grandissante dont les avantages en médecine vétérinaire ont été plusieurs fois démontrés.

Les techniques de génotypage identifient des séquences nucléotidiques d'intérêt ainsi que le polymorphisme associé à ces séquences. Son application chez les hominoïdes non-humain semble limitée mais contribue grandement dans le domaine de la recherche.

2) Les prélèvements

a. Généralité sur les prélèvements

Le type prélèvement utilisable pour la détermination d'un groupe sanguin dépend de la technique utilisée et du groupe sanguin étudié. Le produit sanguin est le premier à envisager notamment pour la méthode phénotypique. Pour l'ensemble des études menées chez les grands singes et les gibbons, le prélèvement sanguin apparaît comme le gold standard.

La méthode moléculaire détermine un génotype, qui par définition est identique pour toutes les cellules d'un même individu. Ainsi l'utilisation de frottis buccaux est indiqué pour la sélection de donneurs ABO optimaux et permet la constitution de registres de transplantation (Connie M. Westhoff 2019).

b. Les possibilités du prélèvement salivaire

Comme introduit précédemment, les antigènes du groupe sanguin ABO peuvent se retrouver dans de nombreux autres tissus que le sang, dont la salive (P. Shah, Lakade, et Velani 2018). Cette dernière est largement utilisée en criminologie comme source d'ADN, permettant identification du sexe mais aussi pour la détermination du groupe sanguin. L'utilisation d'échantillons secs est plus fréquente. Une corrélation positive de 100% est établi entre un groupage par la salive et un par le sang (n=47) (P. Shah, Lakade, et Velani 2018).

Tous les grands singes testés semblent être sécréteurs, à une exception près. En particulier, l'utilisation de prélèvements salivaires chez les gorilles ressort dans les différentes études de groupes ABO, notamment en raison de tests d'agglutination plus marqués qu'avec des prélèvements sanguins (W. W. Socha et al. 1973).

En résumé :

La nature du prélèvement dépend de la technique utilisée et du groupe sanguin étudié. Le sang est considéré comme le gold standard des produits biologiques pour l'étude des groupes sanguins, autorisant aussi bien des techniques de phénotypages que de génotypage.

La salive est utilisable pour l'étude du groupe ABO. Dépendant du statut sécréteur de l'individu, elle offre une alternative fiable à l'utilisation de produits sanguin. Applicable chez les hominoïdes non-humain, cette technique a présenté un intérêt chez les gorilles notamment.

3) Intérêts et limites du groupage sanguin

a. Les intérêts

La nature rapide, efficace et relativement peu coûteuse de la méthode sérologique en font la méthode de choix pour l'étude des groupes ABO et Rhésus (Connie M. Westhoff 2019) dont l'importance médicale a déjà été présentée. Parallèlement, la détection d'antigènes du groupe ABO dans la salive apparaît comme une méthode efficace chez l'Homme (P. Shah, Lakade, et Velani 2018).

Le génotypage des antigènes ABO, RhD et Kell est répandu dans les pays européens. Il permet une identification précise des groupes de faible expression, évitant ainsi les erreurs d'identification d'un produit sanguin. L'intérêt du génotypage en médecine humaine dépasse donc la simple identification de compatibilité donneur-receveur mais s'intéresse également à l'optimisation du recrutement des donneurs, de leur santé, d'une meilleure caractérisation des groupes sanguins majeurs (Connie M. Westhoff 2019). Cette méthode soutient la recherche autour de groupes sanguins d'intérêt grandissant (Kell, Lutheran, Kidd et Duffy) en se basant entre autre sur des espèces de babouins et de macaques (Ramis et al. 2013). Il ne doit cependant pas être considéré comme un substitut mais comme un supplément de la méthode phénotypique (Quraishy et Sapatnekar 2016).

La connaissance sur le mode de transmission génétique des groupes sanguins chez les espèces de primates non-humains, la proximité avec des techniques de groupage chez l'Homme, ou encore leur intérêt médical sont autant de raisons qui font des gènes du déterminisme des groupes sanguins de bons candidats en tant que marqueurs de diversité génétique. La priorité de cette dernière est établie depuis longtemps au sein des parcs zoologique (W. W. Socha 1981).

b. Les limites

La méthode sérologique nécessite un apport en réactif de bonne qualité de même qu'un travail de laboratoire potentiellement lourd pour certains groupes sanguins. Cette méthode ne peut être utilisée chez des patients dans les trois mois suivant une transfusion (Quraishy et Sapatnekar 2016). La sensibilité et la spécificité de la méthode sérologique sont variables et ce d'autant plus pour l'identification des groupes sanguins d'intérêts autres que ABO et RhD. A cela s'ajoute le défaut d'automatisation et de système de routine pour des procédures de transfusion, le coût des réactifs et de l'analyse laboratoire (Connie M. Westhoff 2019). La détection salivaire étant dépendante du statut sécréteur des individus, cette méthode n'est fiable que pour la détection du groupe ABO (P. Shah, Lakade, et Velani 2018). A noter qu'une production antigénique peut aussi être générée par des tissus néoplasiques tels des carcinomes (Junichi, Yin, et Lloyd 1984).

L'intérêt du génotypage des séquences des gènes ABO ou Rh est limité en raison des multiples mutations simples possiblement non détectables et pouvant induire une absence d'activité transférase (Connie M. Westhoff 2019). Les techniques moléculaires classiques ne permettent pas de cibler des variants inconnus. Le génotypage peut également interpréter des faux positifs de manière erronée, notamment en raison du nombre important de phénotypes nuls secondaires à des mutations faux-sens, non-sens, ou silencieuses. Les mutations affectant les séquences primaires ou les mutations secondaires à de larges délétions ou insertions ne peuvent pas être identifiées. Ces dernières affectent fréquemment les gènes ABO et Rhésus (Liu et al. 2014). Cette technique reste également coûteuse financièrement (Quraishy et Sapatnekar 2016).

En résumé :

Avec des intérêts techniques et financiers, les méthodes par phénotypage sont les plus utilisées pour l'identification des groupes sanguins chez les *Hominoidea* non-humains. Les techniques de génotypages trouvent leur application pour l'étude de groupes sanguins rares chez l'Homme ou pour limiter les erreurs d'identification de produits sanguins dans le cas de groupes sanguins de faible expression.

La technique de génotypage n'est pas destinée à être utilisée seule dans un contexte médical d'identification des groupes sanguins, mais en complémentarité d'une méthode phénotypique. Cette complémentarité permet de palier à des limites qui leur sont propres.

Bien que des inconnues persistent autour des groupes sanguins d'intérêts chez les hominoïdes non-humains, comme le fonctionnement du système ABO chez les gorilles ou l'expression du système rhésus-like/ RCEF chez les différentes espèces, les nombreuses études appuient sur l'importance de ces groupes partagés par l'ensemble des hominoïdes. Par ailleurs ces études sont permises par la proximité phylogénétique qui autorise l'application transversale de méthodes de groupage.

Maintenant que l'importance de groupes sanguins partagés par les hominoïdes a été soulevée, l'application médicale et les pratiques transfusionnelles chez l'Homme et les hominoïdes non-humains sont abordées ci-après.

Partie III : Pratiques transfusionnelles chez l'Homme et les hominoïdes non-humains

Aussi loin que les textes ancestraux le rapportent, le sang a toujours été considéré comme source de vitalité. Ce constat dans un premier temps sans justification associée, a progressivement vu les explications autour de son rôle essentiel dans le fonctionnement des organismes notamment par la description de la circulation sanguine par William Harvey en 1628 et en 1665 à Oxford, Richard Lower réalisa la première transfusion sanguine entre deux animaux (Yagi et Holowaychuk 2016).

Alors que la transfusion sanguine s'est largement démocratisée en médecine humaine, elle reste un acte rarement effectué en médecine zoologique. L'importance de la compatibilité sanguine au même titre que lors de transfusion chez l'Homme, ne fait aucun doute chez les hominoïdes non-humains. Dès les années 1990, la transfusion sanguine chez les grands singes était présentée comme un élément novateur peu développé et peu compris (Blancher, Klein, et Socha 1997)

La première étape de l'étude de la médecine transfusionnelle est l'étude du sang et de ses composants.

A) Le sang et les produits sanguins

1) La composition du sang : un tissu liquidien

a. Les composés cellulaires

Les hématies des primates sont morphologiquement très proches d'une espèce à l'autre. Les globules rouges sont des cellules biconcaves, sans noyau, d'environ 7,7µm de diamètre, avec de légères variations selon l'espèce, l'âge et le sexe de l'individu dont le rôle majeur consiste au transport et la distribution du dioxygène (Yagi et Holowaychuk 2016).

Les plaquettes constituent le deuxième type cellulaire le plus abondant dans le sang. Elles découlent de mégacaryocytes lors de leur processus de synthèse et participent au processus d'hémostase (Weiss, Wardrop, et Weiss 2010). Comme les hématies, elles possèdent des antigènes ABO à leur surface nécessitant le respect d'une correspondance antigénique lors de transfusion (United Kingdom Blood Services 2013; Storch et al. 2019).

Les leucocytes regroupent les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, les macrophages et monocytes et les lymphocytes. Du fait de leur fonction immunitaire, ces composés peuvent être éliminés des produits sanguins ou isolés pour des fonctions précises (Storch et al. 2019).

b. Le plasma

Le plasma est un mélange d'eau, de sels inorganiques et d'une grande diversité de protéines parmi lesquelles l'albumine et les immunoglobulines sont majoritaires (Yagi et Holowaychuk 2016). Il représente un peu plus de 50% du volume sanguin total et contient plusieurs types de facteurs de coagulation (Storch et al. 2019).

2) Les produits sanguins

a. Le sang total

i. Généralités

Le sang total contient des hématies, des plaquettes, les cellules de la lignée blanche, des protéines, et du plasma. Il est considéré comme frais jusqu'à 8 heures après son prélèvement lors d'un stockage à température ambiante. Au-delà, les plaquettes ne sont plus fonctionnelles (Yagi et Holowaychuk 2016). Il possède un ratio plasma : plaquettes : hématies de 1 :1 :1.

Le sang total représente environ 11 millions des transfusions annuelles aux Etats Unis (Storch et al. 2019). Les besoins journaliers en France s'élèvent à plus de 10 000 dons de sang par jour selon le site du Don du Sang. En Angleterre, 5000 dons par jour sont nécessaires pour entretenir les banques de sang et plus de 135 000 nouveaux donneurs sont recherchés chaque année (Knight, Tartakovski, et Harris 2019).

ii. Indications

Le sang total est utilisable immédiatement après le prélèvement et ne nécessite pas de transformation particulière (Yagi et Holowaychuk 2016). Facile à transporter, à conserver, et à administrer, il nécessite une quantité limitée de matériel. Il entraîne moins d'exposition de sensibilisation chez le receveur et il utilise moins de traitements anticoagulants que les autres produits sanguins. Son désavantage majeur est son inutilité dans certaines circonstances médicales précises comme une déficit plaquettaire seul (McCullough 2021).

Son utilisation en médecine humaine est de plus en plus minoritaire au profit des produits obtenus à l'issu de traitements spécifiques (United Kingdom Blood Services 2013) mais le sang total frais de donneurs universels, de groupe 0 Rhésus positif avec un titre d'anticorps anti-A et anti- B bas, est utilisé de manière privilégiée en milieu austère comme en zone de guerre (Weymouth et al. 2019).

En médecine vétérinaire, son utilisation reste plus importante en raison des moindres possibilités de traitement. Le sang total est préférentiellement utilisé dans le cadre d'hémorragie aiguë sévère, traumatique ou iatrogène afin de palier simultanément à l'anémie et l'hypovolémie. Il est également indiqué dans le cadre de trouble de la coagulation sévère (CIVD), de défaut congénital de facteurs de coagulation, de déficit en vitamine K mais aussi pour la gestion de thrombocytopénie sévère (Yagi et Holowaychuk 2016). En médecine des animaux de compagnie, l'utilisation de sang total frais est privilégié rapport à l'utilisation de sang total stocké chez le chien, et il est d'autant plus recommandé lors d'anémie secondaire à un sepsis ou une réaction hémolytique chez cette même espèce (Davidow et al. 2021b).

Les conditions logistiques en milieu zoologique privilégient l'utilisation de sang total frais. Le sang total apparaît comme le produit sanguin le plus utilisé chez les primates d'institution zoologique et est utilisé pour huit des douze transfusions présentées dans l'études de Hahn (Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017) et sur les 12 transfusions rapportées dans une étude des parcs zoologiques francophones (Charpentier 2019).

b. Le culot globulaire

i. Généralités

Le culot globulaire est obtenu après centrifugation du sang total et élimination du plasma. Une conservation de 42 jours sous couvert du froid à 4°C est obtenue pour les constituants humains. Cependant la durée de conservation est corrélée à des altérations du matériel sanguin qualifiées de lésions de conservation : oxydation, modifications métaboliques et morphologiques (Yagi et Holowaychuk 2016).

ii. Indications

En médecine humaine, le concentré globulaire est le principal produit sanguin utilisé. Il est indiqué dans la gestion d'hémorragie aiguë, d'hémolyse secondaire à une anémie à médiation immune, une réaction d'hypersensibilité à un médicament, secondaire à un processus infectieux ou tumoral. Il en est de même pour les anémies non régénératives secondaires à une inflammation chronique, les anémies ferriprives ou encore des atteintes de la moelle osseuse et défaut d'érythropoïèse telle la thalassémie (United Kingdom Blood Services 2013; Storch et al. 2019).

L'un des intérêts majeurs du produit concentré en hématies est la limitation de son volume total pour un hématocrite augmenté. Il est particulièrement adapté chez des patients euvolémiques ou présentant une maladie cardiaque ou rénale (Yagi et Holowaychuk 2016).

c. Le plasma

i. Généralités

Le volume obtenu à partir de dérivés de sang total prélevés est de 250 millilitres en moyenne contre 400 à 600 millilitres à la suite d'une aphérèse (Storch et al. 2019). La forme principalement utilisée est le plasma frais congelé, mais plusieurs formes de plasma traité existent : le plasma frais, le plasma riche en plaquettes, le plasma congelé, le plasma de cryoprécipités, et le plasma de cryosurnageant (Yagi et Holowaychuk 2016). D'autres dérivés peuvent être utilisés en médecine humaine comme les solutions d'albumine, les concentrés de facteurs de coagulation ou les solutions d'immunoglobulines (United Kingdom Blood Services 2013).

ii. Indications

La transfusion de plasma en médecine humaine est indiquée en prévention d'actes invasifs ou le traitement d'hémorragies chez les patients souffrant de déficit en facteurs de coagulation sévère, secondaire à une hépatopathie, une CIVD ou une intoxication aux anticoagulants par exemple (Storch et al. 2019).

d. Les plaquettes

i. Généralités

Les concentrés plaquettaires sont obtenus de deux manières différentes : par mélange des produits plaquettaires de quatre donneurs ou par aphérèse chez un seul donneur. Cette dernière technique permet de limiter les risques de sensibilisation à l'exposition aux produits sanguins chez le receveur (United Kingdom Blood Services 2013). La concentration recherchée est de 30 à 50 000 plaquettes/µL. (Storch et al. 2019).

ii. Indications

L'utilisation des plaquettes est indiquée dans un contexte prophylactique en prévention de risque de saignement intense chez des patients atteints de thrombopénie sévère, de dysfonctionnement plaquettaire congénital ou acquis. Dans un contexte thérapeutique, elles sont indiquées dans le traitement des hémorragies sévères. (Storch et al. 2019)

e. Les granulocytes

i. Généralités

Les granulocytes sont également utilisés en médecine humaine. Le produit obtenu à partir de sang total est difficilement pur et contient des hématies et des lymphocytes, c'est pourquoi des traitements supplémentaires sont nécessaires. Une correspondance antigénique entre donneur et receveur est aussi requise.

ii. Indications

L'utilisation de ce produit est indiquée chez des patients atteints d'une infection bactérienne ou fongique non contrôlée, généralement dans un contexte d'immunodépression. Cependant aucune étude ne permet encore de démontrer les réels bénéfices associés à ce traitement (Storch et al. 2019).

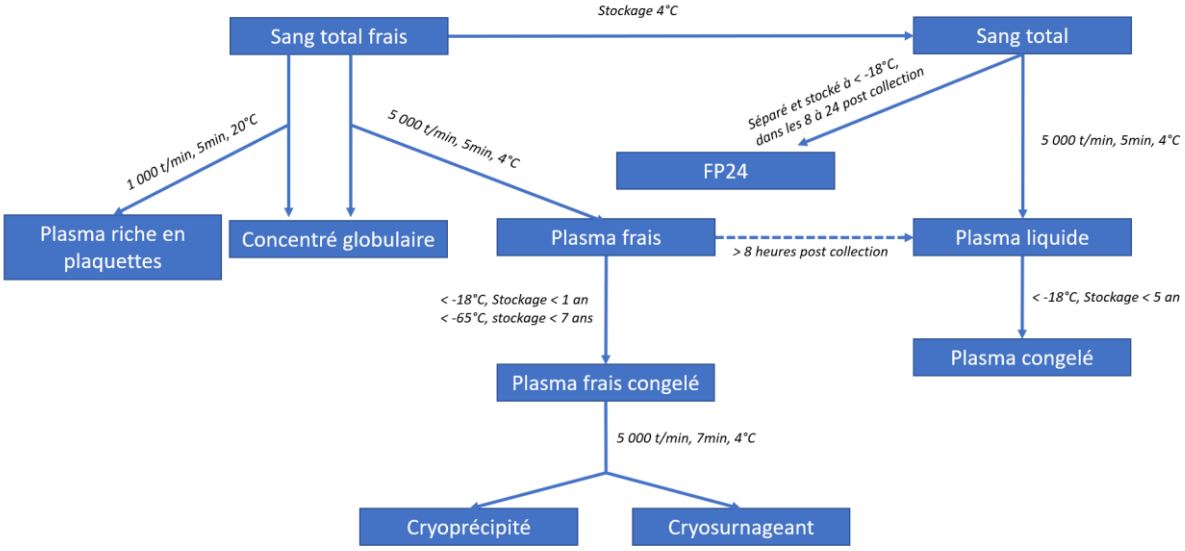


Figure 12 : Etapes de formation des différents produits du sang total (United Kingdom Blood Services 2013).

En résumé :

Le sang est un tissu liquidien dont les différents composants peuvent être isolés et utilisés afin de répondre à des affections variées. L'utilisation de sang total est privilégiée en médecine vétérinaire.

La composition du sang est très proche entre les *Hominoidea*, tant qualitativement que quantitativement.

B) Application de la transfusion sanguine aux hominoïdes non-humains

1) Choix de réalisation d'une transfusion

Initier la transfusion d'un produit sanguin n'est pas anodin et une erreur de prise de décision peut avoir de graves conséquences : médicales, financières ou d'utilisation excessive d'un produit rare (N. K. Shah 2019). L'indication à la réalisation de transfusion sanguine est essentiellement basée sur l'état clinique du patient et une évaluation de la capacité de transport de l'oxygène dans le sang.

Ainsi les principaux signes cliniques sont un état de fatigue et de dépression, une pâleur des muqueuses, une tachycardie, une tachypnée, un pouls filant, un hématocrite faible (Yagi et Holowaychuk 2016; McCullough 2021).

a. Prise de décision de la transfusion

i. Homme

L'amélioration de la capacité de transport du dioxygène vers les tissus est la première indication de transfusion. En plus d'une altération de l'état clinique, la transfusion de concentrés globulaires est indiquée lorsque la concentration en hémoglobine est inférieure au seuil de 7-8 g/dL. (Storch et al. 2019) (N. K. Shah 2019). Le seuil de concentration plaquettaire décisionnel pour une transfusion de plaquettes est fixé à 10 000 plaquettes/µL (Storch et al. 2019; N. K. Shah 2019). Enfin le plasma est utilisé entre autres dans la gestion de coagulopathies. Un ratio international normalisé des temps de coagulation, correspondant au temps de coagulation du patient sur le temps de coagulation de référence, est fixé à 1.6 – 1.7 et un dépassement de ce seuil peut motiver une transfusion (N. K. Shah 2019).

L'utilisation de technologie d'aide à la décision vise à optimiser l'utilisation des produits sanguins. Elle se base sur des données de paramètres biologiques du patient, des données de disponibilité des stocks, des données prédictives pré et post transfusionnelles (N. K. Shah 2019).

ii. Les hominoïdes non-humains

Peu d'articles s'intéressent à la transfusion chez les grands singes et les gibbons (Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017). La plupart des situations cliniques se rapportent à des cas d'anémie palliée par la transfusion de sang total. L'indication dépend d'abord des commémoratifs, de l'anamnèse et des observations cliniques, ces dernières souvent difficiles à réaliser. Le risque de prise en charge tardive et de décompensation d'un processus chronique est réel (Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017). Aucun arbre décisionnel précis n'est formulé chez ces espèces comme défini chez l'Homme.

Comme chez l'Homme, la décision de transfusion de sang total ou de concentré globulaire chez les hominoïdes non-humains dépend non seulement des paramètres cliniques, de la nature aiguë ou chronique de la maladie mais aussi de l'hématocrite ou du taux d'hémoglobine. Un hématocrite inférieur à 20% dans un contexte d'anémie aiguë et inférieur à 17% dans le cadre d'une anémie chronique (Yagi et Holowaychuk 2016) de même qu'un taux d'hémoglobine inférieur à 7g/dL ou 8 g/dL sont des indicateurs de transfusion (Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017).

b. L'anémie : principal contexte de transfusion

i. Définition

L'anémie se définit comme une diminution du taux d'hémoglobine dans le sang. Cette diminution s'opère par perte de sang, défaut d'érythropoïèse ou hémolyse et conduit à la diminution de la capacité de transport de l'oxygène dans le sang. Elle se manifeste cliniquement par une pâleur de la peau, en particulier autour de la bouche, une pâleur des muqueuses, de la léthargie et une tachypnée. Ces signes sont observés quelle que soit la cause (Yagi et Holowaychuk 2016).

Les anémies se distinguent selon leur origine périphérique ou centrale et leur évolution aiguë ou chronique. Ces dernières sont plus difficilement diagnostiquées en raison de mécanismes physiologiques compensatoires s'établissant face à la diminution du taux d'hémoglobine (Yagi et Holowaychuk 2016; McCullough 2021).

Les causes d'anémie sont multiples et leur identification facilite la mise en place d'un traitement optimal.

ii. Situations cliniques

Chez l'Homme, les chirurgies orthopédiques, les soins intensifs, les saignements gastro-intestinaux ou encore les chirurgies cardiaques font parties des principales situations nécessitant une transfusion d'hématies (Storch et al. 2019).

Parmi les douze cas de transfusions sanguines chez des grands singes, un cas de saignement intestinal d'origine parasitaire, deux cas d'anémie secondaire à une maladie chronique, deux cas secondaires à un processus infectieux aigu, un cas secondaire à une leucémie, un cas d'hypoalbuminémie secondaire à une césarienne et un cas secondaire à une insuffisance rénale et hépatique sont rapportés. Un cas d'anémie secondaire à une isoérythrolyse néonatale chez un orang-outan est suspecté (Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017). Le cas clinique de Debenham rappelle que l'étiologie d'une anémie aiguë n'est pas toujours diagnostiquée (Debenham et Atencia 2014).

Deux situations cliniques majeures sont abordées ci-après.

- <u>Les hémorragies massives</u>

Les hémorragies massives constituent des situations cliniques d'urgence : polytraumatisme, hémorragie obstétricale, saignements gastrointestinaux intenses. Des mécanismes de compensation initiés par l'organisme permettent de limiter les effets secondaires mais deviennent inefficaces au-delà de 30% de perte du volume total chez l'Homme adulte.

Cette situation peut conduire à la réalisation d'une transfusion massive qui se définit comme une transfusion utilisant 10 unités de produits sanguins en moins de 24 heures, une unité correspondant à une poche de 450 mL environ. L'utilisation de plaquettes, de plasma et de concentré globulaire pour un ratio 1 :1 :1 ou 1 :1 : 2, la précocité de la transfusion et un traitement à base d'acide tranexamique

dans les trois heures suivant la blessure permettent de significativement diminuer la mortalité (Meneses et al. 2020). Une utilisation empirique de ce protocole est conseillé chez les enfants, sans preuves expérimentales réelles (Karam et Tucci 2016).

Chez les grands singes, les altercations entre individus peuvent conduire à de graves lésions et des atteintes vasculaires. En plus de leur capacité à masquer des plaies et à bien les protéger, une sous-évaluation des anémies secondaires à des plaies est suspectée (Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017). Une étude de nécropsie menée en 2017 sur 245 chimpanzés (*Pan troglodytes*) issu d'un centre de recherche révèle que les hémorragies représentent 3.4% des découvertes d'autopsie, et sont significativement corrélées à la mortalité chez les individus de moins de 4 ans (Kumar et al. 2017).

- Incompatibilité materno-foetale

La placentation hémochoriale des primates assure une relation étroite entre la circulation sanguine maternelle et fœtale, autorisant une exposition in utero du fœtus a des anticorps potentiellement sensibilisés à son groupe sanguin à l'issue d'une précédente gestation (Gamble et al. 2011).

Les principaux anticorps impliqués et identifiés chez l'Homme sont les anti-RhD et anti-K du système Kell (McCullough 2021).

Seul un cas clinique de réaction d'allo-immunisation est suspecté chez un orang-outan de Sumatra (*Pongo abelii*) nouveau-né. Une érythroblastose fœtale induit une anémie hémolytique sévère, de l'ictère et une thrombocytopénie (Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017). Aucun autre cas n'est rapporté, que ce soit chez les gibbons ou les grands singes.

c. Contre-indications à la transfusion

L'anamnèse du receveur est essentielle car en plus de l'existence potentielle d'anticorps préexistants chez certaines espèces, une primo-sensibilisation peut survenir à la suite d'un traumatisme, d'une greffe, d'un avortement prématuré, ou d'une transfusion antérieure (Gamble et al. 2011). L'ensemble de ces situations peut conduire à une réaction transfusionnelle à la suite de la première transfusion. Aucune définition précise de contre-indications n'est rapportée chez ces espèces mais une application de celles énoncées en médecine humaine est légitime.

En résumé :

La décision d'initier une transfusion sanguine repose sur la clinique de l'individu tout en considérant les commémoratifs et l'anamnèse. De nombreuses valeurs seuils ont été définies en médecine humaine et sont potentiellement applicables aux autres *Hominoidea*.

L'anémie est la principale situation clinique pouvant nécessiter une transfusion, situation parfois difficile à identifier et probablement sous-évaluée chez des espèces captives. La caractérisation de l'anémie et l'identification de sa cause permettent d'adapter au mieux le traitement.

Les produits sanguins sont des médicaments rares et précieux dont les utilisations doivent être adéquates et certaines sont contre-indiquées.

2) Le choix du donneur

Le choix du donneur dépend du groupe sanguin, de l'absence de maladies concomitantes, ou encore de la compatibilité transfusionnelle afin de réduire le risque transfusionnel. La connaissance en amont de ces informations réduit le délai veine à veine, améliorant le pronostic du receveur (Yagi et Holowaychuk 2016) d'autant plus que l'animal nécessitant une transfusion est un animal très affaibli (Gamble et al. 2011).

Chez les Hominoïdea non-humains, l'absence d'animaux dédiés au don rend l'évaluation en amont de chaque donneur potentiel importante.

a. Eligibilité au don

Les mêmes principes de sélections s'appliquent à toutes les espèces : un individu adulte, en bon état de santé, une absence de traitement en cours et n'ayant jamais reçu de transfusion. Un donneur de masse corporelle importante est privilégié car le volume maximum prélevable est de 1% de la masse corporelle (Debenham et Atencia 2014).

Chez l'Homme, il est nécessaire d'avoir entre 17 et 65 ans et un poids minimum de 50 kg. La fréquence de don ne peut être inférieure à 4 mois et les femmes ne peuvent donner plus de trois fois leur sang dans une année en raison d'une plus grande sensibilité à la carence en fer. (Storch et al. 2019)

b. Le groupage sanguin

Les méthodes de groupages sanguins en médecine humaine se sont énormément diversifiées, s'améliorant dans leur précision et leur justesse. Il convient de distinguer les méthodes phénotypiques et les méthodes génotypiques.

Chez les hominoïdes-non humains, la connaissance du groupe sanguin est placée au second plan dans des situations critiques et la transfusion est réalisée sans connaissance des groupes sanguins bien que cette pratique ne soit pas conseillée selon les espèces (Yagi et Holowaychuk 2016). La prévalence écrasante de certains phénotypes observée chez certaines espèces d'hominoïdes participe à la limitation des risques transfusionnels.

c. La recherche de maladies transmissibles par le sang

La transfusion sanguine expose à des risques infectieux. La limitation de ces risques est assurée par une recherche systématique d'agents pathogènes ou d'anticorps dans les prélèvements et permettant d'écarter le produit sanguin ou le donneur.

Alors que différents agents pathogènes sont systématiquement recherchés dans le cadre du don du sang en médecine humaine (McCullough 2021), aucun protocole ne définit une liste exhaustive de maladies infectieuses à évaluer avant une transfusion sanguine chez les *Hominoïdea* non-humains et aucun article n'adresse cette question (Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017; Debenham et Atencia 2014). Des précisions sur ces risques transfusionnels infectieux et une identification des principales maladies transmises par le sang chez les hominoïdes sont abordées dans le chapitre dédié aux risques transfusionnels.

d. Le test de compatibilité : cross-matching test

i. Généralités

Le test de crossmatch est traditionnellement considéré comme l'étape décisive déterminant la compatibilité sanguine entre le donneur et le receveur. Il permet d'anticiper une réaction immune ou antigénique sans identifier la nature de l'antigène ou anticorps impliqué. Une incompatibilité se traduit par une réaction d'agglutination et/ou d'hémolyse liée à l'existence d'allo-immunoglobulines préexistantes ou acquises à la suite d'un processus de sensibilisation, par exemple secondairement à une transfusion ou une gestation.

Lors d'un cross match majeur, la compatibilité entre les hématies du donneur et le plasma du receveur est évaluée. Il est considéré comme le plus important des tests de compatibilité. Lors d'un cross match mineur, la compatibilité entre le plasma du donneur et les hématies du receveur est évaluée (Yagi et Holowaychuk 2016).

Au-delà d'anticiper d'éventuelles réactions transfusionnelles, une compatibilité idéale permet d'augmenter le temps de survie des hématies chez le receveur (Rowe 1994).

ii. Les techniques de cross match

- <u>Cross match par agglutination standard, sur lame ou en tube</u>

Elle nécessite une séparation du plasma et du culot globulaire pour le sang du donneur et celui du receveur. Trois tests sont réalisés : le cross match majeur, le cross match mineur et le témoin qui est un mélange entre le plasma du receveur et les globules rouges du receveur (Zaremba, Brooks, et Thomovsky 2019). Cette méthode est la plus simple et économique, applicable chez les grands singes et gibbons.

L'utilisation de colonne de gel de dextran-acrylamide permet un évaluation semi quantitative notée de 0 à 4+ avec un niveau de spécificité évalué à 96% dans l'étude de Villarno et Borton de 2016 chez les animaux de compagnie (Zaremba, Brooks, et Thomovsky 2019). Cette technique a prouvé sa fiabilité en médecine humaine, présentant une sensibilité entre 97 et 100% et une spécificité proche des 100%, avec des variations selon les études. Son intérêt se traduit par sa facilité d'utilisation, une possibilité de standardisation et sa nature opérateur-indépendant (Davidow et al. 2021b).

Cependant le niveau de concordance entre la technique sur tube et la technique sur gel semble limitée notamment en raison d'une meilleure évaluation des micro-agglutinations au microscope via la première méthode (Zaremba, Brooks, et Thomovsky 2019).

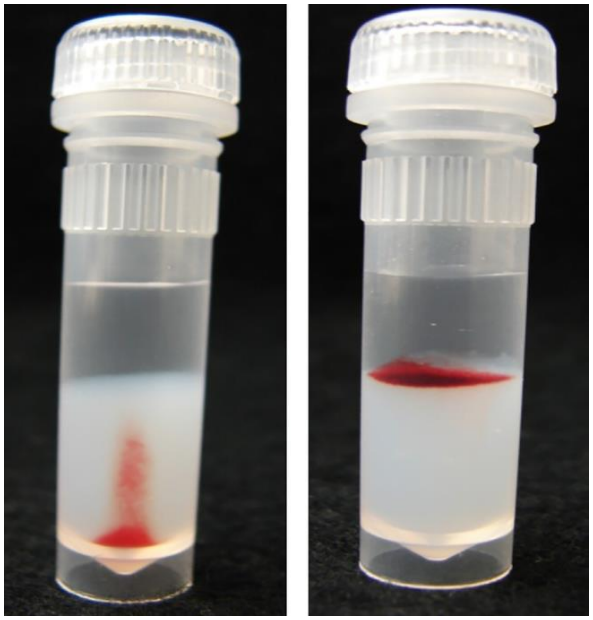


Figure 13 : Tests cross match sur colonne de gel (Zaremba, Brooks, et Thomovsky 2019)

- <u>D'autres méthodes existantes</u>

Les méthodes de cross match suivantes ne sont pas appliquées aux hominoïdes non-humains mais à l'Homme ou aux carnivores domestiques.

Alors que la méthode électronique est principalement utilisée chez l'Homme, l'incubation ou Indirect Alloaglutinines Test cross match est une technique permettant la détection de 99.9% des allo-anticorps atypiques et cliniquement significatifs. Aucun produit commercialisé ne permet l'application de cette méthode en médecine vétérinaire (Yagi et Holowaychuk 2016). Pour l'espèce canine, une méthode d'immunochromatographie autorise la détection des immunoglobulines G, M ou complément C3, eux-mêmes fixés aux hématies (Zaremba, Brooks, et Thomovsky 2019; Yagi et Holowaychuk 2016).

Figure 14 : Test crossmatch par immunochromatographie (Alvedia) (Yagi et Holowaychuk 2016)

iii. Les limites du cross match

Les techniques de cross match sur lame et sur tube ont présenté de nombreuses limites, des défauts de standardisation de méthode, ou encore une incapacité technique d'identifier un titre d'allo-anticorps inférieur à 1:32. Le développement de la colonne sur gel en médecine humaine dans les années 1980 a permis une nette amélioration et cette technique s'étend maintenant à la médecine vétérinaire (Yagi et Holowaychuk 2016).

Le cross match correspond à une réaction *in vitro* à un instant donné, réaction pouvant être différente *in vivo* à un autre instant. Une réaction transfusionnelle ou une diminution du temps de survie des hématies du donneur ne peuvent être écartées lors d'un cross match négatif, témoin d'une compatibilité sanguine (Zaremba, Brooks, et Thomovsky 2019).

En résumé :

Une fois la décision de transfusion établie, la sélection du donneur doit être rapide et adaptée afin de réduire le délai veine à veine tout en limitant le risque transfusionnel. La connaissance de groupes sanguins d'intérêt, de l'historique médical, ou encore de la compatibilité transfusionnelle entre donneur et receveur diminue le risque lié à la procédure. Les possibilités en milieu zoologique sont parfois limitées.

Bien que traduisant une réaction *in vitro*, le crossmatch est la procédure finale reflétant la compatibilité sanguine entre donneur et receveur. L'amélioration de cette procédure est permise par le développement de nouveaux supports de réactions et de nouvelles techniques.

3) Techniques de prélèvement de sang

a. Généralités

i. Identification du produit

Les informations inhérentes au donneur doivent être rassemblées. Le protocole appliqué en médecine zoologique est le même que celui retrouvé en clientèle canine ou en médecine humaine : sur chaque poche de prélèvement doit être renseigné l'espèce, l'âge, le sexe, le type de prélèvement, la date de prélèvement et le type d'anticoagulant utilisé. La date d'expiration du prélèvement doit être indiquée sur la poche (Yagi et Holowaychuk 2016).

En médecine humaine, l'identification par code-barre selon un code international permet un rassemblement de toutes les données inhérentes au produit sanguin, pouvant être gérées ensuite par des systèmes numériques (McCullough 2021).

ii. Site de prélèvement

Chez l'Homme, la veine est sélectionnée dans la fosse antécubitale. L'aiguille privilégiée est une 16 ou 17 G. La sélection de la veine permet d'améliorer la qualité du prélèvement ainsi que le confort du donneur. La ponction cutanée doit être réalisée sur un espace de peau exempt de lésions et le site de ponction doit être désinfecté avec une préparation en une étape à la chlorhexidine 70% (McCullough 2021).

Le prélèvement peut être réalisé via une veine céphalique ou une veine saphène chez les grands singes. La veine fémorale peut être utilisée chez les individus plus petits ou les gibbons en utilisant le triangle fémoral comme repère, comme représenté sue la figure 15. La taille de la veine conditionne la vitesse de prélèvement et le risque de formation de caillots. Ce dernier est limité par l'utilisation de matériel contenant des anticoagulants et le respect de la proportion entre le volume de sang prélevé et la quantité d'anticoagulant (Yagi et Holowaychuk 2016). Alors que la désinfection en une étape est recommandée en médecine humaine, une préparation en deux étapes est légitimement à recommander.

Figure 15 : Phlébotomie de la veine fémorale chez un gibbon à favoris blanc du Nord (Nomascus leucogenys) (source : Parc zoologique de Mulhouse)

iii. Volume sanguin

La collection de sang ne doit pas excéder 15% du volume sanguin total ni 10,5 mL/kg. Le volume sanguin prélevé évolue entre 405 et 550 mL. Chez l'Homme, le volume d'anticoagulants présent dans la poche doit correspondre à 14% du volume sanguin prélevé afin d'optimiser la conservation (Hardwick et Al-Riyami 2020). Le prélèvement est réalisé sur une durée d'une dizaine de minutes (McCullough 2021).

En médecine vétérinaire, le volume de sang prélevé ne doit pas excéder 10% à 15% du volume sanguin total de l'animal (Yagi et Holowaychuk 2016; Yurimoto et al. 2021; Debenham et Atencia 2014).

b. Les effets secondaires

Chez l'Homme, les effets secondaires minimes surviennent dans 4% des cas et une réaction sévère intervient dans 0.0005% d'après une étude menée par Popovsky. Les réactions sont divisées entre une atteinte vasovagale, hypovolémique ou du site de ponction. Le stress est une source importante de complication secondaire au don (McCullough 2021).

Aucun effet secondaire suite au prélèvement n'est rapporté dans les cas cliniques de transfusion chez les grands singes (Debenham et Atencia 2014; Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017). Les effets secondaires

attendus en médecine vétérinaire sont d'une part, liés à la collection et d'autre part liés à la sédation voire l'anesthésie nécessaire à la collection (Yagi et Holowaychuk 2016).

c. Les particularités du prélèvement chez les hominoïdes non-humains

i. L'anesthésie

- <u>Protocole anesthésique</u>

La réalisation d'une anesthésie est nécessaire au prélèvement sanguin comme à la réalisation de la transfusion pour toutes les espèces d'hominoïdes non-humains. La bonne gestion de la sédation et de l'anesthésie des animaux contribuent à assurer d'une part la sécurité des intervenants et d'autre part à limiter le taux de lactate et de cortisol dans le prélèvement qui ont un effet délétère sur les tissus du receveur et la conservation du produit sanguin (Yagi et Holowaychuk 2016). Des protocoles anesthésiques intéressants par leur possibilité antagonisassion complète sont réalisés chez d'autres espèces de primates (Yurimoto et al. 2021).

Tableau VI : Protocoles anesthésiques chez les primates, un chimpanzé (Pan troglodytes)**, des ouistitis à pinceaux (Callithrix jacchus)****

Protocole anesthésique	**Référence**
*midazolam 0,25-0,5 mg/kg et kétamine de 10-15 mg/kg, intramusculaire**	(Yagi et Holowaychuk 2016)
*médétomidine 0,06 mg/kg et kétamine 8,1 mg/kg intramusculaires***	*(Debenham et Atencia 2014)*
*médétomidine 40ug/kg, butorphanol 0.5 mg/kg et midazolam 0.4 mg/kg****	(Yurimoto et al. 2021)

- <u>La rémanence des molécules anesthésiques dans les produits sanguins</u>

Le prélèvement sanguin se déroulant lors d'une anesthésie, la présence de molécules actives dans le prélèvement de sang est à considérer. Les données sur les temps de demi-vie des molécules anesthésiques chez les grands singes et les gibbons sont limitées. Les temps de demi-vie du fentanyl chez les chimpanzés, gorilles et orangs-outans sont estimés, avec beaucoup de réserve, à 43 minutes, 40 minutes et 90 minutes respectivement. Ces valeurs sont bien moins importantes que celles observées chez l'Homme et le macaque rhésus estimées à 7,7 heures et 3,2 heures respectivement (Hunter et al. 2004).

Dans ce contexte, la précision du type de molécules anesthésiques et la qualité de l'anesthésie permettent d'anticiper d'éventuelles conséquences chez le receveur. L'utilisation de molécules réversibles est à privilégier. (Yagi et Holowaychuk 2016).

ii. Impact et gestion du stress chez l'individu donneur

Le cortisol et l'adrénaline se fixent à la membrane des hématies et induisent une augmentation de la rigidité membranaire empêchant une bonne circulation dans les capillaires. D'autres part, les modifications membranaires perturbent le fonctionnement des pompes Na+/K+ ATP dépendantes, altérant la survie des hématies (Mokrushnikov, Panin, et Zaitsev 2015). La minimisation du stress chez l'animal donneur améliore la qualité de conservation du sang et la capacité des hématies à assurer le transport du dioxygène et sa libération dans les tissus.

L'étude de 2004 menée par Hunter s'intéresse à la sédation par voie transmucosale du fentanyl. Un effet sédatif associé à une réduction du stress est obtenu avec une concentration de 15µg/kg chez les gorilles et les orangs-outans. Un moins bon effet est observé chez les chimpanzés chez qui l'entrainement médical semble plus difficile (Hunter et al. 2004).

En résumé :

La réalisation du prélèvement implique son identification immédiate et précise, rassemblant un ensemble d'informations identiques à toutes les espèces : l'espèce, l'âge, le sexe, le type de prélèvement, la date de prélèvement et d'expiration, et le type d'anticoagulant utilisé.

Le site de prélèvement est variable mais doit assurer le meilleur débit possible tout en limitant les altérations des composés sanguins et la formation de caillot. La fosse antécubitale est souvent privilégiée. Le volume sanguin prélevé ne doit pas excéder 10 à 15% du volume total.

Peu d'effets secondaires sont rapportés lors d'un prélèvement et présentent une gravité faible, chez l'Homme comme les *Hominoidea* non-humains, bien que le risque soit majoré chez ces derniers qui nécessitent une sédation voire une anesthésie.

Le stress généré par cette procédure chez les *Hominoidea* non-humains peut induire des altérations du produits sanguins. D'autre part la demi-vie des molécules anesthésiques est peu rapportée et l'utilisation de molécules réversibles est conseillée.

4) La conservation des produits sanguins

La conservation de produits sanguins permet de disposer rapidement d'un matériel organique d'origine et composition connue. Cependant de nombreuses altérations surviennent lors de la conservation et varient selon le type de produits. Elle nécessite également des dispositifs techniques et de gestion adaptés à chaque produit sanguin.

a. Evaluation de la conservation

L'évaluation de la qualité de conservation est permise par une surveillance du taux d'adénosine triphosphate (ATP), du taux de 2,3 diphosphoglycérate (2,3 DPG) et les taux de potassium et sodium. L'ATP et le 2,3DPG diminuent, et une diminution de gradient de concentration transmembranaire du potassium et du sodium se met en place (Rowe 1994; McCullough 2021) ce qui conduit à une mort cellulaire.

b. Les produits sanguins

i. Le sang total

La durée de conservation peut s'étendre entre 21 et 35 jours à une température de 1 à 6°C, des variations étant observables selon le type d'anticoagulant utilisé. Une poche de sang total est susceptible d'être utilisée si la température n'a pas excédé 10°C (McCullough 2021). Lors du stockage, il est observé une augmentation de concentration en acide lactique associée à une réduction du pH, le relargage de médiateurs de l'inflammation ou encore une augmentation de la rigidité de la paroi des hématies qui altère le relargage du dioxygène dans les tissus (McCullough 2021; Storch et al. 2019).

En médecine humaine, le sang total frais peut être conservé 24h à une température de 20°C environ (Weymouth et al. 2019).

ii. Le concentré globulaire

Chez l'Homme, la conservation du concentré globulaire entre 1 et 10°C peut être réalisée sur 21 à 42 jours (Storch et al. 2019). En médecine vétérinaire, le concentré de chien peut être conservé jusqu'à 42 jours à une température entre 1 et 6°C. Alors qu'aucune altération majeure ne survient jusqu'à 21 jours, celles-ci semblent plus marquées à partir de 31 jours (Yagi et Holowaychuk 2016).

Bien que les altérations biologiques soient nombreuses lors des processus de conservation, aucune différence en termes de bénéfice clinique n'a pas été mise en évidence entre l'utilisation de concentrés globulaires conservés depuis moins de 10 jours et ceux stockés depuis une plus longue période (McCullough 2021; Storch et al. 2019).

iii. Les plaquettes

Les plaquettes ont besoin d'une conservation à température ambiante entre 20 et 24°C, sur une durée de 5 à 7 jours et doivent être soumises à une agitation permanente. Le risque de développement bactérien explique cette courte durée de conservation. Bien que la conservation à 4°C induise une diminution de la durée de vie chez le receveur, un moins bon rendement et une altération de leur forme, une meilleure activité hémostatique est constatée (Storch et al. 2019).

Chez nos animaux de compagnie, les concentrés plaquettaires doivent nécessairement être conservés à température ambiante de 22°C sous agitation permanente et sur une durée réduite de 5 jours. Elle semble la méthode de conservation optimale avec 80% d'efficacité transfusionnelle chez les chiens et une demi-vie de 3,8 jours. Les plaquettes cryoconservées à des températures inférieures à -20°C peuvent être utilisées après 6 mois, mais perdent en efficacité transfusionnelle (49%) (Yagi et Holowaychuk 2016).

iv. Le plasma

Le plasma est congelé rapidement après le prélèvement afin de conserver l'activité des facteurs de coagulation. Le plasma frais congelé est conservé à une température inférieure ou égale à -25°C sur une période de 36 mois (United Kingdom Blood Services 2013). En médecine vétérinaire, le plasma doit être congelé dans les 6 à 8 heures après collection à une température inférieure ou égale à -18°C pendant un an sans perte de fonction hémostatique (Yagi et Holowaychuk 2016).

Une fois décongelé, sa durée de vie est d'environ 5 jours à une température entre 1 et 6°C (Storch et al. 2019) et une journée à température ambiante (McCullough 2021).

c. Les banques de sang

i. Les banques de sang en médecine humaine

Les banques de sang en médecine humaine assurent non seulement le stockage mais également l'ensemble des tests de compatibilité entre donneur et receveur (Storch et al. 2019; McCullough 2021).

Les capacités de conservation des banques du sang ont été progressivement améliorées grâce à la réfrigération des produits sanguins, l'amélioration de la composition des poches et des solutions anticoagulantes, le tout associé à surveillance de la qualité du sang et de la santé des donneurs.

ii. Les banque de sang médecine vétérinaire

Deux principaux types de banques de sang existent en médecine vétérinaire.

Les banques commerciales assurent le prélèvement de sang chez des animaux donneurs internes et leur distribution. Des conseils sur l'utilisation du produit sanguin peuvent être prodigués (Yagi et Holowaychuk 2016). Aux Etats-Unis, au Canada et en Australie, 22% des centres interrogés utilisent du sang provenant de banques commerciales pour les transfusions de chats. (Jagodich et Holowaychuk 2016). Aucune banque de sang commerciale n'existe en France.

Une clinique peut constituer une banque de sang interne. Les principales sources de sang proviennent des animaux des employés de la structure, des animaux dédiés aux dons et entretenus par la clinique ou des animaux de propriétaires. Dans tous les cas, une évaluation des coûts associés à la mise en place d'une banque de sang doit être considérée. Pour exemple, le coût associé à un don pour un chien entrant dans un programme de donneurs au Etats-Unis est de 1247$ la première année (Yagi et Holowaychuk 2016).

La constitution d'une banque de sang n'est pas adaptée aux institutions zoologiques. Une étude rétrospective auprès de 26 vétérinaires de parcs zoologique en France et au Luxembourg menée dans le projet de thèse du Docteur Thomas Charpentier révèle que la moitié n'a jamais utilisé de transfusion sanguine (Charpentier 2019). Même si ce chiffre doit prendre en considération le risque de biais de sélection et l'existence d'une différence d'ancienneté et d'expérience parmi les participants, elle montre que l'acte est peu réalisé.

En résumé :

De bonnes conditions de conservation limitent l'altération des produits sanguins et conditionnent la durée de stockage. Une durée et une température sont définies pour chaque produit. Aucun de ces paramètres ne sont définis pour les espèces d'hominoïdes non-humains mais l'extrapolation de la médecine humaine et des animaux de compagnie semble possible.

Des traitements supplémentaires sont applicables telle la déleucocytation. Bien que l'intérêt de cette dernière soit encore peu établi en médecine vétérinaire, une diminution de certains risques transfusionnels est observée en médecine humaine.

Essentielles en médecine humaine et se développant en médecine des animaux de compagnie, les banques de sang n'ont pas d'application en milieu zoologique.

5) La transfusion du produit sanguin

a. Déroulé de la procédure

Chez l'Homme, l'administration est réalisée par voie veineuse dans la fosse antécubitale et en privilégiant un cathéter de gros diamètre (18-20G). Un filtre de 170 µm est généralement utilisé et remplacé après 4 unités de sang transfusées ou si une unité dure plus de 4 heures.

Le produit sanguin est conservé entre 1 et 6°C mais le réchauffement n'est indispensable que lors de transfusions massives au cours desquelles le risque d'hypothermie est majoré. Le réchauffement peut atteindre 43°C sans induire d'hémolyse mais ne doit pas dépasser 46°C pour les hématies humaines (McCullough 2021).

Seules les solutions de chlorure de sodium 0.9% et le Plasmalyte 148 sont autorisés dans les procédures de mélange avec des produits sanguins.

Chez les grands singes et les gibbons, le choix du site de phlébotomie et la taille du cathéter reposent sur les mêmes principes que ceux définis en médecine humaine. Une transfusion via l'espace intraosseux du tibia est rapportée chez un gorille des plaines de l'ouest (*Gorilla gorilla gorilla*) (Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017). Une anesthésie du receveur ainsi qu'une préparation du site de phlébotomie par tonte, nettoyage et désinfection sont nécessaires avant l'initiation de l'acte.

Figure 16 : Transfusion sanguine chez un gorille des plaines de l'Ouest (Gorilla gorilla gorilla) (source : Dr. Thierry PETIT)

b. Débit de perfusion et volume

En médecine humaine, la transfusion doit être réalisée dans les 4 heures afin de prévenir la croissance de bactéries dans les produits sanguins (Yagi et Holowaychuk 2016). Le débit initial est de 1 ou 2 mL/min pendant 15 minutes afin d'évaluer l'apparition de réactions transfusionnelles aiguës. Le débit peut ensuite être élevé à 3mL/min pour le sang total et le concentré globulaire, 7 à 10 mL/min pour le plasma et les plaquettes (McCullough 2021).

Pour la même raison, une unité de sang doit être transfusée dans les 4 heures chez les hominoïdes non-humains (Debenham et Atencia 2014). Le débit est initialement fixé entre 2,5 -5mL/kg/h pendant les 15 à 30 premières minutes. Après une évaluation clinique et l'absence de signes de réaction transfusionnelle, une élévation du débit de transfusion à 8mL/kg/h est indiquée, avec un débit maximal de 20mL/kg/h (Yagi et Holowaychuk 2016).

Une augmentation du débit n'induit pas une augmentation de l'hémolyse (Pardo et al. 2020) mais cette dernière est conditionnée par le système de perfusion employé. La perfusion sanguine par gravité limite au maximum l'hémolyse lors de la transfusion et son utilisation est recommandée en médecine des animaux de compagnie (Davidow et al. 2021b)

En résumé :

Le protocole est standardisé et les paramètres de transfusion sont très proches entre les hominoïdes.

L'hémolyse est l'une des altérations majeures survenant lors de la transfusion. Sa réduction est dépendante de la qualité du produit sanguin, du choix du cathéter mais aussi du type de perfuseur. Le débit de perfusion ne semble pas être un facteur favorisant.

C) Les risques transfusionnels

Les réactions transfusionnelles sont classiquement séparées entre réaction aiguë et réaction retardée, immunologique ou non immunologique. Elles sont également distinguées selon leur degré de sévérité. Un comité de vétérinaires spécialistes réuni en 2018 s'intéresse aux réactions transfusionnelles affectant les petits animaux de compagnie en se basant sur des articles de médecine humaine et vétérinaire. Le premier constat est que moins de 10% des réactions transfusionnelles sont rapportées en médecine humaine (Davidow et al. 2021a).

L'occurrence des réactions transfusionnelles en institution zoologique est d'autant plus faible. Un manque d'information majeur existe et une synthèse à partir des données observées chez l'Homme et les animaux de compagnie semble cohérente. Certains risques pourront être supposés comme plus importants en raison de maladies fréquemment observées chez les primates telles les cardiopathies en particulier (Murphy et Danforth 2019).

Les risques transfusionnels présentés ci-dessous existent quel que soit le produit sanguin utilisé. Des variations dans les prévalences des affections sont cependant observées (Storch et al. 2019).

1) Monitoring lors de la transfusion

L'identification précoce de réactions transfusionnelles aiguës ou retardées permet une meilleure prise en charge et diminue les risques de complications liées à ces réactions. La réalisation d'un monitoring lors de la transfusion et après l'acte de transfusion est donc nécessaire. Cependant aucune standardisation de cette procédure n'est définie en médecine vétérinaire (Davidow et al. 2021b).

a. Appareil respiratoire

i. Signes respiratoires

La surveillance du système respiratoire repose sur l'identification de tachypnée, d'augmentation des efforts respiratoires ou encore d'une cyanose des muqueuses. Un oxymètre de pouls permet une surveillance de la saturation en dioxygène du sang (Odunayo et al. 2021). D'autres signes respiratoires tels une toux ou des atteintes vasculaires comme une dilatation des veines jugulaires peuvent évoquer une atteinte respiratoire (McCullough 2021).

ii. Valeurs de références

Chez les chimpanzés, la fréquence respiratoire est évaluée autour de 25 mouvements par minute (mpm) lors de procédures anesthésiques (Burrows, Liptovszky, et Self 2021). Elle est en moyenne entre 18 et 36 mpm chez les gorilles de montagnes (*Gorilla beringei beringei*) sous anesthésie (Jaffe et al. 2020). Lors d'une anesthésie médétomidine-zolozepam-tilétamine, la fréquence respiratoire moyenne d'un orang-outan est comprise en moyenne entre 38 et 48 mpm et celle des gibbons de Bornéo (*Hylobates muelleri*) entre 20 et 56 mpm (Fahlman, Bosi, et Nyman 2006).

Tableau VII : Valeurs moyennes de référence de la fréquence respiratoire chez les Hominoidea non-humains sous anesthésie

Genre	Fréquence respiratoire (mouvements/minute)	Source
Pan sp.	25	(Burrows, Liptovszky, et Self 2021)
Gorilla sp.	18-36	(Jaffe et al. 2020)
Pongo sp.	38-48	(Fahlman, Bosi, et Nyman 2006).
Hylobates sp.	20-56	

b. Appareil cardiovasculaire

i. Signes cardiovasculaires

Etroitement lié au système respiratoire, la surveillance du système cardiovasculaire nécessite l'évaluation de la fréquence cardiaque, l'auscultation cardiaque, la mesure de la pression artérielle et l'évaluation de l'aspect des muqueuses. Toute tachycardie, bruit cardiaque ou hypotension d'apparition aiguë peuvent indiquer une réaction transfusionnelle (Odunayo et al. 2021; Davidow et al. 2021b). Une surveillance de la conduction électrique cardiaque est également recommandée grâce à un électrocardiogramme (Davidow et al. 2021b).

ii. Valeurs de référence

Chez les chimpanzés, les pressions artérielles systoliques et diastoliques sont évaluées entre 126 et 147 mmHg et entre 63 et 84 mmHg respectivement. Une hypertension artérielle est statuée pour une pression artérielle systolique supérieure à 154 mmHg et une pression artérielle diastolique supérieure à 89 mmHg (Atencia et al. 2017).

La fréquence cardiaque chez les chimpanzés anesthésiés est évaluée entre 60 et 92 battements par minute (bpm) en fonction du protocole anesthésique et de l'individu (Atencia et al. 2017). La fréquence cardiaque est estimée entre 74 et 83 bpm chez un gorille des plaines de l'ouest adulte vigile (*Gorilla gorilla gorilla*) (Brown et Finnegan 2007) et entre 54.4 et 86.4 bpm chez un gorille de montagne sous anesthésie (Jaffe et al. 2020). Chez l'orang-outan, elle est évaluée en moyenne entre 84 et 90 bpm lors d'une anesthésie medetomidine-zolozepam-tilétamine (Fahlman, Bosi, et Nyman 2006), et entre 76 et 118 bpm en examen vigile (Chetboul et al. 2022). La fréquence cardiaque des gibbons de Bornéo (*Hylobates muelleri*) est évaluée entre 68 et 160 bpm sous anesthésie (Fahlman, Bosi, et Nyman 2006).

Tableau VIII : Valeurs moyennes de référence de la fréquence cardiaque chez les Hominoidea non-humains sous anesthésie

Genre	Fréquence cardiaque (battements/minute)	Source
Pan sp.	60-92	(Atencia et al. 2017)
Gorilla sp.	54-86	(Jaffe et al. 2020)
Pongo sp.	84-90	(Fahlman, Bosi, et Nyman 2006)
Hylobates sp.	68-160	

c. Température

La fièvre est le plus fréquent des signes de réaction transfusionnelle observés chez l'Homme et les animaux de compagnie. Elle peut être secondaire à une réaction transfusionnelle fébrile non-immunitaire peu grave mais aussi à une réaction hémolytique sévère ou un sepsis (Odunayo et al. 2021).

La température rectale des grands singes est évaluée autour de 37°C (Fahlman, Bosi, et Nyman 2006; Fowler et Miller 2014; Jaffe et al. 2020). La température temporale mesurée chez un gorille adulte vigile est évaluée à 34,8 et 36,2°C (Brown et Finnegan 2007).

Tableau IX : Valeurs moyennes de référence de la température centrale des Hominoidea non-humains sous anesthésie

Genre	Température centrale (°C)	Source
Pan sp.	36,9	(Fowler et Miller 2014)
Gorilla sp.	37,3	
Pongo sp.	36,7	

d. Signes gastrointestinaux

Le vomissement lors de transfusion est un phénomène couramment observé en médecine humaine et vétérinaire. Il est toujours délicat d'associer le vomissement à une réaction transfusionnelle plutôt qu'à une maladie sous-jacente (Odunayo et al. 2021).

D'autres signes digestifs peuvent être rapportés comme des saignements digestifs lors d'une transfusion de 1.750 mL de sang total chez un gorille des plaines de l'Ouest (*Gorilla gorilla gorilla*) présentant une anémie chronique (Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017).

e. Réactions cutanées

Les réactions cutanées peuvent survenir notamment dans le cadre de réactions allergiques ou choc anaphylactique. Elles se traduisent par de l'urticaire, de l'angioœdème ou du prurit (Davidow et al. 2021a).

En résumé :

La prise en charge précoce de réactions transfusionnelles nécessite une surveillance clinique adaptée. Celle-ci repose sur l'évaluation des grandes fonctions associée à la mesure de la température centrale.

Une évaluation correcte implique la connaissance des valeurs de référence et l'utilisation d'appareils de monitoring, tels l'oxymètre de pouls et l'électrocardiogramme, permettent de l'améliorer.

2) Monitoring et qualité de transfusion

a. Fréquence de monitoring

En médecine humaine, une évaluation clinique est assurée au cours des quinze premières minutes, puis toutes les demi-heures jusqu'à l'issue de la transfusion puis une heure après la fin de la procédure (McCullough 2021).

Chez les petits animaux de compagnie, une évaluation clinique est indiquée avant le début de la transfusion, constituant une référence clinique, puis à 5, 15 et 30 minutes de transfusion. Un espacement des examens cliniques toutes les heures après la première heure et une surveillance permanente de l'animal est conseillée. Une réaction transfusionnelle aiguë peut survenir jusqu'à 24 heures post transfusion. Des examens cliniques 5 minutes, une heure et 24 heures après la transfusion sont donc recommandés (Davidow et al. 2021b; Yagi et Holowaychuk 2016).

Les principales réactions transfusionnelles, les points de surveillance et les traitements associés sont abordés dans le chapitre suivant.

b. Qualité de la transfusion

L'amélioration de l'état général, la diminution de la léthargie, de la pâleur des muqueuses, et l'inactivité sont des indicateurs qualitatifs de l'efficacité de la transfusion. Une évaluation de l'hématocrite est recommandée. Comme en médecine humaine, il est démontré chez le chien qu'aucune différence significative n'existe entre l'hématocrite d'un prélèvement réalisé à l'issue de la transfusion et celui d'un prélèvement sanguin obtenu quatre heures post transfusion (Davidow et al. 2021b).

En comparaison avec les données connues chez les chiens et les chats, le sang total augmente l'hématocrite de 1% pour chaque 3mL/kg transfusé alors chaque 1mL/kg de culot globulaire permet la même augmentation d'hématocrite (Yagi et Holowaychuk 2016). Une numération formule sanguine 48-72h après la transfusion permet d'évaluer la survie des hématies transfusées (Yagi et Holowaychuk 2016). Il est raisonnable d'appliquer ces principes dans le cadre de transfusion chez les grands singes et les gibbons.

En résumé :

Un monitoring étroit adapté aux situations cliniques permet de détecter de manière précoce une réaction transfusionnelle.

L'amélioration de la clinique et de l'hématocrite reflètent l'efficacité de la transfusion.

3) Les différentes réactions transfusionnelles

Les études portées sur les réactions transfusionnelles en médecine vétérinaire sont encore peu nombreuses et beaucoup de complications définies en médecine humaine sont peu décrites bien qu'occasionnellement observées en médecine des carnivores domestiques (Davidow et al. 2021a) et aucune étude ne présente de réaction transfusionnelle observée chez les hominoïdes non-humains. Un biais d'observation majeur existe cependant.

a. La réaction transfusionnelle fébrile non-hémolytique

La réaction transfusionnelle fébrile non-hémolytique est une réaction aiguë immunologique ou non, associée à une augmentation de 1 °C de la température corporelle par rapport à la température initiale de transfusion et une hyperthermie, soit supérieur à 38°C chez l'Homme et 39°C chez les carnivores domestiques et ce jusqu'à quatre heures après la transfusion. C'est une réaction transfusionnelle peu grave reposant sur un diagnostic d'exclusion. La prévalence en médecine vétérinaire est très variable, évoluant entre 1,3% et 24,2% chez le chiens selon les études (Davidow et al. 2021a) et entre 0,17% et 1% chez l'Homme selon les études. En médecine humaine, des facteurs favorisants comme l'utilisation de sang total sans traitement de leukoréduction ou l'utilisation de plaquettes sont identifiés (Davidow et al. 2021a; McCullough 2021).

Aucun cas de réaction transfusionnelle fébrile non-hémolytique n'est rapporté chez les hominoïdes non-humains (Debenham et Atencia 2014; Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017). Il est évident que le suivi de température 4 à 8 heures après transfusion est difficile à envisager chez des espèces de grands singes ou de gibbons.

b. Les atteintes cardiorespiratoires (TACO, TRALI)

Les complications respiratoires sont les atteintes associées au plus grand risque de mortalité chez l'Homme.

i. Transfusion Associated Circulatory Overload ou TACO

- Définition

La surcharge volumique transfusionnelle, « transfusion associated circulatory overload » ou TACO est une réaction non immunitaire aiguë survenant dans les 6 heures de transfusion, secondaire à une augmentation brutale de la pression hydrostatique et à l'origine d'un œdème pulmonaire aigu d'origine cardiogénique. La prévalence de cette complication est évaluée entre 1 et 8% chez l'Homme, 4,7% chez le chien et 3% chez le chat (Davidow et al. 2021a). Aujourd'hui, il s'agit de la première cause de mortalité secondaire à une réaction transfusionnelle en médecine humaine (McCullough 2021).

En médecine humaine, les facteurs de risques sont encore peu compris et ceux identifiés sont une transfusion de grand volume et à grand débit, les anémies chroniques, des maladies cardiaques, respiratoires ou rénales concomitantes (Davidow et al. 2021a). En médecine vétérinaire, une étude de 2013 menée par Alam montre que les jeunes individus, en particulier les nouveau-nés, sont des patients prédisposés (Yagi et Holowaychuk 2016).

Un cas d'arrêt respiratoire suivi d'un décès est rapporté chez orang-outan femelle de 31 ans présentant une anémie associée à une insuffisance rénale aiguë et une insuffisance hépatique (Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017). Aucun diagnostic n'est établi mais une TACO peut être intégrée dans le diagnostic différentiel de la mort subite dans un contexte per transfusionnel.

- Prise en charge

Aucun signe pathognomonique n'existe et le diagnostic différentiel comprend le choc anaphylactique et les lésions aiguës du poumon liées à la transfusion (TRALI). Une dyspnée, une orthopnée, de la toux ou des râles à l'auscultation pulmonaire sont des signes cliniques associés (Davidow et al. 2021a). En médecine humaine, l'observation d'au moins trois des signes suivants dans les douze heures de transfusion est indicateur d'une TACO :

- Altération de la respiration ;
- Mise en évidence d'un œdème pulmonaire ;
- Modification cardiaque idiopathique ;
- Surcharge volémique ;
- Augmentation de biomarqueurs (McCullough 2021).

Cette dernière permet de distinguer les TACO des TRALI en médecine humaine, et un manque d'étude persiste sur ce sujet en médecine vétérinaire.

L'apparition de ces signes respiratoires nécessite l'arrêt de la transfusion, une oxygénothérapie et une surveillance de la saturation en oxygène. La réalisation d'une T-FAST semble le meilleur examen complémentaire d'urgence afin d'évaluer la présence de lignes B et le rapport auricule gauche sur aorte (Odunayo et al. 2021). Bien qu'aucun protocole de T-FAST ne soit défini chez les grands singes et que l'échocardiographie soit un examen difficile à réaliser, le rapport auricule gauche sur aorte de 1,24 a été déterminé chez des orangs-outans sains (Chetboul et al. 2022).

En médecine humaine, la prévention chez les personnes à risque de TACO est une réduction du débit de transfusion et l'utilisation pré-transfusionnelle de diurétique (McCullough 2021). L'utilisation d'une dose thérapeutique de furosémide à 1-2 mg/kg par voie intraveineuse est conseillée chez les chiens et les chats (Odunayo et al. 2021).

- Cardiopathies chez les grands singes

Les maladies cardiovasculaires rencontrées chez les grands singes en captivité sont nombreuses et comprennent les fibroses du myocarde, l'athérosclérose, l'artériosclérose, les maladies valvulaires dégénératives ou encore les insuffisances cardiaques congestives (Murphy et Danforth 2019). La mortalité associée à ces cardiopathies est évaluée à 20% chez les orangs-outans (*Pongo sp.*), 38% chez les chimpanzés (*Pan troglodytes*), 41 % chez les gorilles (*Gorilla sp.*) et 45% chez les bonobos (*Pan paniscus*) (Chetboul et al. 2022).

La prévalence de ces maladies cardiaques est plus importante chez les individus âgés et les mâles (Murphy et Danforth 2019) mais leur diagnostic est un exercice difficile (Chetboul et al. 2022). De grandes précautions lors de transfusion sanguine semblent donc à prendre afin d'anticiper le risque transfusionnel lié aux maladies cardiaques. Pour ces raisons, une échocardiographie de contrôle est conseillée tous les 2 à 3 ans chez les grands singes adultes par le Great Ape Heart Project (GAHP) basé au zoo d'Atlanta en Géorgie, Etats-Unis.

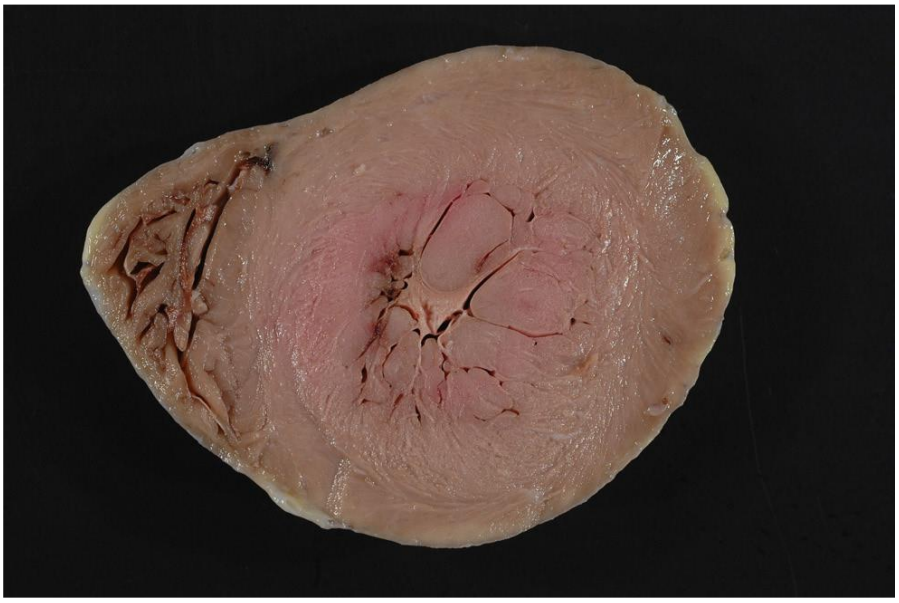


Figure 17 : Cardiomégalie et hypertrophie concentrique du ventricule gauche chez un chimpanzé commun (Pan troglodytes)(Terio, Mcaloose, et St. Leger 2018)

ii. Transfusion Related Acute Lung Injury ou TRALI

A la différence de la TACO, la TRALI est une réaction transfusionnelle aiguë immunologique d'hypersensibilité de type III et responsable d'un œdème pulmonaire non cardiogénique dans les six heures de transfusion (Davidow et al. 2021a).

Aucun cas de TRALI n'a été diagnostiqué chez les hominoïdes non-humains. La prévalence est mal déterminée que ce soit chez l'Homme ou les carnivores domestiques (McCullough 2021 ; Davidow et al. 2021a). Un des facteurs favorisants est l'utilisation de plasma et de plaquettes comme produits transfusionnels (Davidow et al. 2021a; McCullough 2021) et une sensibilisation antigénique survenant lors de transfusions multiples ou plusieurs gestations chez la femme (McCullough 2021; Yagi et Holowaychuk 2016; Davidow et al. 2021a). Les signes cliniques apparaissent en moyenne dans les deux heures avec des signes respiratoires et cardiovasculaires (Davidow et al. 2021a).

c. Les réactions allergiques

Une réaction allergique est définie comme une réaction immunitaire d'hypersensibilité de type I contre un élément présent dans le produit transfusé (Davidow et al. 2021a). Ces produits peuvent être des immunoglobulines A, des facteurs du complément C4, une haptoglobine ou d'autres protéines plasmatiques (McCullough 2021). L'intensité de la réaction est variable, de la réaction allergique auto-limitante au choc anaphylactique.

Aucune publication ne rapporte de réactions allergiques ou de chocs anaphylactiques secondaires à une transfusion chez des grands singes ou des gibbons. Un seul cas présente la prise en charge d'un choc anaphylactique chez un jeune gorille des plaines de l'Ouest sans pouvoir clairement identifier la cause de la réaction (allergie alimentaire, iatrogénique, piqûre d'insectes). Les signes cliniques décrits sont de la toux, un œdème de l'oropharynx, de la langue et d'une paupière, du jetage nasal, une pâleur des muqueuses et des arythmies cardiaques (Hayman, King, et Cameron 2010).

Figure 18 : Signes de choc anaphylactique chez un gorille des plaines de l'Ouest (Hayman, King, et Cameron 2010)

d. Les réactions hémolytiques

Les réactions hémolytiques sont d'une grande diversité, pouvant être immunologiques ou non, aiguës ou retardées. D'une part de multiples causes immunogènes existent. D'autre part les altérations cellulaires lors du stockage ou lors de la transfusion libèrent des facteurs chimiques pouvant être à l'origine d'hémolyses non-immunologiques aiguës ou retardées. Des facteurs physiques, mécaniques ou osmotiques peuvent aussi être impliqués (Davidow et al. 2021a).

i. Réaction hémolytique aiguë

La cause la plus grave de réaction hémolytique immunitaire est une incompatibilité de groupe sanguin ABO ou non ABO, responsable d'une hypersensibilité de type II potentiellement fatale. La gravité est en particulier dépendante du type d'anticorps, IgM ou IgG, intervenant dans la réaction et l'activation ou non du complément.

Les principaux signes cliniques observés sont de la douleur, des crampes, des signes de coagulation intravasculaire disséminées (CIVD), des saignements (épistaxis, hématurie), de l'hypotension, de la fièvre ou encore de l'hémoglobinurie (Davidow et al. 2021a; McCullough 2021).

Chez les hominoïdes non-humains l'utilisation de sang de donneur non groupé et en grande quantité n'est pas rare et les réactions transfusionnelles sont peu rapportées (Yagi et Holowaychuk 2016; Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017). L'utilisation d'albumine humaine induit une augmentation du risque de réaction transfusionnelle (Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017). De même que chez l'Homme, la multiplication des actes de transfusion sanguine sur un même animal augmente le titre d'anticorps circulant et provoque une diminution de la demi-vie des hématies transfusées (Yagi et Holowaychuk 2016). Lors de deux cas de transfusion contenant des hématies (un sang total et un concentré globulaire) présentés dans la revue de Hahn, ni la réalisation de cross match ni du groupage sanguin ne sont rapportées. Un de ces cas a présenté de l'hématémèse franche après cinq minutes de procédure transfusionnelle (Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017).

ii. Réaction hémolytique retardée

Une réaction hémolytique est qualifiée de retardée lorsque celle-ci survient entre 24 heures et 28 jours après une transfusion. Cette réaction est généralement liée à une sensibilisation immunologique retardée ou d'évolution lente et associée à un faible titre d'anticorps. L'hémolyse survient lorsqu'un titre minimal d'anticorps est atteint. Des antigènes de groupes sanguins mineurs (Kell, Kidds, Dyffy) sont impliqués (McCullough 2021). Une réaction retardée peut aussi être non-immunitaire.

Les signes cliniques peuvent être similaires à une réaction hémolytique aiguë ou ne se traduire que par une diminution du temps de demi-vie des hématies transfusées. La proportion de patients asymptomatiques, en médecine humaine comme vétérinaire, implique une sous-évaluation de cette réaction transfusionnelle (Davidow et al. 2021a). Aucune réaction similaire n'est rapportée chez les grands singes et le gibbon, très probablement secondairement à un biais d'observation. Ces espèces partageant avec l'Homme des groupes sanguins similaires doivent probablement être exposées aux mêmes réactions.

e. Les infections transfusionnelles

Une infection transfusionnelle peut être définie comme une réaction transfusionnelle non-immunologique, aiguë ou retardée, secondaire à la transmission d'un agent pathogène lors d'une procédure transfusionnelle. Le risque principal semble lié à une contamination du produit sanguin lors du prélèvement mais peut survenir également lors de la phlébotomie avant la transfusion. La prévalence est difficilement évaluable dans la mesure où une absence de contamination antérieure à la transfusion doit être établie (Davidow et al. 2021a).

Un agent constitue un risque de maladie transfusionnelle transmissible si celui-ci est présent à un stade infectieux dans le sang ou dans un constituant cellulaire du sang, à une phase asymptomatique de l'infection et possédant un pouvoir pathogène (Pozzetto et Garraud 2011). Une culture bactérienne est recommandée dans le cas de suspicion de contamination du produit sanguin, et à laquelle peut être ajouté une PCR pour l'identification du pathogène (Odunayo et al. 2021). La PCR et la recherche sérologique sont les deux principales méthodes permettant d'identifier ces maladies transfusionnelles transmissibles (Davidow et al. 2021b; McCullough 2021).

i. Les infections à considérer chez les hominoïdes non-humains

Différentes maladies affectant les grands singes et les gibbons répondent aux critères définissant une maladie transfusionnelle transmissible.

Le virus d'immunodéficience simien (SIVcpz et SIVgor) est une maladie récente affectant des populations de chimpanzés et de gorilles des plaines de l'Ouest. Si certains peuvent développer un syndrome d'immunodéficience acquise, d'autres semblent réagir face à l'infection et constituerait des piste de recherche pour le traitement des infections à HIV chez l'homme (Wall 2013; Terio, Mcaloose, et St. Leger 2018). La leucémie des gibbons (Gibbon ape leukemia virus), dont le mode de transmission est encore peu compris, est également un virus de la famille des retroviridae à considérer (Terio, Mcaloose, et St. Leger 2018). Le virus de leucémie type 1 (STLV1), les virus de l'hépatite A et B, cytomegalovirus affectent des populations les orangs-outans sauvages et captifs (Philippa et Dench 2019). Ces maladies virales sont susceptibles d'être transmises par transfusion.

La prévalence de l'exposition à l'hépatite B est estimée à 2% au sein des populations captives de grands singes et gibbons aux Etats-Unis (Terio, Mcaloose, et St. Leger 2018). Le lymphocryptovirus gamma 1,

assimilable au virus humain Epstein-Barr, est un virus lymphotrope et potentiellement oncogénique retrouvé chez toutes les espèces de grands singes et les gibbons. Le virus Ebola est transmis par contact avec du produit sanguin et autres sécrétions touchant les populations de singes d'Afrique. Malgré un temps d'incubation de 2 à 6 jours et des signes d'hémorragie majeure, il est rapporté que certains primates peuvent survivre à l'exposition (Terio, Mcaloose, et St. Leger 2018).

Il semble au contraire que les arboviroses comme la dengue sont responsables d'infections asymptomatiques chez cette espèce (Philippa et Dench 2019) .

Les infections parasitaires à *Plasmodium sp.* et *Trypanosoma sp.* sont deux maladies parasitaires majeures affectant les Hominoïdes. La maladie de Chagas est causée par *Trypanosoma cruzi* affectant chimpanzés et gibbons captifs du sud des Etats-Unis et d'Amérique Centrale. Une insuffisance cardiaque est la principale conséquence clinique observée. Le paludisme est causé par *Plasmodium sp.* et une multitude d'espèces peuvent infecter les grands singes et les gibbons. Outre chez ces derniers où des anémies chroniques cycliques peuvent survenir, le portage est généralement asymptomatique (Terio, Mcaloose, et St. Leger 2018)

ii. Maladies zoonotiques et précautions sanitaires

La proximité phylogénétique expose l'Homme et les grands singes à des maladies zoonotiques, c'est-à-dire des maladies transmises de l'animal à l'Homme et de l'Homme à l'animal.

Le risque de contamination accidentelle à des rétrovirus simiens, notamment le *Simian foamy virus*, d'Hommes par des grands singes est considéré comme non négligeable chez des personnes exposées (professionnels ou touristes). La revue de Pozzeto et Garraud rappelle d'ailleurs l'origine simienne de la pandémie de HIV (Pozzetto et Garraud 2011). Même si la transmission interspécifique de l'hépatite B est encore incomprise, des cas de transmission entre gorille et soigneur ont été rapportés (Terio, Mcaloose, et St. Leger 2018) et des virus recombinants entre HBV humain et HBV de primates non-humains ont été découverts (Philippa et Dench 2019) , renforçant l'importance des précautions sanitaires lors de la manipulation de sang.

Cette protection sanitaire est à double sens et assure la protection des grands singes et gibbons contre des maladies d'émergence humaine. Au-delà d'une transmission via le sang, le contact rapproché entre Homme et grands singes expose ces derniers à des maladies respiratoires humaines, tels le virus influenza, *Streptococcus pneumoniae* ou le virus respiratoire syncitial humain (Dunay et al. 2018).

En résumé :

Alors que seulement 10% des réactions transfusionnelles sont rapportées en médecine humaine, l'étude de ces réactions chez les Hominoidea non-humains est anecdotique voire inexistante.

Les observations réalisées chez l'Homme et les animaux de compagnie permettent cependant de considérer des réactions possibles et d'appliquer des bonnes pratiques de prise en charge. La forte prévalence des maladies cardiaques chez ces espèces fait partie des risques majeurs à considérer lors d'une procédure de transfusion.

Le contact rapproché entre l'Homme et les autres Hominoidea favorise la transmission de maladies zoonotiques. Des précautions sanitaires strictes doivent être adoptées afin de limiter l'exposition et donc le risque de transmission.

D) Des alternatives à l'allo-transfusion : Auto- et Xéno-transfusion

1) Xénotransfusion

La xénotransfusion est une technique de transfusion entre individus d'espèces différentes (Yagi et Holowaychuk 2016).

En médecine humaine, même si des xénotransfusions sont historiquement rapportées, les banques de sang ont permis de s'affranchir de cette méthode (Yagi et Holowaychuk 2016). Bien que des recherches de xénotransfusions entre porcins et primates se soient développées, aucune application réelle n'est encore possible (Roux, Saï, et Deschamps 2007).

Chez les animaux de compagnie, la xénotransfusion de sang de chien pour un receveur félin est régulièrement utilisée. Cette technique, souvent salvatrice dans une situation d'absence de donneur compatible pour un chat nécessitant une transfusion, conduit à une diminution significative de la durée de vie des hématies, réduite à 3,6 jours en moyenne contre une durée de 30 jours dans le cadre d'une allo-transfusion (Davidow et al. 2021a).

2) Autotransfusion

L'autotransfusion est la transfusion de sang autologue, c'est-à-dire de sang provenant du patient lui-même. Cette technique est applicable dans deux situations majeures :

- Un prélèvement pré-chirurgical en prévention d'éventuel saignement ;
- La collection et l'administration de sang lors d'une hémorragie.

Même si cette méthode permet de réduire le risque de réactions transfusionnelles aiguës et retardées et présente un coût réduit en absence de traitement, le risque de contamination bactérienne et une lyse cellulaire non négligeable sont à considérer. Elle ne présente pas d'intérêt majeur chez les espèces ne possédant pas d'anticorps préexistant et est difficile à réaliser chez les petits individus (Yagi et Holowaychuk 2016). Aucun cas d'autotransfusion n'est rapporté chez les hominoïdes non-humains.

Tableau X : Synthèse sur les groupes sanguins et la transfusion sanguine appliqués à l'Homme et aux hominoïdes non-humains

		HOMME	HOMINOIDES NON HUMAINS
Groupes sanguins	Recherche	- Mise à jour perpétuelle des variabilités antigéniques (INTS) - Identification de nouveaux groupes sanguins d'intérêt et application médicale	- Multiple dans les années 1990 comme modèle humain - Etude des prévalences et liens phylogénétiques, peu d'applications médicales - Nombreuses zones d'ombre persistantes autour de groupes majeurs
	Méthodes de groupage	- Application de méthodes phénotypiques diverses et standardisées - Complémentarité des méthodes génotypiques et phénotypiques avec application médicale	- Méthode standardisée peu accessible et réactifs dispendieux - Phénotypages rapides utilisant du matériel de médecine humaine dont la fiabilité est variable selon les espèces - Méthodes génotypiques appliquées utilisées pour la recherche fondamentale
	Prélèvements	- Prélèvement sanguin, salivaire, frottis buccaux	- Prélèvement sanguin - Prélèvement salivaire intéressant chez certaines espèces
Transfusion	Protocoles de transfusion	- Procédure standardisée clairement définie avec adaptation au besoin du patient - Etude sur l'application de protocoles particuliers lors de situations précises (ex : hémorragie massive)	- Extrapolation sur des méthodologie de médecine humaine et des petits animaux de compagnie - Très peu d'études dédiées - Particularités et précautions liées la manipulation de ces espèces peu développées
	Matériels	- Grande diversité de produits sanguins - Systèmes de production de dérivés de sang total performant et assurant un maximum d'asepsie	- Sang total frais comme principal produit
	Disponibilité des produits sanguins	- Système de banques de sang efficace -Application de méthodes transfusionnelles alternatives	- Développement de banque de sang non adaptée - Utilisation de sang total frais en priorité
	Réactions transfusionnelles	- Peu rapportées bien que bien identifiées. Mesure de prise en charge adaptée et bien définie	- Absence d'étude. Extrapolation de la médecine humaine et des petits animaux de compagnie

Conclusion :

La superfamille des *Hominoidea* regroupe des espèces en danger ou danger critique d'extinction pour lesquelles les parcs zoologiques luttent et contribuent à leur sauvegarde. L'application du concept One Health semble parfaitement adapté à ces espèces phylogénétiquement proches de l'Homme.

L'étude des groupes sanguins chez ces espèces fit l'objet de nombreuses recherches dans les années 1990, contribuant au progrès de la médecine humaine et aux avancées en médecine transfusionnelle. Phénotypiquement et génétiquement proches des groupes sanguins humains, les groupes sanguins des hominoïdes non-humains présentent encore des parts d'ombre importantes. Résultat d'une convergence évolutive ou de la transmission héréditaire d'un polymorphisme ancestral, les modalités d'expression du système ABO sont encore peu comprises, notamment chez les gorilles.

Un manque d'informations criant existe autour des pratiques transfusionnelles en milieu zoologique. Entre autres, les grands singes et les gibbons sont exposés aux différentes réactions transfusionnelles identifiées chez l'Homme et bien que peu rapportées, leur anticipation et leur identification améliorent le pronostic de survie lors d'une telle procédure.

L'identification du groupe sanguin ABO apporte d'une part les premières informations d'une compatibilité sanguine entre deux individus et d'autre part, renseigne sur le degré d'homozygotie au sein de populations captives d'*Hominoidea*. Un protocole fiable et simple de réalisation permettrait une systématisation du déterminisme du groupe sanguin ABO. La section expérimentale de ce projet de thèse vise à évaluer la fiabilité d'un test d'immunochromatographie d'application humaine chez des espèces d'hominoïdes non-humains et d'établir la prévalence des différents phénotypes ABO au sein des populations captives.

PARTIE IV : Evaluation d'un test immunochromatographique et constitution d'une banque de données des phénotypes ABO des hominoïdes en parcs zoologiques.

A) Objectifs de l'étude

Bien que les transfusions chez les hominoïdes non-humains captifs soient rares et les réactions transfusionnelles peu décrites, des situations d'urgence peuvent nécessiter un tel acte. La rapidité de prise en charge est alors déterminante. Pourtant aucune détermination systématique du groupe sanguin ABO n'est réalisée chez ces espèces phylogénétiquement proches de nous. Alors que l'accessibilité à un produit sanguin est compliquée en l'absence de banque de sang, l'ajout de l'ignorance du groupe sanguin augmente le délai veine à veine, contribuant à accentuer le risque chez l'animal en détresse. Les espèces considérées sont toutes en danger ou danger critique d'extinction et courir un tel risque ne semble pas justifié. Aucune démarche standardisée n'existe pour la réalisation de cet examen. L'absence de matériel fiable et facile d'utilisation, la nécessité d'envoyer des échantillons vers un laboratoire disposant des réactifs adaptés sont autant de raison qui rendent cet examen simple peu réalisé.

La détermination du groupe sanguin est une démarche interne au parc. Il semble essentiel de déterminer un groupe sanguin mais aussi d'assurer l'accessibilité et la conservation de cette donnée qui n'évoluera pas du reste du vivant de l'animal. En plus de son intérêt médical, la disposition de cette information peut apporter un renseignement supplémentaire sur le degré d'homozygotie au sein des populations captives de grands singes et d'hylobatidés, connaissance intéressante pour des programmes de reproduction et de conservation.

Le test d'immunochromatographie est une technique qui se développe en médecine vétérinaire, s'appliquant à différentes analyses dont la détermination de groupes sanguins d'intérêt. Elle présente une grande sensibilité et spécificité chez les chiens et les chats mais aussi de nombreux avantages telles sa nature opérateur-indépendant, la simplicité d'utilisation, la rapidité de l'obtention du résultat, ou encore l'affranchissement du phénomène de rouleaux. Le développement d'une telle méthode pour la médecine humaine est proposé par le laboratoire Dianov-Alvedia.

<u>Les objectifs de cette étude sont</u> :

- Réaliser un phénotypage ABO à l'échelle nationale permettant d'une part d'obtenir une mise à jour des prévalences phénotypiques chez les différentes espèces de grands singes et de gibbons, indicateur de la diversité génétique au sein des populations captives, et d'autre part de constituer une banque de données comme premiers pas vers la constitution d'un réseau de donneurs ;
- Evaluer la fiabilité d'un test d'immunochromatographie jamais utilisé chez des hominoïdes non-humains afin de déterminer sa fiabilité pour la détermination du phénotype ABO, et proposer une systématisation du groupage sanguin ABO de ces espèces d'hominoïdes non-humains à l'aide de cette technique.

B) Matériel et Méthode

1) Population étudiée

Un message de recrutement à titre bénévole a été diffusé en mars 2020 à l'ensemble des vétérinaires de parcs zoologiques membres de l'Association Francophone des Vétérinaires de Parc Zoologique (AFVPZ).
En France, 38 parcs zoologiques membres de l'AFVPZ assurent l'entretien d'espèces d'hominoïdes non-humains et 14 d'entre eux, soit 37%, ont répondu positivement pour la participation à l'étude. L'effectif total des différentes espèces étudiées hébergées dans les parcs zoologiques français à la fin de l'étude est synthétisée dans le tableau XI.

Tableau XI : Taille des populations des différentes espèces étudiées en provenance des parcs zoologiques français (octobre 2022)

ESPECE	NOMBRE
CHIMPANZE COMMUN	76
BONOBO	21
ORANG-OUTAN DE BORNEO	22
ORANG-OUTAN DE SUMATRA	11
GORILLE DES PLAINES DE L'OUEST	53
GIBBON LAR	53
GIBBON A VARI ROUX	32
GIBBON DU SUD HUPPE	7
GIBBON A JOUES BLANCHES	24
SIAMANG	31

Le test de référence de phénotypage du groupe sanguin nécessitait une expression suffisante des anticorps anti-A et anti-B d'une part, et de s'affranchir du transfert d'immunité transplacentaire d'autre part. Les individus de moins de six mois étaient donc exclus de l'étude.

2) Méthode de prélèvement, conservation et acheminement

a. Prélèvement et conservation

Le protocole expérimental a été envoyé à chacune des structures participant au projet (annexe 1) après validation par le Comité d'Éthique de Vetagro-Sup (numéro 2062 - annexe 2).
Les prélèvements de sang frais furent réalisés de manière opportuniste lors d'anesthésies programmées ou lors de séances d'entrainement médical sur animal vigile.

La réalisation des prélèvements fut assurée de décembre 2020 à septembre 2022. Deux types de prélèvements ont été utilisés :

- Sang total : Le choix du site de phlébotomie ne présentait pas d'importance comme illustré sur la figure 19. Un volume de 9 mL de sang total était souhaité, 3 mL au minimum. Le sang était placé et homogénéisé dans des tubes EDTA, conservé à 4°C et envoyé dans un délai de 24 heures toujours sous couvert du froid au Biomedical Primate Research Centre (BPRC) localisé au Pays -Bas.

- Sérums congelés : Les prélèvements de sérums congelés étaient sélectionnés au sein des sérothèques des parcs zoologiques en disposant sur les mêmes critères. Un volume minimal de 1 mL était nécessaire. Ils sont envoyés congelés à -20°C vers le BPRC.

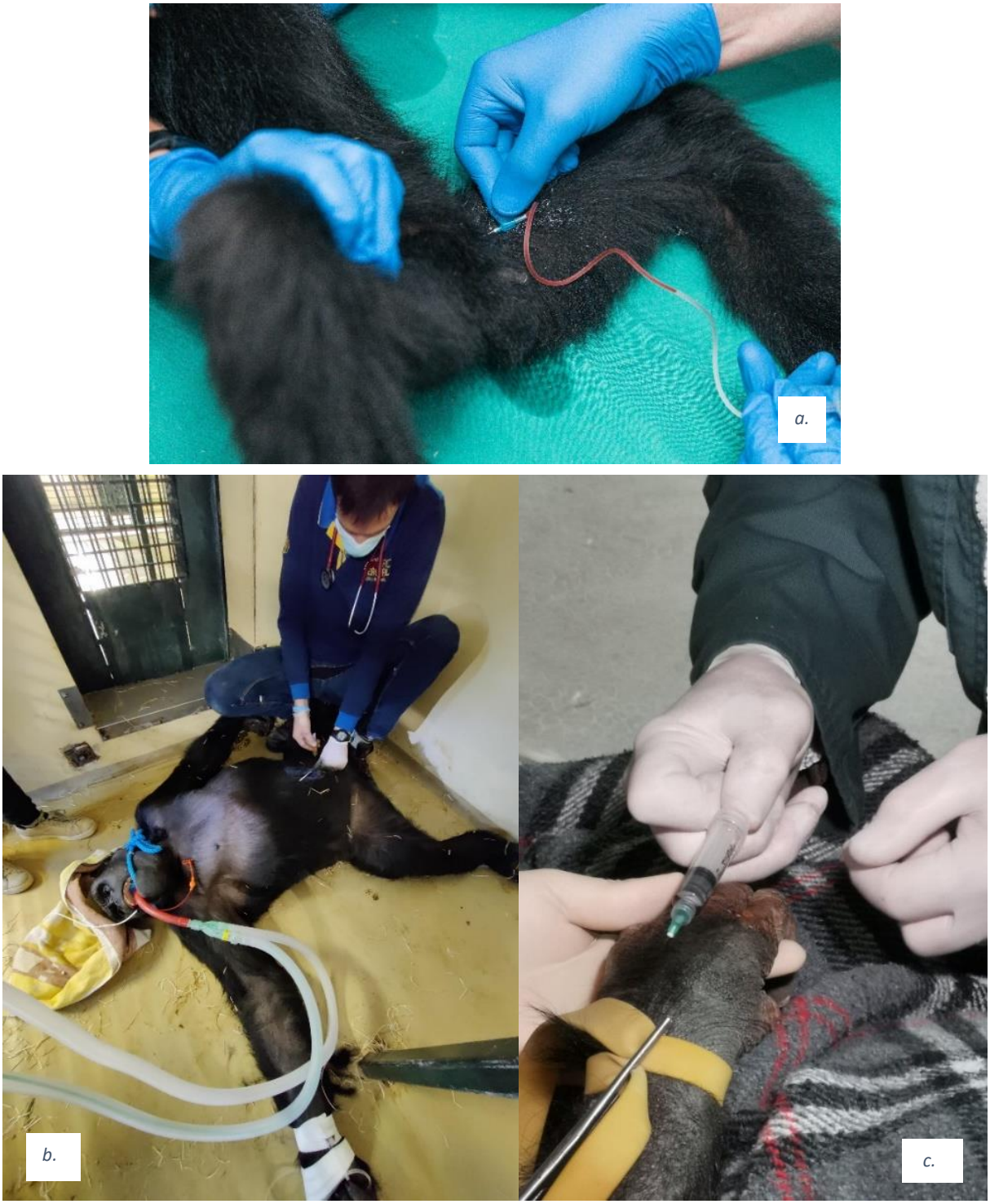


Figure 19: Phlébotomie d'une veine fémorale chez un gibbon (a, source : Zoo de Mulhouse) et chez un gorille (b, source : Zoo de Beauval), et d'une veine digitale chez un chimpanzé (a, source : Zoo de La Palmyre)

b. Envoi des prélèvements

Chaque structure participante a financé l'envoi de ses échantillons vers le BPRC.

Les prélèvements transitaient par voie routière ou aérienne selon les modalités de transports mobilisées par les parcs. Le maintien de la température de conservation était assuré idéalement par un triple emballage adapté. La figure 20 présente les éléments utilisables pour le transport de sang total à 4°C : une plaque isolante en surface aluminium, séparant le ou les prélèvements d'un gel eutectique, l'ensemble contenu dans une boîte en polystyrène. Les séra étaient placés en contact direct des gels eutectiques de -20°C.

Figure 20 : Emballage isotherme de transport des échantillons

3) Méthodes de groupage

a. Test d'immunochromatographie

Le laboratoire Dianov-Alvedia a développé un test immunochromatographique à utilisation humaine. L'objectif de cette étude a été d'évaluer son application chez les hominoïdes non-humains possédant un système antigénique ABO. Les tests rapides étaient distribués gratuitement dans chacun des parcs participant au projet par le laboratoire Dianov-Alvedia de même que le protocole associé (annexe 3).

La méthode d'immunochromatographie *Quicktest ABO Alvedia* présentée en figure 21 reposait sur un principe de progression des hématies sur une surface de migration. Cette surface de migration possédait trois bandes de fixation : une bande composée de récepteurs anti-B, une composée de récepteurs anti-A et une bande contrôle composée d'anticorps dirigés contre des antigènes de surface des hématies présents de manière systématique et indépendamment du groupe sanguin chez l'Homme. La coloration de la bande était assurée par les hématies fixées, chargées en hémoglobine.

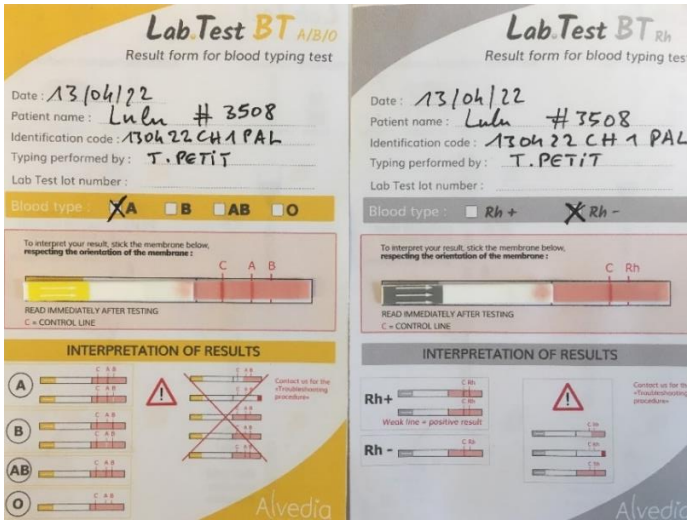


Figure 21 : Quicktest ABO et Rh Alvedia (résultat A rhésus négatif avec présence des bandes de contrôle)

Le test était réalisé, si possible, au chevet du patient et nécessitait une quantité limitée de matériel comme présenté sur la figure 22, et un faible volume de sang total (10 µL). Le vétérinaire relevait également le délai entre la prise de sang et la réalisation du test. La difficulté de réalisation du test et la difficulté de lecture du résultat étaient évaluées selon une notation semi-quantitative de 1 à 5, la note de 1 signifiant une facilité de réalisation/lecture et 5 une impossibilité de celles-ci. Le résultat était pris en photo et une double lecture était réalisée. Un test rapide *Quicktest Rhésus Alvedia* était également réalisé mais la fiabilité de ce dernier ne fut pas évaluée pendant cette étude.

Le système ABO est soit le produit d'un phénomène de convergence évolutive, soit plus probablement le résultat d'un polymorphisme inter-espèce apparu avant la divergence entre les gibbons et le reste des grands singes. Dans les deux cas, la proximité conformationnelle des antigènes associés à ce système ne signifie pas une similitude parfaite entre eux. Des différences notables de réactions ont été envisagées entre les hématies des différents genres d'hominoïdes non-humains et les récepteurs fixés sur les bandelettes des tests rapides. La fiabilité du test rapide *Quicktest ABO* a donc été étudiée d'une part toute espèce confondue et d'autre part de manière indépendante entre les différents genres : *Pan, Gorilla, Pongo* et la famille des hylobatidés.

Figure 22 : Matériel nécessaire à la réalisation du Quicktest Alvedia

b. Test sérique de référence

L'AFVPZ, par sa bourse de thèse, et le parc zoologique de la Palmyre ont contribué au financement des tests de référence réalisés au BPRC. Le plasma issu des prélèvements de sang total et le sérum ont été utilisés pour la réalisation du test de référence :

- Le plasma issu de prélèvement direct a permis d'une part une comparaison avec le résultat du test immunochromatographique afin d'évaluer la fiabilité de ce dernier, et d'autre part contribue à la constitution d'une banque de données.
- Le sérum contribue uniquement à la constitution d'une banque de données.

Le test de référence était réalisé dans les laboratoires de niveau de sécurité biologique L3 du BPRC et consistait en un test d'agglutination par méthode indirecte, mettant en contact des hématies d'antigènes connus avec des anticorps de nature inconnue. Les réactifs étaient des érythrocytes humains de type A1, B et O Rhésus D positif, présentés sur la figure 23. Le test sérique est considéré comme une méthode gold standard en médecine humaine. La fiabilité de ces réactifs appliqués aux grands singes avait déjà été évaluée et a été réévaluée avant l'initiation du projet. Des réactifs spécifiques pour hominoïdes non-humains étaient complexes à obtenir et indisponibles. L'isolement du plasma à partir du sang total sur tube EDTA était réalisé au laboratoire, assurant une standardisation de la méthode pour tous les échantillons. Trois phases de tests ont été réalisées, en juillet 2021, en juillet 2022 et en septembre 2022.

Figure 23 : Réactifs utilisés lors du phénotypage de référence

Avant tout, la qualité du plasma ou du sérum était évaluée par les techniciens de laboratoire, selon le degré d'hémolyse et la qualité de réfrigération ou de congélation respectivement. L'évaluation était traduite selon une méthode semi quantitative allant de 0 à 4, 4 étant un échantillon d'excellente qualité.

La première étape du test sérique consistait en une purification de tous les anticorps anti-globules rouges non spécifiques du système ABO contenus dans le plasma ou le sérum d'hominoïdes. Cette étape de purification était réalisée par isolement d'érythrocytes humains de groupe O rhésus positif, représentés sur la figure 24, puis la mise en contact de ces érythrocytes avec le plasma ou le sérum d'hominoïdes. Il en résultait un plasma ou sérum exempt de tout anticorps anti-globules rouges, ne subsistant que des anticorps anti-A et / ou anti-B potentiels.

Figure 24 : Etape d'isolement des hématies de groupe O Rhésus positif

Pour chaque échantillon, trois tubes à fond rond étaient préparés, contenant un érythrotest A1, un érythrotest B et un érythrotest O. Dans chaque tube était ensuite incorporé le plasma ou le sérum à tester avec un volume de 1 pour 2, le tout étant ensuite agité et maintenu à température ambiante pendant 30 minutes.

L'interprétation du test était la suivante :

a) L'absence d'agglutination des érythrocytes A avec le plasma/sérum signifiait que ce dernier ne possédait pas d'anticorps contre les érythrocytes A1. Dans ce cas, le singe était du groupe sanguin A.

b) L'absence d'agglutination des érythrocytes B avec le plasma/sérum signifiait que ce dernier ne possédait pas d'anticorps contre les érythrocytes B. Dans ce cas, le singe était du groupe sanguin B.

c) L'absence d'agglutination des érythrocytes des groupes A1 et B avec le plasma/sérum signifiait que ce dernier ne contenait pas d'anticorps contre les érythrocytes des groupes A et B. Dans ce cas, le singe était du groupe sanguin AB.

d) L'agglutination des érythrocytes des groupes A et B signifiait que le plasma/sérum possédait des anticorps anti-A1 et anti-B. Le singe était de groupe sanguin O.

e) Les érythrocytes du groupe O ne devaient induire aucune agglutination et constituaient un témoin négatif. Si ce contrôle était positif, l'absorption du sérum avec les érythrocytes O humains devait être répétée car traduisait un défaut de purification.

La figure 25 présente deux exemples de test de référence réalisés au BPRC à partir de plasma ou de sérum d'hominoïdes non-humains. Des rapports d'analyse étaient ensuite transmis en présentés en annexe 4.

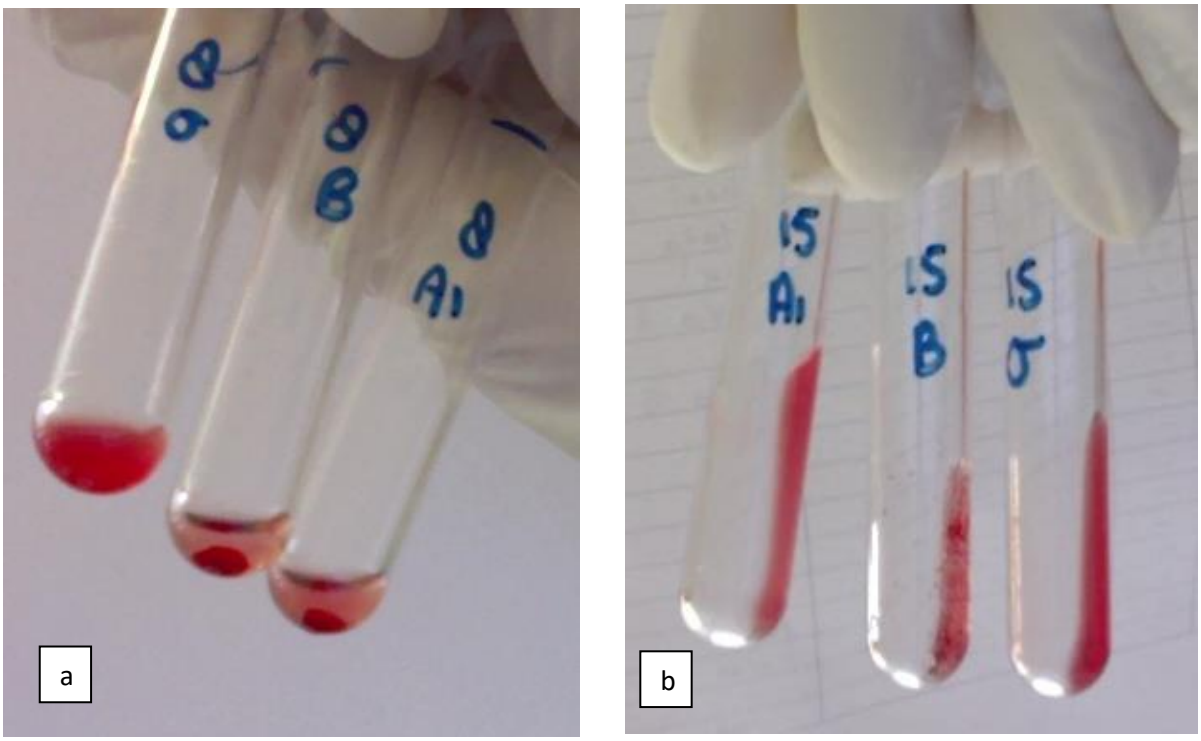


Figure 25 : Résultats du test de référence par méthode indirecte. Schéma d'agglutination pour un résultat de type O (a) et de type A (b).

4) Statistique

L'étude de la corrélation entre le test indirect de référence et le test rapide *Quicktest ABO Alvedia* a utilisé le coefficient de corrélation kappa, jugé comme étant la méthode la plus adaptée à l'évaluation de données qualitatives.

Le test du khi2 a été plusieurs fois utilisé pour l'évaluation de différences significatives entre des variables qualitatives, notamment pour la comparaison des distributions des prévalences des phénotypes ABO entre différentes populations d'hominoïdes non-humains.

Des modèles par liens cumulatifs ont été utilisés pour étudier l'impact du délai entre la prise de sang et la réalisation du test sur la difficulté de lecture du test.

Enfin, un test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour évaluer si la difficulté de lecture pouvait être significativement corrélée avec l'espèce testée. La méthode de Benjamini-Hochberg a été nécessaire pour objectiver l'espèce associée avec une difficulté de lecture plus importante.

C) Résultats

Le recrutement a permis le recueil de 117 échantillons dont 59 de sang frais et 58 de sérum congelé, toutes espèces confondues. Les animaux prélevés appartenaient à 10 espèces différentes des genres *Pan, Gorilla, Pongo*, *Hylobates, Nomascus et Symphalangus.* Le sérum congelé provenait d'individus vivants ou morts ayant séjourné dans un parc zoologique français et pouvant remonter à plusieurs dizaines d'années.

Les nombres de prélèvements pour chacune des espèces intégrées dans l'études étaient les suivants : chimpanzé (*Pan troglodytes*, n=31), bonobo (*Pan paniscus,* n=9), orang-outan de Bornéo (*Pongo pygmaeus,* n=12), orang-outan de Sumatra (*Pongo abelii*, n=1), gorille des plaines de l'Ouest (*Gorilla gorilla,* n=15), gibbon à mains blanches (*Hylobates lar,* n= 17), gibbon à favoris roux (*Nomascus gabiellae,* n= 15), gibbon du sud huppé (*Nomascus siki,* n= 3), gibbon à joues blanches (*Nomascus leucogenys,* n= 9), et siamang (*Symphalangus syndactylus,* n= 7). Neuf individus ont été testés deux fois, soit à la suite d'un premier prélèvement insatisfaisant soit par double prélèvement. Tous ces résultats sont rassemblés dans le tableau XII.

Pour résumé, ont été testés :

- 34 individus du genre *Pan*, dont 13 mâles, 20 femelles et 1 de sexe non renseigné ;
- 14 individus du genre *Gorilla* dont 8 mâles et 6 femelles ;
- 12 individus du genre *Pongo* dont 6 mâles et 6 femelles ;
- 47 individus de la famille des *Hylobatidae* dont 20 mâles et 21 femelles et 6 de sexe non renseigné.

Tableau XII : Résumé détaillé des populations d'hominoïdes non-humains étudiées et du nombre de prélèvements analysés.

		VIVANT	MORT	TOTAL
CHIMP/BONOBO	MALE	12	1	13
	FEMALE	18	2	20
	UNDET	1	0	1
	TOTAL	31	3	34
Doublon	male	2	0	2
	femelle	2	2	4
	undet	0	0	0
PRELEVEMENTS		35	5	40
PLASMA				25
SERUM				15
GORILLE	MALE	4	4	8
	FEMALE	4	2	6
	UNDET	0	0	0
	TOTAL	8	6	14
Doublon	male	0	0	0
	femelle	1	0	1
	undet	0	0	0
PRELEVEMENTS		9	6	15
PLASMA				3
SERUM				12
ORANGOUTAN	MALE	4	2	6
	FEMALE	4	2	6
	UNDET	0	0	0
	TOTAL	8	4	12
Doublon	male	0	0	0
	femelle	1	0	1
	undet	0	0	0
PRELEVEMENTS		9	4	13
PLASMA				9
SERUM				4
GIBBON	MALE	15	5	20
	FEMALE	15	6	21
	UNDET	2	4	6
	TOTAL	32	15	47
Doublon	male	1	0	1
	femelle	1	0	1
	undet	0	0	0
PRELEVEMENTS		34	15	49
PLASMA				22
SERUM				27

1) Etude des phénotypes ABO chez les hominoïdes non-humains des parcs zoologiques

a. Mise à jour de la distribution phénotypique ABO chez les hominoïdes non-humains

L'étude de la distribution des phénotypes au sein des différentes espèces utilisait les résultats obtenus par les tests de référence du BPRC. Le plasma issu des prélèvements de sang total et les séra étaient utilisés.

Parmi les 26 chimpanzés étudiés, 88% (n= 23) possédaient un phénotype A et 12% (n= 3) possédaient un phénotype O. Chez deux individus, aucune agglutination n'étaient observée après mise en contact du sérum avec les érythrocytes A1, B et O Rhésus positif, donc compatible avec un phénotype AB. Cependant, en raison de la mauvaise qualité du sérum, une absence de réaction pouvait être associée à une altération du sérum et une inactivation des anticorps par perte de la conformation protéique. Dans la mesure où aucun phénotype AB n'avait été rapporté chez cette espèce, un renouvellement du test à partir de prélèvements de sérum congelé de meilleure qualité fut réalisé, les deux individus étaient alors de phénotype A.

Tous les bonobos étudiés appartenaient au groupe A et tous les gorilles étaient identifiés comme de groupe B.

Parmi les 12 orangs-outans testés, 67% (n = 8) présentaient un phénotype A, 8% (n= 1) appartenait au phénotype B et 25% (n= 3) étaient de phénotype AB. Un individu a été prélevé deux fois de manière opportuniste et l'un des prélèvements était de trop mauvaise qualité pour être analysé.

Chez les gibbons, pour toutes espèces confondues, sur les 47 prélèvements obtenus, 46 individus furent typés et un prélèvement écarté en raison d'une trop forte altération. Les prévalences des phénotypes A, B et AB étaient respectivement de 30% (n=14), 39% (n=18) et 28% (n=13). Un gibbon à mains blanches (*Hylobates lar)* fut identifié comme de groupe O. L'espèce siamang (*Symphalangus syndactylus*) regroupait des individus de phénotype B uniquement (n=7).

L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau XIII ci-dessous.

Tableau XIII : Prévalences des phénotypes du système ABO parmi les chimpanzés (Pan troglodytes), les bonobos (Pan paniscus), les gorilles (Gorilla gorilla), les orangs-outans (Pongo sp.) et les espèces de la familles des Hylobatidae.

	Chimpanzé		Bonobo		Gorille		Orang Outan		Gibbon	
O	3	12%	0	0%	0	0%	0	0%	1	2,2%
A	23	88%	8	100%	0	0%	8	67%	14	30,4%
B	0	0%	0	0%	13	100%	1	8%	18	39,1%
AB	0	0%	0	0%	0	0%	3	25%	13	28,3%

b. Banque de données

En France, octobre 2022, l'étude a permis de typage de 30% (23/76) de la population de chimpanzés, 10% (2/21) de la population de bonobos, 15% (8/53) de celle des gorilles, et 27% (6/22) de celle des orangs-outans de Bornéo. Un orang-outan de Sumatra fut testé parmi les 11 individus présents en parc zoologique en France.

Dans la famille des Hylobatidae, l'étude a permis le typage de 13% (7/53) de la population captive de gibbons lar, 25% (8/32) de celles des gibbons à favoris roux, 28% (2/7) de celles des gibbons huppés du Sud, 25% (6/24) de celles des gibbons à favoris blanc, et 10% (3/31) de la population captive de siamangs.

Ces proportions évoluent en fonction des flux d'animaux entrant et sortant du territoire et ont vocation à varier.

L'ensemble des résultats de phénotypage ont été rassemblés dans un document Excel partagé avec les parcs ayant contribué au projet. Ce document est présenté en annexe 5.

Dans un but pratique, les résultats ont été classés par genre. Pour chaque genre, l'ensemble des individus vivants d'une même institution ont été regroupés. Il a été rappelé le nom de l'animal, son identifiant GAN, et le groupe sanguin ABO auquel il appartient. Les individus hébergés dans des institutions en dehors du territoire français ont enfin été renseignés. Ainsi 1 chimpanzé, 6 bonobos, 1 orang-outan de Bornéo et 6 gibbons appartenaient des parcs zoologiques étrangers. Les phénotypes ABO des individus décédés ont ensuite été rapportés. L'exemple pour le genre *Pan* est présenté en figure 26.

	Institution	Nom	GAN	Groupe
VIVANTS	La Palmyre	Chita	MIG12-29048393	A
		Lily	25534405	O
		Kelle	25534407	A
		Melie	2114772	A
		Lulu	25534406	A
		Benji	2114669	A
		Christmas	2114609	A
		Soko	FVR16-01417	A
		Sanaga	FVR13-00401	O
	La vallée des singes	Yahimba	MIG12-29745778	A
	Beauval	Charlotte	MIG12-28065558	A
		Sangha	23675622	A
		Domi	5751350	A
	Sigean	Pablo	MIG12-29883776	A
		Goldie	MIG12-29883761	A
		Ann		A
	La Teste de Buche	Monky	NA	A
		Adan	NA	A
		Zora	NA	A
		Congo	JQV22-01051	A
	Le Pal	Cathy	MIG12-28974547	A
		Ana	MIG12-28974550	A
		Fleur	MIG12-28974552	O
		Tarzan	MIG12-28974551	A
	Rhenen	Bondo	781063	A
		Omanga	MIG12-27570643	A
		Lwebo	25035942	A
		Kutu	13660525	A
		Lingove	24433424	A
		Lisala	4585096	A
	Jerez	Tsavo	2114608	A
	Institution	**Nom**	**GAN**	**Groupe**
DECEDES		Agathe	27700250	A
		NA	MIG12-28158491	A
		NA	22771728	A

Figure 26 : Banque de données des phénotypes ABO identifiés chez le genre Pan (chimpanzés et bonobos).

2) Evaluation du test d'immunochromatographie

Le test immunochromatographique *Quicktest ABO Alvedia* utilisait du sang total associé à de l'EDTA et seul le plasma issu des prélèvements de sang total a été utilisé pour la réalisation du test de référence permettant l'évaluation de la fiabilité du test rapide.

Pour chaque test de phénotypage par immunochromatographie réalisé, un test de référence était mené au BPRC. Le test de référence a été considéré comme une méthode gold standard bien que la sensibilité et la spécificité de la méthode n'aient pas été pas explicitement déterminées.

a. Corrélation des tests

Une interprétation de la corrélation entre les deux tests a été menée d'une part toutes espèces confondues et d'autre part de manière indépendante entre les différents genres représentés dans l'étude. L'ensemble des *Hylobatidae* a également été étudié de manière indépendante.

En considérant toutes les espèces (n=57), le coefficient de corrélation kappa a présenté une valeur de 0.84 [0.71 ; 0.97], traduisant un niveau de concordance élevé entre les deux techniques.

Chez le genre *Pan* (n=25) et les genres *Hylobates, Nomascus* et *Symphalangus* de la famille des *Hylobatidae* (n=22), le coefficient de corrélation kappa a révélé une valeur de 1, traduisant une corrélation presque parfaite.

Chez le genre *Pongo* (n=7), le coefficient de corrélation kappa a présenté une valeur de 0.6 avec un intervalle de confiance au seuil de 95% étendu [0.13 ; 1]. Une corrélation modérée entre les deux tests a donc été rapportée.

Enfin chez le genre *Gorilla* (n=3), aucune corrélation ne peut être établie entre ces deux méthodes de phénotypage. En effet, sur les trois individus testés permettant une évaluation du test rapide *Quicktest* ABO, les tests de référence indiquaient que tous les individus étaient de groupe B alors que les tests rapides *Quicktest ABO* indiquaient qu'ils appartenaient tous au groupe O.

L'ensemble des résultats sont rassemblés dans le tableau XIV ci-dessous.

Tableau XIV : Résultats des tests Kappa entre la méthode référence et le test rapide Quicktest ABO Alvedia pour le phénotypage du groupe ABO chez les hominoïdes non-humains.

Genre	*Valeur kappa*	*+/- IC 95%*	*P-value*
Pan sp.	1.00	[1.00 ; 1.00]	<0.001
Gorilla sp	0.00	[0.00 ; 0.00]	NA
Pongo sp.	0.60	[0.13 ; 1.00]	<0.001
Hylobatidae	1.00	[1.00 ; 1.00]	0.013
Toutes	0.84	[0.71 ; 0.97]	<0.001

b. Sensibilité, Spécificité, Valeur Prédictive Positive et Valeur Prédictive Négative

En extrapolant que la méthode de référence présentait une sensibilité et une spécificité de 100%, il a été possible de déterminer la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative de la méthode par test rapide *Quicktest ABO Alvedia* pour chaque genre. Ces valeurs ont été rassemblées dans le tableau XV ci-après.

En s'intéressant à ces valeurs toutes espèces confondues, la sensibilité et la spécificité pour les antigènes A étaient plus élevées que pour les antigènes B. En particulier la sensibilité pour les antigènes B était réduite à 72.73%, diminution probablement liée à la discordance majeure obtenue lors du phénotypage des gorilles. De même, la valeur prédictive positive était fortement réduite pour le phénotype O (25%).

Pour les chimpanzés, bonobos et les espèces de gibbons étudiées, le test rapide *Quicktest ABO Alvedia* présentait une sensibilité et une spécificité de 100%, pour tous les phénotypes du système ABO. La valeur prédictive positive et négative ont également présenté une valeur de 100%.

Pour les orangs-outans de Bornéo, la sensibilité et la spécificité ont présenté beaucoup plus de variations d'une part par rapport aux autres espèces et d'autre part dans l'évaluation des différents phénotypes au sein même de l'espèce. Ainsi, alors qu'un résultat AB sur la bandelette indiquerait de manière presque certaine que l'individu est de groupe AB (VPP = 100%), un résultat B indiquerait qu'il a une chance sur deux que l'individu soit effectivement de groupe B (VPP = 50%).

Pour les gorilles, une corrélation nulle entre le test de référence et le test rapide *Quicktest ABO* est associée à une sensibilité et une spécificité d'une valeur de 0.

Tableau XV : Sensibilité, spécificité valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) pour les quatre groupes sanguins de chaque espèce.

Espèce	Groupe sanguin	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Chimpanzé	A (n = 24)	100.00	100.00	100.00	100.00
	B (n = 0)	/	/	/	/
	AB (n = 0)	/	/	/	/
	O (n = 1)	100.00	100.00	100.00	100.00
Gibbon	A (n = 10)	100.00	100	100	100
	B (n = 7)	100.00	100	100	100
	AB (n = 5)	100.00	100	100	100
	O (n = 0)	/	/	/	/
Gorille	A (n = 0)	/	/	/	/
	B (n = 3)	0.00	/	/	0.00
	AB (n = 0)	/	/	/	/
	O (n = 0)	/	/	/	/
Orang-Outan	A (n=4)	75.00	75.00	75.00	75.00
	B (n = 1)	100.00	85.71	50.00	100.00
	AB (n = 3)	66.67	100.00	100.00	83.33
	O (n = 0)	/	/	/	/
Toutes	A (n = 37)	97.37	95.00	97.37	95.00
	B (n = 11)	72.73	97.87	88.89	93.88
	AB (n = 8)	87.50	100.00	100.00	98.04
	O (n = 1)	100.00	94.74	25.00	100.00

**Les zones grisées du tableau indiquent une impossibilité des calculs liée à l'absence de données*

c. Evaluation pratique du test rapide *Quicktest Alvedia*

Pour chaque test rapide *Quicktest* Alvedia réalisé, une note subjective a été attribuée lors de la réalisation du test et la lecture du résultat par les vétérinaires. Cette note est comprise entre 1 et 5, 5 traduisant une difficulté maximale.

La médiane obtenue pour la réalisation de l'ensemble des tests a été de 1. Ce résultat traduit une grande facilité de réalisation générale, probablement liée à la quantité réduite de matériel nécessaire et une simplicité de manipulation. Une erreur rapportée est une malposition de la bandelette dans la solution de migration.

La médiane obtenue pour la lecture des tests issus des individus des genres *Pan, Gorilla,* et ceux de la famille de hylobatidés a été de 1. La médiane pour les individus du genre *Pongo* est de 2 et cette différence était significative. Ces résultats sont présentés sur la figure 27.

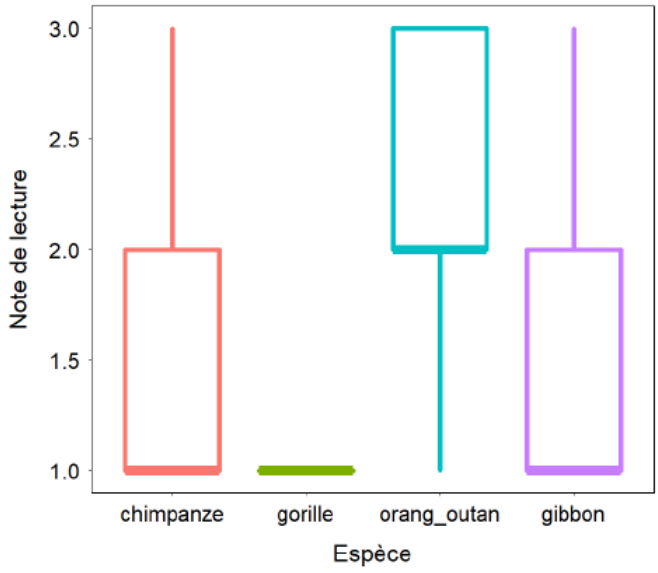


Figure 27 : Notes de lecture médiane en fonction des genres Pan, Gorilla, Pongo, et les individus de la famille des Hylobatidae

La corrélation entre le délai existant entre la prise de sang et la réalisation du test d'une part et la difficulté de lecture du test a été statistiquement évaluée par un modèle par lien cumulatif. Il semblerait que ce délai n'ait pas d'effet significatif sur la difficulté de lecture (CLM : Estimé = 0.0007±0.0004 ; P-value = 0.095).

3) Résultats du test rapide *Quicktest Rhésus Alvedia*

Le test rapide *Quicktest Rhésus* fourni par le laboratoire a été utilisé systématiquement en parallèle du test rapide *Quicktest ABO*. Sa fiabilité n'est cependant pas évaluée dans cette étude.

Les gibbons ont tous présenté un résultat Rhésus négatif. 43% (3/7) des orangs-outans testés ont présenté un résultat rhésus positif. Un individu n'a pas été testé.

Parmi les 26 chimpanzés étudiés, 96% (25/26) sembleraient être de phénotype Rhésus négatif et 4% (1/26) de phénotype Rhésus positif. Les trois gorilles semblaient appartenir au phénotype Rhésus positif. Chez les bonobos, 78% (7/9) sont de phénotypes Rhésus positifs et 22% (2/9) sont Rhésus négatifs.

D) Discussion

1) La distribution des phénotypes et intérêt de leur connaissance

a. Regard sur la prévalence des phénotypes

La distribution des phénotypes du système ABO a été plusieurs fois étudiée chez les grands singes mais aucune étude récente ne relate leurs prévalences au sein des populations captives de parcs zoologiques français et de parcs de l'espace européen et outre atlantique. En 2011, le projet du Docteur Gamble s'intéresse à la répartition de ces phénotypes au sein des populations de grands singes des SSP et EEP ainsi que de populations sauvages en utilisant une méthode de phénotypage sur carte et une technique de génotypage (Gamble et al. 2011). Cette étude est une référence pour ce nouveau projet.

La distribution des phénotypes obtenue dans l'étude est comparée aux distributions obtenues dans la documentation bibliographique. Les résultats des tests khi2 appliqués sont résumés dans le tableau XVI ci-dessous.

Tableau XVII : Résultats des tests de Khi2, testant la répartition des effectifs au sein des groupes sanguins entre les données cette étude et la population captive, puis la population sauvage issues d'études ultérieures.

Espèce	**Source**	**Effectif O**	**Effectif A**	**Effectif B**	**Effectif AB**	**X^2**	**P-value**
Chimpanzés	Rivière	3	23	0	0		
	pop-captive*	7	128	0	0	0.62	0.432
	pop-sauvage*	29	69	0	0	2.62	0.1.1
Bonobo	Rivière	0	8	0	0		
	pop-captive*	0	51	0	0	NA	NA
	pop-sauvage*	0	20	0	0	NA	NA
Orang-outan	Rivière	0	8	1	3		
	pop-captive*	3	52	4	26	0.85	0.837
	pop-sauvage*	**0**	**37**	**28**	**69**	**7.89**	**0.019**
Gibbon	Rivière	2,2	30,4	39,1	28,3		
	Pop-captive**	0	19.3	42.1	38.6	6.12	0.106

En gras sont représentées les différences significatives. Données issues de l'étude de Gamble 2011 (*) et de l'étude de Wladyslaw W. Socha et Moor-Jankowski 1979 (**)

La population captive d'orangs-outans de notre étude montre une distribution phénotypique significativement différente de la population sauvage étudiée par Gamble en 2011 mais aucune différence significative avec la population captive de cette même étude. La forte prévalence du groupe A dans la population in situ de notre étude (67%) ou de celle de Gamble (61%) traduit une perte de diversité génétique par augmentation de l'homozygotie par rapport à une population sauvage (28%) (Gamble et al. 2011).

Celle-ci est déjà totale chez certaines espèces telles les bonobos (*Pan paniscus*) appartenant tous au groupe A (Gamble et al. 2011) et les siamangs (*Symphalangus syndactilus*) appartenant tous au groupe B (Kitano et al. 2009).

Chez les chimpanzés, *Pan troglodytes*, seuls les phénotypes A et O sont observés dans la population étudiée, seuls phénotypes attendus chez cette espèce. Aucune différence significative n'existe entre la distribution des prévalences au sein de la population de notre étude par rapport à celles des populations de l'étude de Gamble, in situ d'une part et ex situ d'autre part (Gamble et al. 2011). Cependant, alors qu'une population sauvage semble présenter 70,3% d'individus de groupes A (Gamble et al. 2011), la population captive de notre étude en compte 88% et une population captive nord-américaine en compte 96,4% (Gamble et al. 2011).

Aucune étude ne rapporte de distribution récente des groupes sanguins des gibbons, que ce soit en milieu captif ou sauvage, la dernière étant menée en 1979 (Wladyslaw W. Socha et Moor-Jankowski 1979). Aucune différence significative n'est établie entre les distributions phénotypiques de notre étude et celle de Socha en 1979. D'autre part, bien que des précautions doivent être prises quant à ce résultat, un phénotype de type O est mis en évidence chez un gibbon à mains blanches, hébergé au parc zoologique de Santiago. La véracité du résultat est questionnée par le laboratoire. Seules des informations à l'échelle du génotype évoquent l'existence du groupe O chez les gibbons à mains blanches (Kitano et al. 2009; Ségurel 2012) mais aucun phénotype O ne semble avoir été déjà identifié. Ne disposant que d'un seul prélèvement sérique de cet animal, la répétition du test ne peut être réalisée pour permettre une confirmation du phénotype.

Les gorilles suscitent d'importantes interrogations liées au groupe sanguin ABO. L'ensemble des individus étudiés avec le test de référence sont de groupe B. Différentes études rapportent une homozygotie pour le groupe B au sein de l'espèce des gorilles des plaines de l'Ouest ainsi qu'une expression antigénique faible à la surface des hématies, se rapprochant de l'expression observée chez les babouins (Blancher, Klein, et Socha 1997). L'hypothèse d'une expression génétique différente est supportée par l'étude de Gamble dans laquelle aucune séquence allélique A ou B n'est identifiée génétiquement. Une séquence différente sans mutation empêchant l'expression semble avoir été identifiée (Gamble et al. 2011).

b. Une aide au maintien de la diversité génétique

Le système ABO repose sur l'expression d'un gène biallélique dans lequel les allèles A et B sont dominants alors que l'allèle O est récessif. L'étude des phénotypes, en s'intéressant aux relations de parenté, permet d'établir des génotypes associés aux individus.

Le travail préliminaire sur la généalogie du chimpanzé Sanaga hébergé au zoo de la Palmyre est présenté dans la figure 28. Bien que Sanaga soit exclu de programme de reproduction en raison de sa nature hybride, la connaissance de son phénotype pour le groupe sanguin ABO apporte des informations sur plusieurs générations.

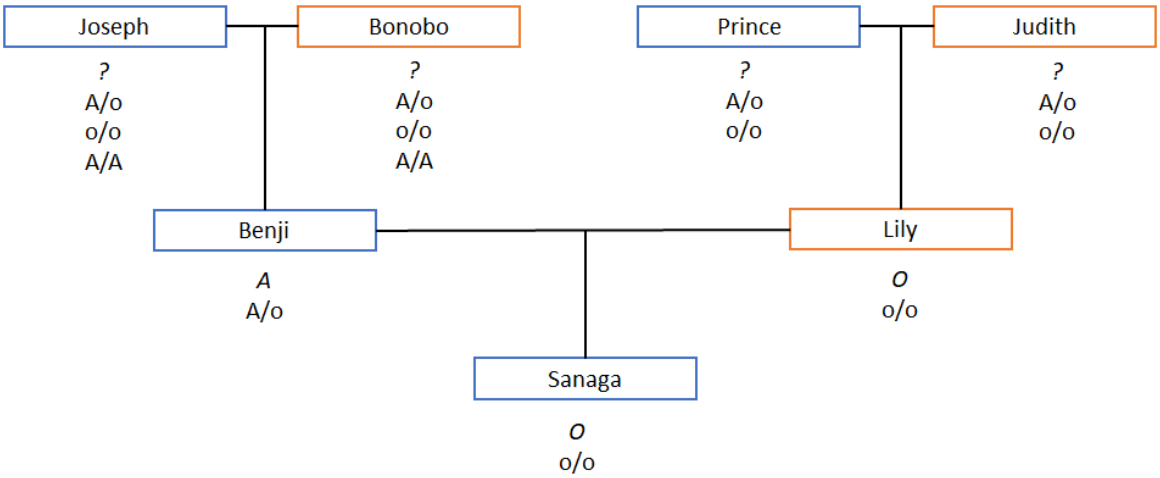


Figure 28 : Exemple de caractérisation des génotypes chez des chimpanzés (Pan troglodytes ssp.) par étude généalogique.

Pousser la connaissance du phénotype et du génotype permet d'obtenir une indication précise du polymorphisme associée au système ABO et de surcroit indicateur de la diversité génétique au sein des populations captives. Pour aller plus loin, nous pouvons penser que cette connaissance pourrait aider au maintien de l'hétérozygotie liée au système ABO en encourageant la reproduction d'individus hétérozygotes.
Même si la gestion de la reproduction des grands singes implique rarement cette problématique, la connaissance des phénotypes et génotypes constitue une aide au diagnostic de paternité au sein d'un groupe contenant plusieurs reproducteurs, et dans la mesure où des défauts de contraception sont toujours à envisager.

c. Constitution d'une banque de données et d'un réseau national de donneurs

En plus d'un intérêt scientifique pour la conservation des espèces, une banque de données possède un intérêt médical. Les transfusions en milieu zoologique sont rares (Hahn, Sturgeon, et Rossi 2017; Debenham et Atencia 2014; Charpentier 2019) et la constitution d'une banque de sang n'est pas adaptée pour des raisons techniques et financières (Yagi et Holowaychuk 2016). Une banque de données rassemblant les groupes sanguins ABO des individus hébergés dans les parcs zoologiques français offre une première information de compatibilité sanguine entre un receveur et différents donneurs potentiels, dans un premier temps au sein d'une même institution et dans un second temps avec d'autres institutions zoologiques. Chez les chimpanzés, un individu receveur de groupe O nécessite forcément un donneur de groupe O. Or ce phénotype est rare comme déjà évoqué et la connaissance des individus captifs porteurs de ce phénotype contribue à grandement diminuer le délai veine à veine dans une situation d'urgence.

Les limites du document Excel transmis aux parcs zoologiques en tant que banque de données sont rapidement atteintes. Ne pouvant être actualisé facilement, la transmission de l'information d'une institution à l'autre ne semble pas évidente et les risques que cette information précieuse soit perdue au milieu de l'ensemble de notes cliniques et de résultats d'analyse sont élevés.

Une démarche de mise à niveau du logiciel « Zoological Information Management System », ou ZIMS 360, est entreprise afin d'assurer une sauvegarde efficace des données liées aux groupes sanguins. Même si l'utilisation de ce logiciel n'est pas obligatoire, elle se démocratise dans de nombreuses institutions. Une branche médicale de ZIMS 360 permet le maintien d'un dossier clinique associé à

l'animal tout au long de sa vie, dans la mesure où les établissements dans lesquels il séjourne utilisent ce logiciel. Cette mise à jour permettrait de disposer immédiatement du groupe sanguin d'un animal, dans une même colonne d'information réunissant son âge, son sexe et son poids. Des précisions sur la méthode d'identification du groupe sanguin ou encore le laboratoire ayant effectué le test pourraient être apportées. Une photo du résultat lorsqu'elle est pertinente pourrait être ajoutée. Le rassemblement de ces informations permettrait d'établir un réseau de donneurs en croisant les données précédemment énoncées ainsi que la localisation du receveur et du donneur.

2) Test rapide Quicktest Alvedia

a. Intérêt du test immunochromatographique

Le test rapide *QuickTest Alvedia* est applicable à l'ensemble des espèces des genres *Pan, Hylobates, Nomascus et Symphalangus* (kappa = 1, Se = 100%, Sp = 100%). Bien que les valeurs de sensibilité et de spécificité du test reposent sur une extrapolation à partir du test de référence, nous pouvons affirmer que ces valeurs sont au moins équivalentes à celles du test indirect de référence. Les avantages liés à la méthode *Quicktest ABO* apparaissent au niveau du nombre d'étapes dans le protocole, la simplicité des étapes du protocole, la vitesse de lecture et d'obtention du résultat, l'affranchissement du phénomène de rouleaux comme source de résultats faux positifs.

De manière spécifique, une difficulté de lecture du test rapide *Quicktest ABO* plus importante est corrélée à l'étude des individus du genre *Pongo.* Le niveau de concordance avec le test de référence apparaît plus faible (kappa = 0.6), de même qu'une sensibilité et une spécificité plus faible. Une hypothèse serait une affinité plus faible des récepteurs pour les antigènes A et B chez cette espèce.

Le test rapide *Quicktest ABO* ne semble pas indiqué pour une évaluation du groupe sanguin ABO chez les gorilles. Le test *Quicktest ABO* a été appliqué à trois individus pour lesquels aucun antigène n'est repéré, mais avec marquage de la bande de contrôle. Ils sont considérés comme de groupe O. Cependant dans cette étude, tous les gorilles possèdent des anticorps anti-A et ne possèdent pas d'anticorps anti-B. Ils sont donc considérés comme de groupe B. En considérant que le principe de Landsteiner est toujours applicable, soit le test rapide *Quicktest ABO Alvedia* n'est pas assez sensible pour fixer les antigènes B à la surface des hématies, soit l'expression des antigènes est absente des hématies (Blancher, Klein, et Socha 1997).

b. Systématisation de phénotypage ABO

Une systématisation du groupage sanguin ABO semble rendue possible à l'aide de cette méthode pour les espèces du genre *Pan* et celles de la famille des hylobatidés en raison de son accessibilité et de son apparente fiabilité.

Cependant, la simple connaissance des groupes sanguins n'est pas une condition suffisante à la réalisation d'une transfusion sanguine associée à un niveau de risque tolérable. La réalisation d'un cross match majeur (a minima) et mineur est toujours indiquée. Un protocole de transfusion applicable aux grands singes et gibbons est présenté en annexe 6, rappelant également des paramètres physiologiques majeurs à surveiller lors de cet acte médical.

c. Remarques sur l'utilisation du test

Grâce aux remarques exprimées par les vétérinaires utilisant le test *Quicktest ABO Alvedia,* il semble que les deux principales causes de difficulté de lecture soient la faiblesse d'intensité des bandes d'une part et la faiblesse voire l'absence d'apparition de la bande de contrôle d'autre part.

i. Bande de contrôle

La bande de contrôle constitue un témoin positif de validité du test rapide *Quicktest Alvedia*. Les récepteurs impliqués dans la bande de contrôle n'ont pas été soumis à une identification biomoléculaire et sont sélectionnés pour leur capacité à fixer toute hématie humaine (Gahmberg et Ekblom 1984). L'hypothèse serait une glycophorine, protéine dont la nature ubiquitaire chez les érythrocytes est connue. Parmi les hypothèses associées à ce défaut de marquage de la bande de contrôle, un défaut de stabilité des récepteurs est envisagé par le laboratoire. Cette hypothèse est renforcée par l'apparition de la bande de contrôle sur le test rapide *Quicktest Rh Alvedia* mais pas sur le test rapide ABO pour un même individu.

Une autre hypothèse s'intéresse à la nature de l'antigène ciblé par les récepteurs. La proximité phylogénétique entre l'Homme, les chimpanzés, les bonobos et les gorilles (Mittermeier 2013a; Fowler et Miller 2014; Kuhlwilm 2016) peut laisser penser que l'antigène retrouvé à la surface des hématies est bien partagé entre ces différents genres, autorisant un marquage correct de la bande de contrôle. La famille des *Hylobatidae* et le genre *Pongo* sont plus éloignés de l'Homme, source d'une plus grande probabilité d'expression antigénique différente à la surface des hématies. Cette hypothèse peut être corrélée à une difficulté de lecture significativement plus importante pour le genre *Pongo.*

ii. Aide à la lecture du test

L'intensité d'une bande de marquage est directement corrélée à la densité de globules rouges fixés et au taux d'hémoglobine. La centrifugation du sang total sur tube EDTA est conseillée afin d'améliorer la lecture du résultat dans le cas d'animaux anémiés. De manière empirique, l'utilisation d'un concentré globulaire limite l'effet de dilution secondaire au mélange avec la solution de migration et donc augmente la densité de globules rouges. Cette méthode semble améliorer la lecture notamment chez les espèces de gibbons et les orangs-outans.

D'autre part, alors que la bande de contrôle peut faire défaut lors de la réalisation de tests de phénotypage des gibbons, le niveau de corrélation reste maximal. Une confiance vis-à-vis du résultat semble pouvoir être accordée malgré l'absence de bande de contrôle.

E) Limites et ouvertures

1) Contraintes de l'étude

a. Les prélèvements

Le prélèvement opportuniste des échantillons constitue une contrainte importante bien que nécessaire dans cette étude et la réalisation d'un test de puissance statistique n'a pas été possible pour mieux définir la taille d'échantillonnage des différentes populations étudiées.

La représentativité de chaque genre est très variable. Ainsi les genres *Gorilla* et *Pongo* sont sous représentés. Entre décembre 2020 et septembre 2022, seulement 3 échantillons de sang total de gorilles ont pu être prélevés lors d'anesthésie bien qu'étant la deuxième espèce d'hominoïde la plus représentée en parc zoologique en France avec 53 individus.

Peu de parcs ont eu la possibilité de réaliser des prélèvements lors d'entrainements médicaux et le volume de sang optimal nécessaire (9 mL) était peu compatible avec cette méthode.

b. Transport et conservation du matériel biologique

La conservation du matériel biologique était un défi important. Environ 20% des échantillons, plasma et séra confondus, sont arrivés au laboratoire du BPRC hors des conditions de conservations optimales exigées et 7 échantillons de sérum n'ont pu être exploités du fait des altérations trop importantes. La variabilité de la durée du transport était la principale source de perte de qualité.

c. Contraintes liées au laboratoire

Une grande difficulté de l'étude est venue de la nature du matériel à manipuler. Le sang de primates, et en particulier de grands singes, implique des risques biologiques liés à la transmission de maladies zoonotiques. L'intervention d'un laboratoire habilité et acceptant de manipuler ce matériel biologique a nécessité une recherche en dehors de la France. Les analyses ont donc été menées au BPRC implanté aux Pays-Bas.

Seul un test indirect utilisant des réactifs de la médecine humaine était disponible. Déjà utilisé par le BPRC, elle est définie comme gold standard. Les recherches bibliographiques ont montré que des réactifs encore plus spécifiques avaient pu être utilisés mais leur disponibilité semble très limitée (Socha, Blancher, et Moor-Jankowski 1995).

2) Réflexions sur des axes de recherches

L'étude de la fiabilité du test rapide *Quicktest Rhesus* est un premier axe de recherche à considérer en raison de l'importance clinique de ce système (Avent et Reid 2000) et parce que l'application de tests rapides monoclonaux ne semble pas évidente (Gamble et al. 2011). Les progrès en génétique pourrait permettre cette étude (Kitano et al. 2016). Alors que le système rhésus n'est pas bien défini chez les gibbons et les orangs-outans, son étude chez les gorilles, les chimpanzés et les bonobos semble mettre en lumière une proximité génétique intéressante avec le système humain (Apoil et Blancher 2000) (Kitano et al. 2016).

En plus d'améliorer la médecine transfusionnelle, un tel test rapide permettrait d'améliorer la compréhension de la distribution de ce système au sein des espèces *Pan* et *Gorilla*. En supposant ce test *Quicktest Rhesus* fiable, la faible prévalence du phénotype Rhésus au sein de la population de chimpanzés (1/26) de notre étude interroge en comparaison aux résultats observés chez les gorilles

(3/3) et les bonobos (7/9). Au sein de l'espèce humaine, la prévalence d'individus Rhésus positif évolue entre 85% et 99% selon les ethnies (Raud, Férec, et Fichou 2017).

Un autre axe de recherche s'intéresse au système ABO des gorilles afin de clairement identifier son expression génétique. De telles recherches génétiques ont déjà été initiées en 2011, ouvrant l'hypothèse d'une expression allélique différente des allèles A, B et O (Gamble et al. 2011).

CONCLUSION

La superfamille des *Hominoidea* regroupe des espèces en danger ou danger critique d'extinction pour lesquelles les parcs zoologiques luttent afin d'assurer leur sauvegarde. Ce projet est construit autour du concept One Health, dans une situation où des progrès de la médecine humaine contribuent à l'étude, à la sauvegarde et aux soins d'espèces emblématiques, après que celles-ci aient fait l'objet de nombreuses recherches pour améliorer la compréhension des systèmes sanguins chez l'Homme.

A l'aide de 59 prélèvements de sang total et de 58 séra congelés dans les différentes institutions, le groupe sanguin ABO a été déterminé pour environ 23% des hominoïdes non-humains hébergés dans les parcs zoologiques de France. Ces premiers résultats constituent les prémices d'une banque de données pouvant conduire à la constitution d'un réseau national de donneurs de sang. En plus de son application médicale et d'une aide à la réalisation de transfusions, un suivi de la distribution des phénotypes ABO au sein des populations captives renseigne sur l'évolution de la diversité génétique.

Une évaluation de la fiabilité du test d'immunochromatographie *Quicktest ABO* développé par Alvedia a également fait l'objet de cette étude. Un coefficient de corrélation kappa de 0.84 [0.71 ; 0.97] traduit que ce test de phénotypage présente un niveau de concordance élevé avec le test de référence mené au laboratoire du Biomedical Primate Research Center, associé à une bonne sensibilité et spécificité, toutes espèces confondues. La corrélation semble presque parfaite pour les chimpanzés, les bonobos et les différentes espèces de gibbons. En plus de présenter un niveau d'accord plus faible bien qu'acceptable, l'application du test d'immunochromatographie au genre *Pongo* est corrélée à une difficulté de lecture plus importante. Enfin l'application de cette méthode ne semble pas indiquée pour l'étude phénotypique ABO des gorilles.

L'augmentation de la taille d'échantillonnage pourrait permettre la mise en évidence d'un éloignement du modèle de distribution phénotypique des populations captives par rapport aux populations in situ. Une augmentation de l'homozygotie au sein de ces espèces en serait une explication. De même l'augmentation de la puissance statistique permettrait d'appuyer de manière plus franche l'intérêt du test immunochromatographique. Pourtant cette première étude dégage le potentiel de celui-ci qui pourrait progressivement conduire à une détermination systématique du phénotype sanguin chez les espèces d'hominoïdes non-humains, à l'exception des gorilles, et dont les données seraient conservées et partagées de manière efficace via le logiciel Zoological Information Management System 360.

BIBLIOGRAPHIE

Apoil, Pol-André, et Antoine Blancher. 2000. « Rh Gene Evolution in Primates: Study of Intron Sequences ». *Molecular Biology and Evolution* 17 (1): 127-36. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a026225.

Atencia, Rebeca, Eric J. Stöhr, Aimee L. Drane, Mike Stembridge, Glyn Howatson, Pablo Rodriguez Lopez del Rio, Yedra Feltrer, et al. 2017. « Heart Rate and Indirect Blood Pressure Responses to Four Different Field Anesthetic Protocols in Wild-Born Captive Chimpanzees ("Pan Troglodytes") ». *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 48 (3): 636-44. https://doi.org/10.1638/2016-0181.1.

Avent, Neil D., et Marion E. Reid. 2000. « The Rh Blood Group System: A Review ». *Blood* 95 (2): 375-87. https://doi.org/10.1182/blood.V95.2.375.

Awasthi, Gauri, Aditya P Dash, et Aparup Das. 2009. « Evolutionary Insights into Duffy Gene in Mammalian Taxa with Comparative Genetic Analysis ». *Journal of Vector Borne Diseases*, 7.

Bettinger, Tammie, Debby Cox, Chris Kuhar, et Katherine Leighty. s. d. « Human Engagement and Great Ape Conservation in Africa ». *American Journal of Primatology* n/a (n/a): e23216. https://doi.org/10.1002/ajp.23216.

Blancher, A., J. Klein, et W. W. Socha. 1997. *Molecular Biology and Evolution of Blood Group and MHC Antigens in Primates*. Springer Berlin.

Bowden, Rory, Tammie S. MacFie, Simon Myers, Garrett Hellenthal, Eric Nerrienet, Ronald E. Bontrop, Colin Freeman, Peter Donnelly, et Nicholas I. Mundy. 2012. « Genomic Tools for Evolution and Conservation in the Chimpanzee: Pan Troglodytes Ellioti Is a Genetically Distinct Population ». *PLoS Genetics* 8 (3): e1002504. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002504.

Brown, Corrine S., et Jennifer M. Finnegan. 2007. « Resting Heart Rate and Tympanic Temperature in Operant Conditioned Western Lowland Gorillas (Gorilla Gorilla Gorilla) ». *Journal of Zoo and Wildlife Medicine: Official Publication of the American Association of Zoo Veterinarians* 38 (2): 345-47. https://doi.org/10.1638/1042-7260(2007)038[0345:RHRATT]2.0.CO;2.

Burrows, Anna, Matyas Liptovszky, et Ian Self. 2021. « Physiological and Anesthetic Effects of Hand Injection versus Darting to Induce Anesthesia in Chimpanzees (Pan Troglodytes) ». *Journal of Zoo and Wildlife Medicine: Official Publication of the American Association of Zoo Veterinarians* 52 (2): 445-52. https://doi.org/10.1638/2019-0191.

Charpentier, thomas. 2019. « Pratiques transfusionnelles en parc zoologique et groupes sanguins chez les canides sauvages – etude prospective ». file:///C:/Users/thoma/Downloads/2019lyon010-6.pdf.

Chetboul, Valérie, Didier Concordet, Renaud Tissier, Irène Vonfeld, Camille Poissonnier, Maria Paz Alvarado, Peggy Passavin, et al. 2022. « CardiOvascular Examination in Awake Orangutans (Pongo Pygmaeus Pygmaeus): Low-Stress Echocardiography Including Speckle Tracking Imaging (the COOLEST Method) ». Édité par Muhammad Mansoor Mohiuddin. *PLOS ONE* 17 (1): e0254306. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254306.

Clee, Paul R Sesink. 2015. « Chimpanzee Population Structure in Cameroon and Nigeria Is Associated with Habitat Variation That May Be Lost under Climate Change », 13.

Cooling, Laura. 2015. « Blood Groups in Infection and Host Susceptibility ». *Clinical Microbiology Reviews* 28 (3): 801-70. https://doi.org/10.1128/CMR.00109-14.

Davidow, Elizabeth B., Shauna L. Blois, Isabelle Goy-Thollot, Lauren Harris, Karen Humm, Sarah Musulin, Katherine J. Nash, et al. 2021a. « Association of Veterinary Hematology and Transfusion Medicine (AVHTM) Transfusion Reaction Small Animal Consensus Statement (TRACS). Part 1: Definitions and Clinical Signs ». *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)* 31 (2): 141-66. https://doi.org/10.1111/vec.13044.

———. 2021b. « Association of Veterinary Hematology and Transfusion Medicine (AVHTM) Transfusion Reaction Small Animal Consensus Statement (TRACS) Part 2: Prevention and

Monitoring ». *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)* 31 (2): 167-88. https://doi.org/10.1111/vec.13045.

De Mattos, Luiz Carlos, Ana Iara Costa Ferreira, Karina Younan de Oliveira, Fabiana Nakashima, et Cinara Cássia Brandão. 2021. « The Potential Contribution of ABO, Lewis and Secretor Histo-Blood Group Carbohydrates in Infection by Toxoplasma Gondii ». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 11 (juin): 671958. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.671958.

Debenham, John James, et Rebeca Atencia. 2014. « Homologous Whole Blood Transfusion during Treatment of Severe Anemia in a Chimpanzee (Pan Troglodytes) ». *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 45 (3): 654-57. https://doi.org/10.1638/2013-0091R2.1.

Didier, E. S., A. G. MacLean, M. Mohan, P. J. Didier, A. A. Lackner, et M. J. Kuroda. 2016. « Contributions of Nonhuman Primates to Research on Aging ». *Veterinary Pathology* 53 (2): 277-90. https://doi.org/10.1177/0300985815622974.

Dunay, Emily, Kathleen Apakupakul, Stephen Leard, Jamie L. Palmer, et Sharon L. Deem. 2018. « Pathogen Transmission from Humans to Great Apes Is a Growing Threat to Primate Conservation ». *EcoHealth* 15 (1): 148-62. https://doi.org/10.1007/s10393-017-1306-1.

Fahlman, Asa, Edwin J. Bosi, et Girel Nyman. 2006. « Reversible Anesthesia of Southeast Asian Primates with Medetomidine, Zolazepam, and Tiletamine ». *Journal of Zoo and Wildlife Medicine: Official Publication of the American Association of Zoo Veterinarians* 37 (4): 558-61. https://doi.org/10.1638/05-044.1.

Fontsere, Claudia, Peter Frandsen, Jessica Hernandez-Rodriguez, Jonas Niemann, Camilla Hjorth Scharff-Olsen, Dominique Vallet, Pascaline Le Gouar, et al. 2021. « The genetic impact of an Ebola outbreak on a wild gorilla population ». *BMC Genomics* 22 (octobre): 735. https://doi.org/10.1186/s12864-021-08025-y.

Fowler, Murray E., et R. Eric Miller. 2014. « Great Apes ». In *Fowler's Zoo and Wild Animal Medicine Current Therapy, Volume 8*, 8:336-54. Elsevier.

Gahmberg, Carl G, et Marja Ekblom. 1984. « Differentiation of Human Erythroid Cells Is Associated with Increased O-Glycosylation Otthe Major Sialoglycoprotein, Glycophorin A ». *Proc. NatL Acad Sci. USA*, 5.

Gamble, Kathryn C., Jill A. Moyse, Jessica N. Lovstad, Carole B. Ober, et Emma E. Thompson. 2011. « Blood Groups in the Species Survival Plan®, European Endangered Species Program, and Managed in Situ Populations of Bonobo (Pan Paniscus), Common Chimpanzee (Pan Troglodytes), Gorilla (Gorilla Ssp.), and Orangutan (Pongo Pygmaeus Ssp.) ». *Zoo Biology* 30 (4): 427-44. https://doi.org/10.1002/zoo.20348.

Grubb, Peter, Thomas M. Butynski, John F. Oates, Simon K. Bearder, Todd R. Disotell, Colin P. Groves, et Thomas T. Struhsaker. 2003. « Assessment of the Diversity of African Primates ». *International Journal of Primatology* 24 (6): 1301-57. https://doi.org/10.1023/B:IJOP.0000005994.86792.b9.

Hahn, Alicia, Ginger Sturgeon, et Joseph Rossi. 2017. « Blood Product Transfusions in Great Apes: A Retrospective Review of 12 Cases ». *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 48 (2): 461-65. https://doi.org/10.1638/2016-0178R3.1.

Hardwick, Jonathan, et Reviewer for Second Edition: Arwa Al-Riyami. 2020. « Blood Storage and Transportation ». *ISBT Science Series* 15 (S1): 232-54. https://doi.org/10.1111/voxs.12599.

Hayashi, Misato, Fumito Kawakami, Rosimah Roslan, Nurhafizie M. Hapiszudin, et Sabapathy Dharmalingam. 2018. « Behavioral Studies and Veterinary Management of Orangutans at Bukit Merah Orang Utan Island, Perak, Malaysia ». *Primates* 59 (2): 135-44. https://doi.org/10.1007/s10329-018-0650-2.

Hayman, David T. S., Tony King, et Kenneth Cameron. 2010. « Successful Treatment of Acute Systemic Anaphylaxis in a Western Lowland Gorilla (Gorilla Gorilla Gorilla) ». *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 41 (3): 522-25. https://doi.org/10.1638/2009-0027.1.

Henry, S., R. Oriol, et B. Samuelsson. 1995. « Lewis Histo-Blood Group System and Associated Secretory Phenotypes ». *Vox Sanguinis* 69 (3): 166-82. https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1995.tb02591.x.

Hosoi, Eiji. 2008. « Biological and Clinical Aspects of ABO Blood Group System ». *The Journal of Medical Investigation: JMI* 55 (3-4): 174-82. https://doi.org/10.2152/jmi.55.174.

Hunter, Robert P., Ramiro Isaza, James W. Carpenter, et David E. Koch. 2004. « Clinical Effects and Plasma Concentrations of Fentanyl after Transmucosal Administration in Three Species of Great Ape ». *Journal of Zoo and Wildlife Medicine: Official Publication of the American Association of Zoo Veterinarians* 35 (2): 162-66. https://doi.org/10.1638/03-008.

Jaffe, Jenny E., Balbine Jourdan, Gorilla Doctors Veterinary Group, Michael R. Cranfield, Kirsten Gilardi, et Dawn Zimmerman. 2020. « Anesthesia with Medetomidine-Ketamine and Dexmedetomidine-Ketamine in Mountain Gorillas (Gorilla Beringei Beringei) ». *Journal of Zoo and Wildlife Medicine: Official Publication of the American Association of Zoo Veterinarians* 51 (3): 507-13. https://doi.org/10.1638/2018-0212.

Jagodich, Tiffany A., et Marie K. Holowaychuk. 2016. « Transfusion Practice in Dogs and Cats: An Internet-Based Survey ». *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)* 26 (3): 360-72. https://doi.org/10.1111/vec.12451.

Junichi, Sakamoto, Beatrice W.T. Yin, et Kenneth O. Lloyd. 1984. « Analysis of the Expression of H, Lewis, X, Y and Precursor Blood Group Determinants in Saliva and Red Cells Using a Panel of Mouse Monoclonal Antibodies ». *Molecular Immunology* 21 (11): 1093-98. https://doi.org/10.1016/0161-5890(84)90119-6.

Karam, Oliver, et Marisa Tucci. 2016. « Massive Transfusion in Children ». *Transfusion Medicine Reviews* 30 (4): 213-16. https://doi.org/10.1016/j.tmrv.2016.05.010.

Kermarrec, Nathalie, Francis Roubinet, Pol-André Apoil, et A. Blancher. 1999. « Comparison of Allele O Sequences of the Human and Non-Human Primate ABO System ». *Immunogenetics* 49 (6): 517-26. https://doi.org/10.1007/s002510050529.

Kitano, Takashi, Choong-Gon Kim, Antoine Blancher, et Naruya Saitou. 2016. « No Distinction of Orthology/Paralogy between Human and Chimpanzee Rh Blood Group Genes ». *Genome Biology and Evolution* 8 (3): 519-27. https://doi.org/10.1093/gbe/evw022.

Kitano, Takashi, Reiko Noda, Osamu Takenaka, et Naruya Saitou. 2009. « Relic of Ancient Recombinations in Gibbon ABO Blood Group Genes Deciphered through Phylogenetic Network Analysis ». *Molecular Phylogenetics and Evolution* 51 (3): 465-71. https://doi.org/10.1016/j.ympev.2009.02.023.

Knight, Sue, Olesia Tartakovski, et Andrea Harris. 2019. « Blood Donation: Key Challenges ». *British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)* 28 (21): 1420-21. https://doi.org/10.12968/bjon.2019.28.21.1420.

Kominato, Yoshihiko, Patricia D. McNeill, Miyako Yamamoto, Mai Russell, Sen-itiroh Hakomori, et Fumi-ichiro Yamamoto. 1992. « Animal Histo-Blood Group ABO Genes ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 189 (1): 154-64. https://doi.org/10.1016/0006-291X(92)91538-2.

Kuhlwilm, Martin. 2016. « Evolution and Demography of the Great Apes », 6.

Kumar, Shyamesh, Hannah Laurence, Michael A. Owston, R. Mark Sharp, Priscilla Williams, Robert E. Lanford, Gene B. Hubbard, et Edward J. Dick. 2017. « Natural Pathology of the Captive Chimpanzee (Pan Troglodytes): A 35-Year Review ». *Journal of Medical Primatology* 46 (5): 271-90. https://doi.org/10.1111/jmp.12277.

Lange, Nicolien Schoneveld-de, Erik Meijaard, et Ansje Löhr. 2016. « South to South Learning in Great Ape Conservation ». *American Journal of Primatology* 78 (6): 669-78. https://doi.org/10.1002/ajp.22531.

Liu, Zhugong, Meihong Liu, Teresita Mercado, Orieji Illoh, et Richard Davey. 2014. « Extended Blood Group Molecular Typing and Next-Generation Sequencing ». *Transfusion Medicine Reviews* 28 (4): 177-86. https://doi.org/10.1016/j.tmrv.2014.08.003.

Lueders, Imke, et W.R. Twink Allen. 2020. « Managed Wildlife Breeding-an Undervalued Conservation Tool? » *Theriogenology* 150 (juillet): 48-54. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.01.058.

McCullough, Jeffrey. 2021. *Transfusion medicine*. Fifth edition. 1 online resource vol. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. http://www.vlebooks.com/vleweb/product/openreader?id=none&isbn=9781119599555.

Meneses, Evander, Dessy Boneva, Mark McKenney, et Adel Elkbuli. 2020. « Massive Transfusion Protocol in Adult Trauma Population ». *The American Journal of Emergency Medicine* 38 (12): 2661-66. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.07.041.

Mittermeier, Russel A. 2013a. « Family Hominidae (Great Apes) ». In *Handbook of the Mammals of the World : Primates*, 3:792-854. Lynx Edicions.

———. 2013b. « Family Hylobatidae (Gibbons) ». In *Handbook of the Mammals of the World : Primates*, 3:754-91. Lynx Edicions.

Mokrushnikov, Pavel V., Lev E. Panin, et Boris N. Zaitsev. 2015. « The Action of Stress Hormones on the Structure and Function of Erythrocyte Membrane ». *General Physiology and Biophysics* 34 (3): 311-21. https://doi.org/10.4149/gpb_2014041.

Moor-Jankowski, J., A. S. Wiener, W. W. Socha, E. B. Gordon, et Z. Kaczera. 1973. « Blood Group Homologues in Orangutans and Gorillas of the Human Rh-Hr and the Chimpanzee C-E-F Systems ». *Folia Primatologica; International Journal of Primatology* 19 (5): 360-67. https://doi.org/10.1159/000155551.

Mujahid, Adnan, et Franz L. Dickert. 2015. « Blood Group Typing: From Classical Strategies to the Application of Synthetic Antibodies Generated by Molecular Imprinting ». *Sensors (Basel, Switzerland)* 16 (1): E51. https://doi.org/10.3390/s16010051.

Murphy, Hayley Weston, et Marietta Dindo Danforth. 2019. « Update on the Great Ape Heart Project ». In *Fowler's Zoo and Wild Animal Medicine Current Therapy, Volume 9*, 581-87. Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55228-8.00082-5.

Odunayo, Adesola, Katherine J. Nash, Elizabeth B. Davidow, Shauna L. Blois, Isabelle Goy-Thollot, Lauren Harris, Karen Humm, et al. 2021. « Association of Veterinary Hematology and Transfusion Medicine (AVHTM) Transfusion Reaction Small Animal Consensus Statement (TRACS). Part 3: Diagnosis and Treatment ». *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)* 31 (2): 189-203. https://doi.org/10.1111/vec.13043.

Pardo, Larissa Perez, Maria Angélica Sorgini Peterlini, Lyvonne Nicole Tume, et Mavilde Luz Gonçalves Pedreira. 2020. « Impact of Different Syringe Pumps on Red Cells during Paediatric Simulated Transfusion ». *Nursing in Critical Care*, octobre. https://doi.org/10.1111/nicc.12561.

Philippa, Joost, et Rosalie Dench. 2019. « Infectious Diseases of Orangutans in Their Home Ranges and in Zoos ». In *Fowler's Zoo and Wild Animal Medicine Current Therapy, Volume 9*, 565-73. Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55228-8.00080-1.

Plumptre, Andrew J., Stuart Nixon, Deo K. Kujirakwinja, Ghislain Vieilledent, Rob Critchlow, Elizabeth A. Williamson, Radar Nishuli, Andrew E. Kirkby, et Jefferson S. Hall. 2016. « Catastrophic Decline of World's Largest Primate: 80% Loss of Grauer's Gorilla (Gorilla Beringei Graueri) Population Justifies Critically Endangered Status ». Édité par Antoni Margalida. *PLOS ONE* 11 (10): e0162697. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162697.

Pozzetto, B., et O. Garraud. 2011. « Risques viraux émergents en transfusion sanguine ». *Transfusion Clinique et Biologique*, XXVe congres de la SFTS Lyon 4-6 mai 2011, 18 (2): 174-83. https://doi.org/10.1016/j.tracli.2011.01.009.

Quraishy, N., et S. Sapatnekar. 2016. « Advances in Blood Typing ». *Advances in Clinical Chemistry* 77: 221-69. https://doi.org/10.1016/bs.acc.2016.06.006.

Ramis, G, L Martínez-Alarcon, J J Quereda, A Mrowiec, C Funes, A Ríos, P Ramírez, A Muñoz, et M J Majado. 2013. « Non-ABO Blood Group Systems Phenotyping in Non-Human Primates for

Blood Banking Laboratory and Xenotransplantation ». *Laboratory Animals* 47 (2): 100-105. https://doi.org/10.1177/0023677213475439.

Raud, L., C. Férec, et Y. Fichou. 2017. « From Genetic Variability to Phenotypic Expression of Blood Group Systems ». *Transfusion Clinique Et Biologique: Journal De La Societe Francaise De Transfusion Sanguine* 24 (4): 472-75. https://doi.org/10.1016/j.tracli.2017.06.011.

Redman, C. M., S. Lee, D. ten Huinink, B. I. Rabin, C. L. Johnson, R. Oyen, et W. L. Marsh. 1989. « Comparison of Human and Chimpanzee Kell Blood Group Systems ». *Transfusion* 29 (6): 486-90. https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1989.29689318444.x.

Roux, Françoise A., Pierre Saï, et Jack-Yves Deschamps. 2007. « Xenotransfusions, Past and Present ». *Xenotransplantation* 14 (3): 208-16. https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2007.00404.x.

Rowe, A. 1994. « Primates: Models for red cell transfusion studies—Cryopreservation and survival of transfused red cells in primates ». *Journal of medical primatology*. https://doi.org/10.1111/j.1600-0684.1994.tb00130.x.

Saitou, N., et F. Yamamoto. 1997. « Evolution of Primate ABO Blood Group Genes and Their Homologous Genes ». *Molecular Biology and Evolution* 14 (4): 399-411. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a025776.

Salvignol, I., A. Blancher, P. Calvas, J. Clayton, W. W. Socha, Y. Colin, et J. Ruffi⁄. 1994. « Molecular Genetics of Chimpanzee Rh-Related Genes: Their Relationship with the R-C-E-F Blood Group System, the Chimpanzee Counterpart of the Human Rhesus System ». *Biochemical Genetics* 32 (5-6): 201-21. https://doi.org/10.1007/BF00554623.

Ségurel, Laure. 2012. « The ABO Blood Group Is a Trans-Species Polymorphism in Primates ». 2012. https://doi.org/10.1073/pnas.1210603109.

Shah, Neil K. 2019. « Decision Support in Transfusion Medicine and Blood Banking ». *Clinics in Laboratory Medicine* 39 (2): 269-79. https://doi.org/10.1016/j.cll.2019.01.006.

Shah, Preetam, Laxmi Lakade, et Priyam R Velani. 2018. « Determination of ABO Blood Groups and Rh Typing from Dry Salivary Samples ». *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 11 (2): 100-104. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1493.

Sloan, Sean, Jatna Supriatna, Mason J. Campbell, Mohammed Alamgir, et William F. Laurance. 2018. « Newly Discovered Orangutan Species Requires Urgent Habitat Protection ». *Current Biology: CB* 28 (11): R650-51. https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.04.082.

Smart, Elizabeth, Beryl Armstrong, et Reviewer for Second Edition: Edmond Lee. 2020. « Blood Group Systems ». *ISBT Science Series* 15 (S1): 123-50. https://doi.org/10.1111/voxs.12593.

Socha, W. W. 1981. « Blood Groups as Genetic Markers in Chimpanzees: Their Importance for the National Chimpanzee Breeding Program ». *American Journal of Primatology* 1 (1): 3-13. https://doi.org/10.1002/ajp.1350010103.

Socha, W. W., A. Blancher, et J. Moor-Jankowski. 1995. « Red Cell Polymorphisms in Nonhuman Primates: A Review ». *Journal of Medical Primatology* 24 (4): 282-305. https://doi.org/10.1111/j.1600-0684.1995.tb00182.x.

Socha, W. W., A. S. Wiener, J. Moor-Jankowski, et J. Mortelmans. 1973. « Blood Groups of Mountain Gorillas (Gorilla Gorilla Beringei) ». *Journal of Medical Primatology* 2 (6): 364-68. https://doi.org/10.1159/000460348.

Socha, Wladyslaw W., et Jan Moor-Jankowski. 1979. « Blood Groups of Anthropoid Apes and Their Relationship to Human Blood Groups ». *Journal of Human Evolution* 8 (4): 453-65. https://doi.org/10.1016/0047-2484(79)90083-6.

Spada, Eva, Daniela Proverbio, Luciana Baggiani, Giada Bagnagatti De Giorgi, Roberta Perego, et Elisabetta Ferro. 2016. « Evaluation of an Immunochromatographic Test for Feline AB System Blood Typing ». *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)* 26 (1): 137-41. https://doi.org/10.1111/vec.12360.

Storch, Emily K., Brian S. Custer, Michael R. Jacobs, Jay E. Menitove, et Paul D. Mintz. 2019. « Review of Current Transfusion Therapy and Blood Banking Practices ». *Blood Reviews* 38 (novembre): 100593. https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100593.

Takayasu, T., T. Ohshima, H. Maeda, T. Nagano, et T. Tsuji. 1988. « Human-Type Blood Group Activities on Chimpanzee Erythrocytes with Special Reference to M and N ». *Zeitschrift Fur Rechtsmedizin. Journal of Legal Medicine* 101 (4): 237-46. https://doi.org/10.1007/bf00200229.

Terio, Karen A., Denise Mcaloose, et Judy St. Leger. 2018. *Pathology of Wildlife and Zoo Animals*. Elsevier Science Publishing Co Inc.

United Kingdom Blood Services. 2013. *Handbook of Transfusion Medicine - 5th Edition*. 5th éd.

Wall, J. D. 2013. « Great Ape Genomics ». *ILAR Journal* 54 (2): 82-90. https://doi.org/10.1093/ilar/ilt048.

Weiss, Douglas J., K. Jane Wardrop, et Douglass Weiss. 2010. *Schalm's Veterinary Hematology*. Hoboken, UNITED STATES: John Wiley & Sons, Incorporated. http://ebookcentral.proquest.com/lib/umontreal-ebooks/detail.action?docID=487656.

Westhoff, C. M., et D. E. Wylie. 1996. « Investigation of the RH Locus in Gorillas and Chimpanzees ». *Journal of Molecular Evolution* 42 (6): 658-68. https://doi.org/10.1007/BF02338799.

Westhoff, Connie M. 2019. « Blood Group Genotyping ». *Blood* 133 (17): 1814-20. https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-833954.

Weymouth, Wells, Brit Long, Alex Koyfman, et Christopher Winckler. 2019. « Whole Blood in Trauma: A Review for Emergency Clinicians ». *The Journal of Emergency Medicine* 56 (5): 491-98. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.01.024.

Wiener, A. S., J. Moor-Jankowski, F. C. Cadigan, et E. B. Gordon. 1968. « Comparison of the A-B-H Blood Group Specificities and M-N Blood Types in Man, Gibbons (*Hylobates*), and Siamangs (*Symphalangus*) ». *Transfusion* 8 (4): 235-43. https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.1968.tb02415.x.

Wiener, A. S., J. Moor-jankowski, et E. B. Gordon. 1963. « Blood Groups of Apes and Monkeys. II. The A-B-O Blood Groups, Secretor and Lewis Types of Apes ». *American Journal of Physical Anthropology* 21 (3): 271-81. https://doi.org/10.1002/ajpa.1330210303.

Wilson, Howard B., Erik Meijaard, Oscar Venter, Marc Ancrenaz, et Hugh P. Possingham. 2014. « Conservation Strategies for Orangutans: Reintroduction versus Habitat Preservation and the Benefits of Sustainably Logged Forest ». Édité par Sadie Jane Ryan. *PLoS ONE* 9 (7): e102174. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102174.

Xue, Yali, Javier Prado-Martinez, Peter H Sudmant, Vagheesh Narasimhan, Michal Szpak, Peter Frandsen, Yuan Chen, et al. 2015. « Mountain Gorilla Genomes Reveal the Impact of Long-Term Population Decline and Inbreeding », 10.

Yagi, Kenichiro, et Marie K. Holowaychuk, éd. 2016. *Manual of Veterinary Transfusion Medicine and Blood Banking*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1002/9781118933053.

Yurimoto, Terumi, Takayuki Mineshige, Haruka Shinohara, Takashi Inoue, et Erika Sasaki. 2021. « Whole Blood Transfusion in Common Marmosets: A Clinical Evaluation ». *Experimental Animals*, novembre. https://doi.org/10.1538/expanim.21-0134.

Zaremba, Rebecca, Aimee Brooks, et Elizabeth Thomovsky. 2019. « Transfusion Medicine: An Update on Antigens, Antibodies and Serologic Testing in Dogs and Cats ». *Topics in Companion Animal Medicine* 34 (mars): 36-46. https://doi.org/10.1053/j.tcam.2018.12.005.

ANNEXES

Annexe 1 : Protocole expérimentale

Zoo La Palmyre

Biomedical Primate Research Centre

PROTOCOLE DE PRELEVEMENT, DE CONSERVATION ET D'ENVOI DE SANG DE GRANDS SINGES

Vous trouverez ci-après les consignes à appliquer pour le prélèvement, la conservation et l'envoi des échantillons sanguins. Les précautions habituelles liées à la manipulation des primates et de leurs prélèvements doivent être prises.

PRELEVEMENT ET IDENTIFICATION :

1) Prélèvement de sang sur tube EDTA (réaliser sous anesthésie générale ou prélèvement vigile) :

- La localisation du prélèvement n'a pas d'influence sur le résultat ;
- Prélever si possible **9mL de sang total** et les placer dans des **tubes EDTA**. Le volume minimum requis est de 3mL de sang total ;
- Identifier le(s) tube(s) de la manière suivante : la date du prélèvement (JJMMAA) - les deux premières lettres de l'espèce - un numéro correspondant au numéro de l'animal - les trois premières lettres du zoo de provenance ;

  Ex : prélèvements sur 3 chimpanzés au zoo de la palmyre le 11/12/2020 :
  111220CH1PAL -111220CH2PAL-111220CH3PAL

- Conserver le(s) tube(s) à une température de **4°C** immédiatement après le prélèvement ;
- Effectuer **le test sur bandelette** et prenez une ou **des photos** du résultat afin de me les envoyer par message ou mail (cf contacts) ;
- Sur la feuille annexe dédiée aux tubes EDTA, rapporter :
  - Identification du tube ;
  - La date du prélèvement ;
  - L'espèce ;
  - Le numéro identification GAN de l'animal ;
  - L'état de santé de l'animal ;
  - La raison de l'anesthésie ;
  - L'établissement de provenance.

2) **Tout sérum ou plasma de grands singes conservé à -20°C**, même datant de plusieurs années, peut entrer dans l'étude. Le volume idéal requis est de **1 mL** (minimum de 0,5mL). Reporter l'identification des tubes que vous conservez sur la feuille annexe dédiée aux tubes secs et la remplir (a minima l'espèce et l'établissement d'origine).

Toute photo prise pendant l'opération permettrait de documenter le manuscrit de thèse. Je vous en serai très reconnaissant.

METHODES DE CONSERVATION ET ENVOI :

Pour les tubes EDTA :

- Le sang doit être conservé à 4°C ;
- Envoyer le sang dans un **délai maximal de 24H** après le prélèvement ;
- Pour le transport :
  - Joindre au colis la feuille annexe remplie ;
  - Le transport du sang doit se faire à 4°C à destination du BPRC.

Pour les tubes secs :

- Le sérum doit être conservé à -20°C.
- Pour le transport :
  - Joindre au colis la feuille annexe remplie
  - Le transport du sérum doit se faire sous -20°C (idéalement glace carbonique mais du gel eutectique à -20°C peut être utilisé) et à destination du BPRC, de manière à envoyer en une fois tous les potentiels échantillons conservés.

Prévenir par mail au moment de l'envoi (voir ci-après).

Pour toute question, n'hésitez pas à me contacter par mail ou par téléphone.

CONTACTS ET ADRESSE :

A contacter au moment de l'envoi :

Contact	Mail	Téléphone
Thierry PETIT	veto@zoo-palmyre.com	+33 5 46 22 46 06
Natasja De Groot	groot@bprc.nl	+31 15 2842 690
Thomas RIVIERE	thomas.riviere@vetagro-sup.fr	+33 6 47 83 94 69

Destination	Adresse
BPRC	BPRC, Departement of CG&R, Att. Natasja de Groot, Lange Kleiweg 161, 2288 GJ Rijswijk, Pays-Bas

Le numéro d' identification du tube	La date du prélèvement	L' espèce	Le numéro GAN	L' état de santé de l' animal	Raison de l' anesthésie	Etablissement de provenance

Le numéro d' identification du tube	La date du prélèvement	L' espèce	Le numéro GAN	Etablissement de provenance

Annexe 2 : Validation du comité d'éthique

Revue Ethique d'un Projet d'utilisation d'animaux à des fins scientifiques

Comité d'Ethique de VetAgro Sup n°18

Numéro Comité d'Ethique : **2062**

Titre du Projet : «Contribution à la recherche sur les groupes sanguins des grands singes : étude du système ABO avec développement d'une banque de données et évaluation d'un test de phénotypage par immunochromatographie».

Demandeur : Thomas Riviere
Responsable de la mise en œuvre en conformité avec l'autorisation : Isabelle Goy-Thollot
Etablissement Utilisateur :
Date de l'avis : 15/10/20

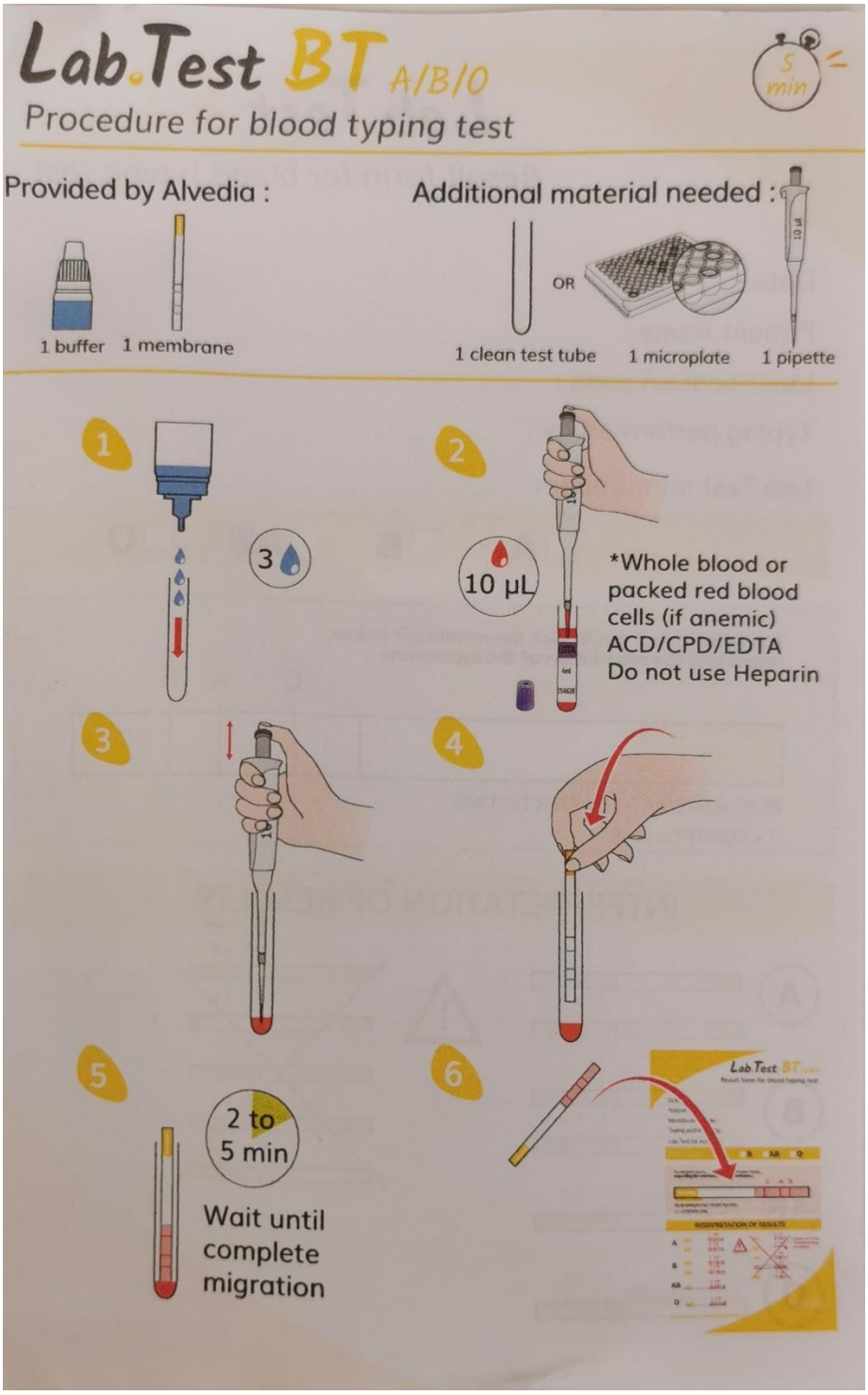
☒ Avis Favorable
☐ Avis Favorable sous réserve de modification de la version proposée (version 2)
☐ Avis Favorable sous condition d'apporter des réponses aux questions posées
☐ Avis Non Favorable en l'état

Commentaires :

Le dossier est complet, bien écrit et le sujet est intéressant. L'avis est favorable. Les membres du Comité d'Ethique vous souhaitent de continuer sur cette lancée votre vie professionnelle.

Signature du Président :
po/

Annexe 3 : Protocole d'utilisation du test rapide Quicktest Alvedia.



Période de décembre 2020 à juillet 2021

ABO TYPING. Date test: 30-07-2021		Expire date testery's:			08-09-2021				
	Animal ID	testery's			RESULT	note about plasma	plasma after 30' 37C and centrifuge	note about result	Species
Nr		A1	B	O					
1	21601731 Petite	+	-	-	B	Very bad plasma	Very dark plasma		Lar Gibbon
2	TLD17-D1405 Dulan	-	-	-	AB	Very bad plasma	Very dark plasma		Lar Gibbon
3	060321OR2BOI	-	+	-	A				Bornean Orangutan
4	070421OR2BOI	-	+	-	A				Sumatran Orangutan
5	120121GI1BES	+	-	-	B				Southern Yellow-cheeked Crested Gibbon
6	080321GI1TH0	+	-	-	B				Lar Gibbon
7	250321GI1MUL	-	+	-	A				Southern Yellow-cheeked Crested Gibbon
8	250321GI2MUL	-	-	-	AB				Southern Yellow-cheeked Crested Gibbon
9	250321GI3MUL	-	+	-	A				Southern Yellow-cheeked Crested Gibbon
10	250321GI4MUL	-	+	-	A				Southern White-cheecked Crested Gibbon
11	250321GI5MUL	-	+	-	A			Bit weak agglutination	Northern White-cheeked Crested Gibbon
12	250321GI6MUL	-	+	-	A				Northern White-cheeked Crested Gibbon
13	150518GI1MUL	-	-	-	AB	Old Plasma	Very dark plasma		Northern White-cheeked Crested Gibbon
14	301005GI1MUL	-	+	-	A	Old Plasma	Very cloudy plasma		Southern White-cheecked Crested Gibbon
15	151205GI1MUL	-	-	-	AB	Old Plasma	Bit cloudy plasma		Southern White-cheecked Crested Gibbon
16	291099GI1MUL	-	-	-	AB	Old Plasma			Southern White-cheecked Crested Gibbon
17	300321GOJREA	+	-	-	B				Western Gorilla
18	180521CH1BEA	-	+	-	A			Bit weak agglutination	Western Chimpanzee
19	170621CH2BEA	-	+	-	A				Western Chimpanzee
20	200421CH1PAL	-	+	-	A				Chimpanzee hybrid (Pts/Ptv)
21	200421OR1PAL	-	+	-	A			Weak agglutination	Northwest Bornean Orangutan
22	030521GI1PAL	-	-	-	AB				Southern Yellow-cheeked Crested Gibbon
23	010621CH1PAL	+	+	-	O		Cloudy plasma		Central Chimpanzee
24	290421BO1VDS	-	+	-	A		Very dark plasma		Bonobo
25	080621GI1LYO	-	+	-	A			Bit weak agglutination	Northern White-cheeked Crested Gibbon
26	080621GI2LYO	-	+	-	A			Weak agglutination	Northern White-cheeked Crested Gibbon
27	080621GI3LYO	-	+	-	A				Northern White-cheeked Crested Gibbon
28	080621GI4LYO	-	+	-	A			Bit weak agglutination	Northern White-cheeked Crested Gibbon
29	010721BO01ROM	-	+	-	A				Bonobo
30	010721GO1ROM	+	-	-	B			Weak agglutination	Western Gorilla
31	120721CH1SIG (serum, stolblood)	-	+	-	A			Weak agglutination	Chimpanzee
32	Pos Controle 091231(B)	+	-	-	B		Bit cloudy plasma		
33	120721CH1SIG (plasma, EDTA-blood)	-	+	-	A			Weak agglutination	Chimpanzee see also sample 31
	Executive laboratory technician:								
	Annemiek de Vos-Rouweler								

Période de juillet 2021 à juillet 2022.

	ABO TYPING, Date test: 12-07-2022			Expire date testery's:	07-08-2022				
	SAMPLE ID	testery's			RESULT	Species	note about plasma/serum	plasma after 30' 37C and centrifuge	Note about result
Nr.		A1	B	O					
12	340921GIB0100BBES	+	-	-	B	Southern Yellow-cheeked Crested Gibbon			
13	340921SIB12083BES	+	-	-	B	Siamang (Gibbon)			
14	061021BO1ROM	-	+	-	A	Bonobo			
15	061021BO2ROM	-	+	-	A	Bonobo			
16	061021BO3ROM	-	+	-	A	Bonobo			
17	061021BO4ROM	-	+	-	A	Bonobo			
18	061021BO5ROM	-	+	-	A	Bonobo			
19	061021BO6ROM	-	+	-	A	Bonobo			
20	101021CH3BEA	-	+	-	A	Chimpanzee			
21	131021GO1PAL	+	-	-	B	Gorilla			
22	161121GI1PAL	+	-	-	B	Gibbon			
23	061221CH2SIG	-	+	-	A	Chimpanzee			
24	171221OO1BEA	-	+	-	A	Orangutan			Weak result, same animal as in sample 34
	Executive laboratory technicians:								
	Corrine Heijmans and Annemiek de Vos-Rouweler								

	ABO TYPING, Date test: 14-07-2022			Expire date testery	07-08-2022				
	SAMPLE ID	testery's:			RESULT	Species	note about plasma/serum	plasma after 30' 37C and centrifuge	Note about result
Nr.		A1	B	O					
25	260122GIB00128BES(Gabriella)	-	-	-	AB	Southern Yellow-cheeked Crested Gibbon			
26	020222CH2PAL (Millie)	-	+	-	A	Chimpanzee			
27	020222CH3PAL (Chita)	-	+	-	A	Chimpanzee			
28	020222CH1PAL (Kelly)	-	+	-	A	Chimpanzee			
29	230222GI1LIL	-	-	-	AB	Lar Gibbon			
30	230222GI98140BES	+	-	-	B	Siamang (Gibbon)			
31	250222GI1PAL	-	+	-	A	Lar Gibbon			
32	130422CH2PAL	-	+	-	A	Chimpanzee			
33	130422CH1PAL	-	+	-	A	Chimpanzee			
34	190522OR1BEA	-	-	-	AB	Orangutan	Starting material was very red suspension (blood was completely lysed, no good separation of serum was possible). No separation visible offred blood cells and absorbed serum after centrifuge step, complete red solution. No agglutinsoon was visible, but we are in doubt whether the result is reliable. Same animal as in sample 24.		
35	MIG12-28974547-Kathy (1)	-	+	-	A	Chimpanzee	Absorbed serum was cloudy		
36	MIG12-28974550-Ana (2)	-	+	-	A	Chimpanzee	Absorbed serum was cloudy		
37	MIG12-28974552-Fleur (3)	+	+	-	O	Chimpanzee	Absorbed serum was cloudy		
38	MIG12-28974551-Tarzan (4)	-	-	-	AB	Chimpanzee	Absorbed serum was cloudy		
39	27700250-Agathe (5)	-	-	-	AB	Chimpanzee			
40	MIG12-28974542-Siam (6)	+	-	-	B	Lar Gibbon			
41	MIG12-29966432-Sanouk (7)	+	+	-	O	Lar Gibbon	Starting material was very red serum or blood. No separation visible off red blood cells and absorbed serum after centrifuge step, complete red solution. Agglutination was visible, for B only a bit agglutination, for A1 normal agglutination, but we are in doubt whether the result is reliable.		
42	27920052-Khao San (8)	+	-	-	B	Lar Gibbon			
43	MIG12-29966430-Tsulawe (9)	+	-	-	B	Lar Gibbon	less than 400 ul serum, finally enough absorbed serum for test with 3x100ul absorbed serum		
44	CTB14-00291-Sukhotai (10)	-	-	-	AB	Lar Gibbon			
45	MIG12-29966429-Singa (11)	+	-	-	B	Lar Gibbon	less than 400 ul serum, test with 3x90ul absorbed serum (normal condition is 3x100ul)		
46	16862757-Kao Kao (12)	-	-	-	AB	Lar Gibbon			
	Executive laboratory technicians:								
	Corrine Heijmans and Annemiek de Vos-Rouweler								

Période de juillet 2022 à octobre 2022.

ABO TYPING		DATE TEST:			22-09-2022	Expire date	testery's: 30-10-2022
	MONKEY	testery's:			RESULT		REMARKS
Nr.		A1	B	O		Species	
1	15-070606	+	+	-	O	Chimpanzee	
2	3420-170103	-	+	-	A	Chimpanzee	
3	8105-010819	-	+	-	A	Chimpanzee	
4	7053-300819	+	+	-	O	Chimpanzee	
5	12-101201	-	+	-	A	Chimpanzee	Absorbed serum was cloudy
6	7846-151119	-	-	-	AB	Chimpanzee	Chimpanzee bloodtype AB is not described in literature. Unexpected result, repeat.
7	3419-061010	-	+	-	A	Chimpanzee	
8	Ybana3873-240505	-	-	-	AB	Gorilla	Gorilla bloodtype AB is not described in literature. Unexpected result, repeat
9	Bangui5113-181117	+	-	-	B	Gorilla	
10	Jock6-131101	+	-	-	B	Gorilla	
11	Maile5243-070918	+	-	-	B	Gorilla	
12	Kibao7856-131219	+	-	-	B	Gorilla	
13	Mike8-101202	+	-	-	B	Gorilla	*
X	3647-250504					Gorilla	Not enough serum, not tested
14	7006-111219	-	-	-	AB	Southern Yellow-cheeked Crested Gibbon	*, Bloodtype AB is possible in Gibbons, but it is possible that serum sample failed agglutination.
15	Bongo11-300313	+	-	-	B	Gorilla	*
16	Kibobo9-061201	+	-	-	B	Gorilla	*, Absorbed serum was cloudy, weak agglutination for A testerythrocytes
17	Naomi8386-040520	+	-	-	B	Gorilla	*
18	Maisha7840-040116	+	-	-	B	Gorilla	*
19	17-240818	-	+	-	A	Orangutan	*
20	20-150209	-	+	-	A	Orangutan	*, no agglutination visible on 22-09-2022, on 23-09-2022 there was agglutination visible for B testerythrocytes
21	9123-220920	-	-	-	AB	Lar Gibbon	*, Bloodtype AB is possible in Gibbons, but it is possible that serum sample failed agglutination.
22	H27-180601	+	-	-	B	Lar Gibbon	*
23	2679-121103	-	+	-	A	Black Crested Gibbon (kulf/Gibbon)	*, weak agglutination for B testerythrocytes
24	3212-121103	-	+	-	A	Black Crested Gibbon	*, weak agglutination for B testerythrocytes
25	7638-310719	-	-	-	AB	Southern Yellow-cheeked Crested Gibbon	*, Bloodtype AB is possible in Gibbons, but we can not rull out that the serum sample failed agglutination.
26	4074-160919	+	-	-	B	Southern Yellow-cheeked Crested Gibbon	*, weak agglutination for A testerythrocytes
							*=samples not 30' but 42' in heatblock at 37 degrees

ABO TYPING		DATE TEST:			23-09-2022	Expire date	testery's: 30-10-2022
	MONKEY	testery's			RESULT		REMARKS
Nr.		A1	B	O		Species	
27	7846-151119 (6-22/9)	-	+	-	A	Chimpanzee	Repeat sample 06 from 22-09-2022. Weak agglutination for B testerythrocytes
28	9046-051020	-	-	-	AB	Southern Yellow-cheeked Crested Gibbon	Bloodtype AB is possible in Gibbons, but it is possible that serum sample failed agglutination.
29	(38) herb MIG12-28974551-Tarzan (4)	-	+	-	A	Chimpanzee	Repeat sample 38 from 14-07-2022
30	(39) herb 27700250-Agathe (5)	-	+	-	A	Chimpanzee	Repeat sample 39 from 14-07-2022. Weak agglutination for B testerythrocytes.
31	Mooky (on tube 180722CH1ARC)	-	+	-	A	Chimpanzee	
32	Adam (on tube 180722CH2ARC)	-	+	-	A	Chimpanzee	
33	Zora (on tube 180722CH3ARC)	-	+	-	A	Chimpanzee	
34	Bessar (on tube 180722OR1ARC)	-	-	-	AB	Orangutan	Bloodtype AB is described in Orangutans, but it is possible that serum sample failed agglutination.
35	Sakod (on tube 180722OR2ARC)	+	-	-	B	Orangutan	
36	make (on tube 180722OR3ARC)	-	+	-	A	Orangutan	
37	Dewi (on tube 180722OR4ARC)	-	-	-	AB	Orangutan	Bloodtype AB is described in Orangutans, but it is possible that serum sample failed agglutination.
38	Longo (on tube 180722BO1ARC)	-	+	-	A	Bonobo	
39	- (on tube 180722GI1ARC)	+	-	-	B	Gibbon	
40	MIG12-28966579 (on tube 180722SI1ARC)	+	-	-	B	Siamang (Gibbon)	
41	02-025 (on tube 190722CH3SIG)	-	+	-	A	Chimpanzee	
42	MIG12-29325242 (Ako)	+	-	-	B	Siamang (Gibbon)	
43	MIG12-30088141 (Laosso)	+	-	-	B	Siamang (Gibbon)	
44	TFT13-00476 (Manola)	+	-	-	B	Southern Yellow-cheeked Crested Gibbon	
45	8367144 (on tube M94011)	-	-	-	AB	Lar Gibbon	Very dark serum. Bloodtype AB is possible in Gibbons, but it is possible that serum sample failed agglutination.
46	FCZ13-00334 (on tube M13149)	+	-	-	B	Siamang (Gibbon)	
47	18 Yotto	-	+	-	A	Orangutan	
48	3509 Sandai	-	-	-	AB	Orangutan	Bloodtype AB is described in Orangutans, but it is possible that serum sample failed agglutination.
49	Ybana3873-240505 (8-22/9)	+	-	-	B	Gorilla	Repeat sample 08 from 22-09-2022. Weak agglutination for A testerythrocytes.
50	MIG12-30086507 (on tube M11157)	+	-	-	B	Siamang (Gibbon)	Data serum sample: 22-07-2014
	MIG12-30086507 (on tube M11157)					Siamang (Gibbon)	Not tested
	10343065 (on tube M03093)					Siamang (Gibbon)	Not tested
	10343065 (on tube M03093)					Siamang (Gibbon)	Not tested
	10343065 (on tube M03093)					Siamang (Gibbon)	Not tested
	12023800 (on tube M03010)?					Siamang (Gibbon)	Not tested
	12023800 (on tube M03010)?					Siamang (Gibbon)	Not tested
	FCZ15-00667 (on tube M15226)					Siamang (Gibbon)	Not tested
	FCZ15-00667 (on tube M15226)					Siamang (Gibbon)	Not tested
	6145765 (Manau)					Southern Yellow-cheeked Crested Gibbon	Not tested, same animal done in ABO-typing of 30-07-2021, result blood group B
	Executive laboratory technician:						
	Corrine Heijmans	C. Heijmans					
	Annemiek de Vos-Rouweler	Annemiek					

Genre *Pan :* chimpanzés et bonobos

	Institution	Nom	GAN	Groupe
VIVANTS	La Palmyre	Chita	MIG12-29048393	**A**
		Lily	25534405	**O**
		Kelle	25534407	**A**
		Melie	2114772	**A**
		Lulu	25534406	**A**
		Benji	2114669	**A**
		Christmas	2114609	**A**
		Soko	FVR16-01417	**A**
		Sanaga	FVR13-00401	**O**
	La vallée des singes	Yahimba	MIG12-29745778	**A**
	Beauval	Charlotte	MIG12-28065558	**A**
		Sangha	23675622	**A**
		Domi	5751350	**A**
	Sigean	Pablo	MIG12-29883776	**A**
		Goldie	MIG12-29883761	**A**
		Ann		**A**
	La Teste de Buche	Mooky	NA	**A**
		Adan	NA	**A**
		Zora	NA	**A**
		Congo	JQV22-01051	**A**
	Le Pal	Cathy	MIG12-28974547	**A**
		Ana	MIG12-28974550	**A**
		Fleur	MIG12-28974552	**O**
		Tarzan	MIG12-28974551	**A**
	Rhenen	Bondo	781063	**A**
		Omanga	MIG12-27570643	**A**
		Luebo	25035942	**A**
		Kutu	13660525	**A**
		Lingoye	24433424	**A**
		Lisala	4585096	**A**
	Jerez	Tsavo	2114608	**A**
	Institution	**Nom**	**GAN**	**Groupe**
DECEDES		Agathe	27700250	**A**
		NA	MIG12-28158491	**A**
		NA	22771728	**A**

Genre *Gorilla* : Gorille des plaines de l'Ouest

	Institution	Nom	GAN	Groupe
VIVANTS	Beauval	Sawa	QRD11-01177	B
	La vallée des singes	Moseka	MIG12-29877802	B
	La Palmyre	Nyuki	MIG12-29189567	B
		Ybana	12899013	B
		Maïle	MIG12-29009848	B
		Kibao	FVR16-01185	B
	Dublin	Bangui	MIG12-29009849	B
	Bristol	Jock	MIG12-28069726	B
	Institution	**Nom**	**GAN**	**Groupe**
DECEDES	La Palmyre	Mike	22770510	B
		Bongo	22770472	B
		Kibobo	MIG12-6979532	B
		Maïsha	MIG12-28195781	B
	Beauval	Naomi	6801115	B

Genre *Pongo* : Orangs-outans de Bornéo, de Sumatra et hybrides

	Institution	Nom	GAN	Groupe
VIVANTS	La Palmyre	Hutan	FVR15-01081	A
	Beauval	Manis	5864877	A
	La Boissière	Manis	MiG12-28957239	A
		Joko	JLD12-00392	A
	La teste de Buche	Satou	25186030	B
		Jingga	MIG12-30085035	A
		Dewi	MIG12-29954067	AB
	Parque Zoológico Buin Zoo	Sandai	MIG12-27618638	AB
	Institution	**Nom**	**GAN**	**Groupe**
DECEDES	La teste de Buche	Besar	MIG12-28598654	AB
	La Palmyre	Tiba tiba	17142943	A
		Lotus	17142933	A
	NA	Yotto	MIG12-22769553	A

Famille de HYLOBATIDAE : *Hylobates sp., Nomascus sp., Symphalangus sp.*

	Institution	Nom	GAN	Groupe
VIVANTS	Mulhouse	Feng shui	MIG12-29907044	A
		Anoie	MIG12-28444504	A
		Chloe	MIG12-28443394	AB
		Chukhao	MIG12-28443496	A
		Lai Cao	JYH15-00922	A
	La teste de Buche	NA	NA	B
		André	MIG12-28966579	B
		Firmine	MIG12-28615601	A
	Parc animalier des Pyrénées	NA	FVR12-00359	AB
	Besançon	Manos	6145765	B
		Isia	TFT12-00259	B
		Garielle	4689010	AB
		Tsao	MIG12-29325216	B
	Parc de la Tête d'Or	Eli	MIG12-29922868	A
		Satun	MIG12-29805991	A
		Nakai	QSV16-00690	A
		Muchi	QSV18-00770	A
	La Palmyre	Shangha	16549428	B
		Chili	HFJ13-00084	A
		Kalaweit	27188938	AB
	Le Pal	Khao San	27920052	B
		Khao khao	16862757	AB
	La Boissière	Petite	21601731	B
		Dulan	JLD17-O1405	AB
	Frejus	Singa	MIG12-29966429	B
	Kronberg	Sukothaï	CTB14-00291	AB
	Motzkin	Tonkin	MIG12-28444397	AB
	Zoo de Santiago	Sanouk	MIG12-29966432	O
	Valley Zoo	Sulawe	MIG12-29966430	B
	Dortmund	NA	FCZ13-00334	B
	Parc animalier de Bouillon	NA	MIG12-30086507	B

	Institution	Nom	GAN	Groupe
DECEDE	Mulhouse	Old Hope	MIG12-29906951	AB
		Mimi	3716937	A
	Thoiry	wolfgang	26963078	B
	Monkey World	Siam	MIG12-28974542	B
	Montpellier	Xing	27833160	A
		NA	18736161	A
	La Palmyre	Kaya	SWC12-00054	AB
		NA	FVR15-00974	AB
		Samang	FVR20-02322	AB
	Zoo de Singapour	Ako	MIG12-29325242	B
	Lory Park	Laosso	MIG12-30088141	B
	Van Blanckendaell Park Zoo	Manola	TFT13-00476	B
	CERZA, Lisieux	Blacky	8367144	AB
	Inconnu	Besançon		B
		La Palmyre		B

PROTOLE DE MONITORING : TRANSFUSION
Hominoïdes non-humains

Description du patient :

Identité :_____
Espèce : _____
Phénotype sanguin : _____
Age : _____ Sexe : _____
Ht (%) : ____ couleur plasma/sérum :_____
Poids (kg) :_____

Description du produit sanguin

Type : _____
Identification : _____
Phénotype sanguin : _____
Date de collection : _____
Molécules anesthésiques : _____
Date d'expiration : _____

Antécédents médicaux : _____

Date dernière échocardiographie : _____ Transfusion antérieure : _____

Motif transfusion : _____

Initiation transfusion :

Plan d'administration : Volume : _____	Débit initial : _____	Débit maximal : _____	
Cross match : compatible / incompatible / NR			
Administration : gravité / seringue / pompe à perfusion			
Voie veineuse : _____	Cathéter : _____		

Vérification patient : _____ ; Vérification produit : _____ ; Vérification cathéter : _____

Transfusion : Début : _____

	Heure	Débit de perfusion	FR	FC	Muqueuse / TRC	°C	Etat mental	PAM PAS PAD	Angioœdème / œdème / Prurit	Diarrhée / vomissements
Pré-transfusion										
5 min										
15 min										
30 min										
60 min										
2 h										
3 h										
4 h										
5 min post transfusion										
1 h post transfusion										
24 h post-transfusion										

Fin transfusion : _____ Volume perfusé : _____ Ht post transfusion : _____

Remarques :

PROTOLE DE MONITORING : TRANSFUSION
Hominoïdes non-humains

Valeurs de référence

Pression artérielle (*Pan troglodytes*)

	Physiologique	HYPERTENSION
PAS	126-147	> 154
PAD	63-84	> 89

Fréquence cardiaque :

Genre	Fréquence respiratoire (mouvements/minute)	Source
Pan sp.	25	(Burrows, Liptovszky, et Self 2021)
Gorilla sp.	18-36	(Jaffe et al. 2020)
Pongo sp.	38-48	(Fahlman, Bosi, et Nyman 2006).
Hylobates sp	20-56	

Fréquence respiratoire :

Genre	Fréquence cardiaque (battements/minute)	Source
Pan sp.	60-92	(Atencia et al. 2017)
Gorilla sp.	54-86	(Jaffe et al. 2020)
Pongo sp.	84-90	(Fahlman, Bosi, et Nyman 2006)
Hylobates sp.	68-160	

Température centrale :

Genre	Température centrale (°C)	Source
Pan sp.	36.94	(Fowler et Miller 2014)
Gorilla sp.	37.27	
Pongo sp.	36.72	

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE SUR LES GROUPES SANGUINS DES HOMINOÏDES NON-HUMAINS : ETUDE DU SYSTEME ABO AVEC DEVELOPPEMENT D'UNE BANQUE DE DONNEES ET EVALUATION D'UN TEST DE PHENOTYPAGE PAR IMMUNOCHROMATOGRAPHIE

Auteur

RIVIERE Thomas

Résumé

Alors que la transfusion s'est largement développée en médecine humaine et connaît un essor notable en médecine vétérinaire des animaux de compagnie, son application en milieu zoologique reste limitée. Les hominoïdes non-humains rassemblent aujourd'hui des espèces en danger voire en danger critique d'extinction dont la proximité phylogénétique avec l'Homme a largement contribué à une meilleure compression des groupes sanguins de ce dernier. Cette proximité en fait de bons candidats pour le développement de la médecine transfusionnelle qui commence par une détermination de leurs groupes sanguins dont la plupart sont partagés par tous les hominoïdes avec des variations spécifiques certaines. L'application à ces espèces de méthodes de détermination des groupes sanguins et de techniques transfusionnelles de la médecine humaine est rapportée dans la bibliographie mais en très faibles quantités. En cause, la rareté des transfusions et des réactions potentiellement néfastes associées.

Le système ABO est non seulement l'un des plus immunogènes mais aussi le plus partagé au sein des hominoïdes. Cette étude a permis le phénotypage d'environ 20% de la population captive des hominoïdes non-humains des parcs zoologiques français à l'origine de l'ébauche d'une première banque de données et du développement d'un premier réseau de donneurs. D'autre part, cette étude met en lumière une perte de diversité génétique suspectée au sein de ces populations captives.

Un suivi rapproché de la distribution des prévalences des groupes sanguins et une détermination systématique des phénotypes ABO nécessitent une méthode simple d'utilisation et fiable. Par son niveau de concordance de 0.84 [0.71 ; 0.97] avec un test de référence par méthode indirecte réalisé au Biomedical Primate Research Center au Pays -Bas, le test immunochromatographique développé par le laboratoire Dianov-Alvedia et évalué dans cette étude s'avère être un outil intéressant pour le phénotypage des hominoïdes non-humains. Il présente une sensibilité et une spécificité presque parfaites pour les chimpanzés, les bonobos, et les différentes espèces de gibbons. Ces valeurs sont plus faibles dans le cas des orangs-outans et des recherches supplémentaires seraient nécessaires pour mieux les définir. Enfin, aucune application n'est possible pour l'étude des gorilles dont les modalités d'expression du système ABO présentent encore des inconnues.

Mots-clés

Hominoïdes non-humains, Groupes sanguins, Système ABO, test rapide immunochromatographique, Banque de données, Transfusion, réseaux de donneurs, Parcs zoologiques

Jury

Président du jury	:	**Pr**	**GILLOT-FROMONT Emmanuelle**
Directeur de thèse	:	**Dr**	**PETIT Thierry**
1er assesseur	:	**Dr**	**POUZOT-NEVORET Céline**
2ème assesseur	:	**Dr**	**RENE-MARTELLET Magalie**
Membre invité	:	**Dr**	**GOY-THOLLOT Isabelle**

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup