

# Fiche technique des Effets Indésirables Graves Donneurs

## Réaction au citrate

Définition.....	2
Physiopathologie.....	2
Epidémiologie.....	3
Diagnostic.....	4
Prise en charge thérapeutique.....	5
Déclaration des EIGD dans la base e-fit.....	5

## Définition

Manifestations cliniques liées à l'hypocalcémie due au citrate utilisé comme anticoagulant et qui peut survenir lors de la réinjection au décours d'une aphérèse.

*(NB : le prélèvement de granulocytes en France n'est pas concerné car réalisé sur héparine).*

## Physiopathologie

L'ion citrate (sous forme de citrate de sodium et/ou d'acide citrique) est le composant principal des anticoagulants utilisés en transfusion.

Il intervient en chélatant les ions calcium et magnésium, bloquant toute possibilité de coagulation au sein du dispositif de prélèvement permettant la conservation des produits sanguins labiles (PSL) : 2 mg de citrate/ml suffisent pour assurer une anticoagulation correcte.

Dans des conditions normales, le foie métabolise rapidement le citrate de sodium et le rein participe à son élimination. La capacité métabolique hépatique peut être dépassée durant les aphérèses au cours desquelles un volume important de plasma « citraté » est restitué au donneur en phase de retour en un temps court.

La baisse du calcium ionisé dans le sang circulant associé à l'hypomagnésémie est à l'origine de la symptomatologie d'hyperactivité neuromusculaire (hyperexcitabilité, fasciculations, myoclonies, tétanie, troubles du rythme cardiaque, spasme laryngé...)

Chez l'homme, la plupart des effets toxiques du citrate ont été décrits à l'occasion de transfusions massives de produits sanguins labiles, d'échanges plasmatiques en plasma frais congelé, de transplantations hépatiques.

Chez les donneurs, des accidents liés au citrate sont survenus au cours d'aphérèses. Plus la vitesse d'infusion de sang « citraté » est rapide, plus importante est la défaillance de la performance du ventricule gauche. Après une transfusion rapide, on note une diminution du calcium ionisé : à partir de 0,6 mEq/L, un élargissement du complexe QRS et une augmentation de l'intervalle QT sont observés.

Une étude portant sur 15 procédures d'aphérèse a montré une diminution moyenne de 32% du taux de calcium ionisé accompagnée d'une augmentation moyenne de l'intervalle QT de l'ordre de 80 msec (de 50 à 120 msec). Ces effets survenaient au cours d'une infusion moyenne de citrate de l'ordre de 1,58 mg/kg/min pendant 113 minutes avec un taux de citrate de l'ordre de 26,7 mg/dL à la fin de la procédure.

Sur un plan expérimental chez le chien, la dose létale est de 0,06 mmol de citrate/kg/min pendant 20 minutes alors qu'une dose à 0.04 mmol/kg/min est bien supportée.

Toujours chez le chien, quand la citranémie atteint 0.6 g/L, des arythmies apparaissent et aboutissent à une fibrillation ventriculaire en l'absence de traitement.

## **Contenu en citrate des différentes solutions anticoagulantes utilisées en aphérèse :**

<b>Solutions</b>	<b>Citrate (g/L)</b>
ACD A	22
AB 16	34
AM 16	34
Citrate 4 %	40
CPD 50	44

ACD A=Solution d'Acide Citrique, Dextrose, additionné d'Adénine

CPD=Solution de Citrate de Phosphate Dextrose

## **Epidémiologie**

Les surcharges en citrate ne se rencontrent que lors des procédures d'aphérèses (jamais dans les dons de sang total) et sont directement liées au volume de plasma retourné au donneur en cours de procédure : peu fréquentes dans les aphérèses plasmatiques (< 1%), elles sont plus fréquemment observées dans les aphérèses simples de globules rouges et de plaquettes et dans les aphérèses combinées plaquettes/globules rouges.

Dans une étude multicentrique anglaise, la détection des symptômes modérés concerne 26% des procédures de prélèvements de plaquettes par aphérèse lorsque le donneur est interrogé à ce sujet par le préleveur, soit 9 fois plus élevé que dans les déclarations spontanées.

La quantité de citrate réinjectée au donneur en phase de restitution dépend de plusieurs facteurs : concentration de la solution anticoagulante (AC) utilisée, ratio d'anticoagulation (volume d'anticoagulant/volume sang prélevé), débit de perfusion du sang anticoagulé restitué. Certaines procédures associent la perfusion d'une solution saline en phase de restitution, diminuant ainsi le débit de citrate réinfusé. D'autres procédures adaptent le ratio AC/sang en cours de prélèvement. En cours de procédure, le seul paramètre modifiable directement et immédiatement par l'opérateur est le débit de la pompe de restitution.

La gravité d'une intoxication au citrate est liée à deux complications majeures susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital : le spasme laryngé et les troubles du rythme cardiaque.

Des intoxications graves accidentelles ont été décrites dans certaines situations :

- suite à l'injection directe, rapide et massive de l'anticoagulant « citraté » résultant d'une substitution accidentelle d'un soluté de solution saline par une solution de citrate. Ce type d'accident est prévenu depuis 2011 en France par la mise en place de dispositifs rendant impossible l'interversion des connexions des solutions AC et saline.
- lors d'un montage défectueux de la ligne AC dans la pompe, par absence d'occlusion de la ligne AC.
- par aggravation d'une hypocalcémie préexistante, en lien avec un traitement par un diurétique (ex : Bumétanide).

Certains auteurs attirent l'attention sur un risque d'arythmie théoriquement majoré chez des personnes porteuses d'un allongement de l'espace QT.

## Données nationales

### Rapport d'activité Hémovigilance ANSM (ex Afssaps) 2011 (page 43 ; 3.1.2.2)

Les données rapportées par la base de déclaration nationale e-fit montrent :

- 159 fiches (Fiches des Effets Indésirables Graves Donneurs) décrivent des réactions au citrate suite à un don d'aphérèse ce qui correspond à 14,7 % des EIGD aphasés.
- 43 hommes et 116 femmes, avec une médiane d'âge de 41 ans et des extrêmes de [19-64 ans].
- 92% surviennent pendant le prélèvement (N=146) et 8% après (N=43).
- 60% des réactions sont de gravité modérée (grade 2) et 40% de gravité sévère (grade 3).
- 58% des réactions concernent des dons d'aphérèse combinée plasma/plaquettes,
- 34% des aphasés simples,
- 4% des aphasés simples plaquettes,
- 3% des aphasés combinés plaquettes / globules rouges

On observe que 73 % des cas déclarés concernent les femmes.

## Diagnostic

### Diagnostic positif

- Signes cliniques : symptomatologie d'hyperactivité neuromusculaire qui se traduit par des paresthésies péri-buccales, une augmentation de la tension musculaire pouvant évoluer vers des crampes puis une tétanie, la perception de « tremblements » dans la poitrine, des nausées parfois associées à des vomissements, une sensation de froid. Lorsque l'hypocalcémie s'aggrave, une dépression cardiovasculaire peut s'installer, depuis l'hypotension jusqu'à une arythmie cardiaque pouvant conduire à une fibrillation ventriculaire.
- Signes biologiques : baisse du Calcium ionisé circulant associée à une hypomagnésémie (la calcémie totale est non informative).
- ECG : l'hypocalcémie se manifeste par un allongement de l'intervalle QT sans modification de l'onde T, une diminution des ondes P et T dans certains cas.
- Les variables affectant la symptomatologie sont la vitesse d'infusion, le volume plasmatique du donneur (en relation avec l'effet dilution du citrate ré-infusé) et la susceptibilité très variable d'un individu à un autre.

### Diagnostic différentiel

- la spasmophilie
- l'épilepsie

## Prise en charge thérapeutique

### Préventive

Elle consiste à :

- rechercher la notion de manifestations d'intolérance au citrate lors des dons précédents en aphérèse, afin d'adapter la procédure de prélèvement en diminuant le débit de retour ;
- inciter le donneur à déclarer sans délai les manifestations d'inconfort ressenties lors du prélèvement ;
- conserver dans le dossier donneur les antécédents de manifestations d'intolérance pour en tenir compte lors d'un don ultérieur.

La prescription systématique de calcium per os n'a pas apporté la preuve de son efficacité.

En Grande Bretagne, il existe des recommandations pour adapter le débit de retour en fonction des séparateurs et de l'anticoagulant : le National Blood Service fixe à 15µmol/kg/min le taux maximum (taux moyen, et quantité maximale) de citrate réinfusé.

### Curative

- En première intention : diminuer le débit de retour
- En deuxième intention, à réserver aux formes cliniquement mal tolérées malgré la diminution du débit de retour :
  - o arrêter le prélèvement avec conservation de la voie veineuse
  - o injection intra veineuse lente 10 mL de Gluconate de calcium à 10% en 10-15 minutes (correspondant à un apport calcique de 89,4 mg soit 2,23mMol).

**Seul le calcium IV possède une action thérapeutique prouvée.**

## Déclaration des EIGD dans la base nationale e-fit

Seuls les cas de grade 2, 3 (présentant des manifestations cliniques justifiant d'un traitement par injection de Calcium IV et/ou arrêt de la procédure) et les grades 4 seront déclarés par les correspondants d'hémovigilance des établissements de transfusion sanguine.

Sévérité	Signes/symptômes	Prise en charge
Grade 1	Paresthésies péri-orales et/ou digitales, goût métallique	Diminution du débit de retour
Grade 2	Extension de paresthésies, non résolutive à la diminution du débit de retour	Arrêt de la procédure et/ou injection de gluconate de calcium IV
Grade 3	Persistance ou aggravation des signes du grade 2 malgré le traitement IV et/ou symptômes sévères : convulsion, troubles cardio-vasculaires, spasme laryngé	Poursuite de la supplémentation calcique et prise en charge spécialisée
Grade 4	Décès	