LE PROBLEME DU COLLAPSUS CARDIAQUE ASSOCIE AUX TRANSFUSIONS MASSIVES DE SANG CITRATE

E. A. GAIN, M.D.*

AU COURS des dernières années, il y a eu beaucoup d'opinions d'émisses au sujet des risques que comportait l'administration de grandes quantités de sang citraté. La chirurgie cardiovasculaire et la chirurgie du cancer entreprennent des opérations de plus en plus considérables et il n'est plus rare qu'on doive donner au malade de 10 à 30 bouteilles de sang, ce qui a fait apparaître plusieurs complications et particulièrement des complications cardiaques. Nous n'avons pas l'intention de parler des complications bien connues survenant à la suite d'une erreur humaine de groupe, d'étiquetage et d'administration de sang citraté. Ce genre de réactions et certaines autres réactions sont connues et comprises et ont fait l'objet de plusieurs excellents articles publiés. Nous allons nous limiter à parler de certains aspects sur lesquels il existe encore une bonne part d'ignorance et de désaccord, à savoir: l'intoxication au citrate, la déficience de calcium ionisé, l'excès de potassium, l'hypothermie cardiaque et le rôle que ces facteurs peuvent jouer, nous le craignons, dans la production de l'asystolie cardiaque ou la fibrillation ventriculaire, deux sérieuses complications cardiaques survenant d'habitude à la suite de transfusions massives et rapides de sang citraté.

Le premier problème que nous avons étudié concernant les transfusions a été l'intoxication au citrate. Etant donné que l'acide citrique s'unit au calcium pour former un composé diffusible mais peu ionisé, une grande partie du calcium fixé au citrate est devenu biologiquement inactif, du moins en ce qui le concerne dans la fonction du muscle cardiaque, du muscle squelettique et de la coagulation sanguine. Pour remplir ses fonctions, le calcium doit être présent sous forme ionisée.¹ On a considéré le citrate comme anticoagulant sanguin de toute sécurité parce que, dans les conditions ordinaires, il est utilisé rapidement et, dans le passé, l'on a toujours jugé négligeable le danger d'intoxication au citrate à la suite de transfusions sanguines. Aujourd'hui, les quantités considérables de sang qui se donnent, la vitesse d'administration qu'il faut souvent employer et le nombre grandissant d'hépatiques que l'on soumet à la chirurgie nous font croire que les concentrations de citrate peuvent souvent atteindre des niveaux toxiques. Il est bien connu, aujourd'hui, qu'il peut survenir une augmentation considérable des concentrations de citrate au cours des exsanguino-transfusions chez les enfants souffrant d'érythroblastose; l'on a rapporté de la tétanie et des morts.²

Bunker³ a déclaré qu'il n'existe pas d'accumulation importante de citrate, chez des adultes non porteurs de maladie de foie, si la vitesse de la transfusion ne dépasse pas 500 c.c. en 30 minutes; toutefois, si la vitesse de la transfusion est doublée, chez environ la moitié du nombre de malades dont le foie est sain et

*Department of Anaesthesia, University Hospital, et Faculty of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta.

chez tous les porteurs de maladie de foie, le taux de citrate sérique atteint le chiffre de 9 mg. par 100 ml. On dépasse souvent cette vitesse de transfusion aujourd'hui et, en certains endroits, il n'est pas rare que l'on donne 500 ml. en cinq minutes. L'on a établi¹ qu'un taux de citrate sérique inférieur à 25 mg. pour cent ne pouvait pas diminuer de façon importante le taux de calcium ionisé. Dans la série de cas publiés par Bunker³ il y en avait plusieurs dont le taux dépassait 25 mg. pour cent. Il existe encore un danger plus grand d'atteindre un taux de citrate sanguin excessif si le malade est porteur de troubles hépatiques, d'hypotension, d'hypothermie, de maladies métaboliques affectant le métabolisme du calcium.

L'on n'a pas réussi à mettre en évidence d'effet toxique directement dû au citrate. L'on peut présumer alors que les ennuis sont dus à la diminution du calcium ionisé. Ludbrook et Wynn⁴ ont rapporté quatre cas d'intoxication au citrate dont une mort. Comme résultat de leurs recherches, ils ont trouvé qu'une infusion de citrate à la vitesse de 1 mg. par kilo par minute entraînait un taux de citrate plasmatique de 12.5 mg. pour cent. Ils soutiennent qu'un taux de 90 mg. pour cent est à éviter et que, chez un adulte, cela équivaut à une transfusion de sang citraté à une vitesse constante d'environ 540 ml. par cinq minutes, vitesse qui est atteinte occasionnellement. Pour obtenir un taux de citrate dangereux dans le sang, il faut qu'il existe un retard dans la clearance du citrate dans le plasma, à moins que la transfusion atteigne une très grande vitesse. Les maladies du foie, l'anurie, l'hypothermie, les troubles de la circulation hépatique, ou le clampage de l'aorte abdominale haute peuvent affecter la clearance plasmatique du citrate au point que sa toxicité devienne un danger réel. Il est difficile de reconnaître l'intoxication au citrate. L'hypotension peut, à la fois, être l'effet d'une transfusion rapide et la raison pour laquelle on la donne.

Il existe bien d'autres facteurs qui peuvent produire des changements électrocardiographiques semblables à ceux que l'on observe avec l'hypocaliémie, ainsi en est-il au cours de l'hypothermie, de l'hypokaliémie. Des contractions musculaires et des convulsions peuvent également survenir au cours de l'anesthésie. Le suintement sanguin excessif serait dû tout probablement au remplacement du sang par du sang conservé plutôt qu'au citrate.

Howland et son groupe⁵ ont établi les valeurs normales du citrate chez l'humain. Ils ont également constaté un prolongement de l'espace Q.T. en présence de grandes quantités de citrate et ils ont établi une bonne corrélation entre la vitesse de l'infusion et les taux de citrate plasmatique, mais ils n'ont pas observé de mauvais effets. Les mêmes chercheurs⁶ ont étudié 266 cas dont 114 avaient reçu du calcium en même temps que des transfusions massives et les 152 autres cas n'en avaient pas reçu. Les cas qui avaient reçu du calcium ont présenté un taux de mortalité plus élevé que ceux qui n'en avaient pas reçu. Ils ont la conviction que les effets cardiovasculaires d'un excès de calcium sont plus dangereux que ceux d'une hypokaliémie et ils ne conseillent pas l'emploi du calcium, point de vue qui est certainement contraire à l'enseignement et à la pratique passés et actuels.

Les opinions demeurent partagées en ce qui concerne le besoin ou la valeur du calcium lorsque l'on donne du sang citraté, mais, actuellement, nous avons

des indices sur la possibilité d'apparition d'intoxication au citrate. Des transfusions massives extrêmement rapides, la présence de quoi que ce soit qui va retarder la sortie du citrate du plasma, comme une atteinte hépatique ou rénale, une diminution de débit sanguin hépatique ou rénal, l'hypothermie, le clampage de la partie haute de l'aorte et les maladies où le calcium est mobilisé lentement, voilà ce qui prédispose au danger d'intoxication au citrate et qui devrait faire méditer sur la nécessité de donner du calcium. La dose habituelle que l'on conseille est de un gramme par 1,000 ml. de sang citraté donné, mais cette dose ne peut être qu'approximative car on ne sait jamais quel est le taux du calcium ionisé.

Le deuxième problème qui n'a été étudié qu'au cours des dernières années est le suivant: la possibilité d'intoxication au potassium à la suite de transfusion rapide de grandes quantités de sang conservé. Ici encore, Howland⁴ et ses associés disent qu'il y a peu d'évidence directe chez l'homme pour affirmer que l'hyperkaliémie est la cause de troubles cardiaques que l'on observe souvent au cours de transfusions massives. Ils soutiennent que l'évidence est indirecte puisqu'elle est basée principalement sur le fait que les taux de potassium dans le plasma augmentent progressivement avec l'âge du sang conservé. Le contenu en potassium augmente à la vitesse d'environ 1 mEq./L. par jour. Cette transfusion massive possible de potassium a été citée comme argument additionnel en faveur de l'administration de calcium durant les transfusions dans le but de prévenir un déséquilibre de la relation calcium-potassium.⁷

Howland⁶ a fait une étude des taux de calcium et de potassium chez cinq malades recevant des transfusions rapides: il n'a pas trouvé de taux de potassium anormaux et, chez trois malades, les taux de calcium étaient seulement légèrement inférieurs à la normale, et avaient tendance à s'élever en dépit de l'administration additionnelle de sang.

De plus, ces chercheurs n'ont observé aucune réponse sur la pression à la suite de l'administration de calcium. Bunker,³ au cours de son étude sur l'intoxication au citrate, n'a pas observé d'élévation du potassium sérique au-dessus de la normale. Howland⁶ prétend que, même si le sang conservé contient 10 à 25 mEq. de potassium dans chaque litre de plasma donné à la vitesse de 500 ml. par cinq minutes, ce qui est une vitesse considérable, le dosage total de l'infusion en potassium varierait de 0.6 à 1.6 mEq./L. par minute, ce qui demeure inférieur au taux dangereux de 1.8 mEq./L. minute pour un homme de 70 kilogrammes. L'expérience acquise à la suite de l'emploi du potassium pour produire l'arrêt cardiaque durant la chirurgie à cœur ouvert nous a appris que la concentration moyenne en potassium nécessaire pour produire l'arrêt est d'environ 200 mEq./L., taux que le sang de banque n'atteint jamais.

LeVeen⁷ soutient le point de vue opposé: il croit que ce qui entraîne les troubles cardiaques que nous observons à la suite des transfusions de sang citraté vient du déséquilibre de la relation calcium/potassium. Parmi les malades qu'il a étudiés, il estime que 33-1/3 pour cent des arrêts cardiaques étaient attribuables aux transfusions et que ces malades recevaient une moyenne de 77.7 mEq./L. de potassium. De plus, il affirme que le taux de potassium dans le sang périphérique ne donne pas d'idée du taux dans le sang des grosses veines qui arrivent au cœur. Il signale que, au cours de la chirurgie et de l'hypotension par choc

hémorragique, il existe d'autres sources qui fournissent du potassium; d'abord, au cours du choc hémorragique, l'adrénaline est sécrétée en plus grande quantité, et elle libère du potassium du foie, car si elle libère du glucose elle libère aussi du potassium. De préférence à l'adrénaline, il recommande l'usage de l'isoprotérénol et du levartérénol dont l'activité est moindre dans ce sens. LeVeen également croit que la toxicité du potassium augmente au cours du choc, de l'hypoxie et de l'hypercarbie. De plus, il soutient que la digitale et le calcium ont contrebalancé l'excès de potassium et que l'on peut donner du calcium généreusement lorsque le taux de potassium est élevé et que, même chez les malades digitalinisés, l'on peut donner du calcium en toute sécurité si l'on est certain que le taux de potassium est élevé. Malheureusement, habituellement il est cliniquement impossible de savoir si le potassium est élevé ou le calcium est bas et, comme Howland⁶ l'affirme, spécialement chez les malades digitalinisés, l'excès de calcium est aussi dangereux que l'excès de potassium.

Il semblerait qu'il existe une controverse sur les deux pathogénies, mais il n'existe pas plus de preuves en faveur de l'une que de l'autre. De façon certaine, il n'existe rien qui puisse guider un clinicien dans une situation donnée à moins qu'il possède des facilités de laboratoires supérieures à celles qui sont à la disposition de la moyenne des anesthésistes.

En somme, dans l'état actuel de nos connaissances, ni le déficit de calcium ni l'excédent de potassium n'est évident, excepté dans des circonstances rares; bien peu d'entre nous sont placés pour savoir lequel des deux facteurs joue ou ne joue pas et la prophylaxie devient alors de l'à-peu-près et peut faire plus de mal que de bien.

Une conception nouvelle peut fort bien apporter une explication au collapsus cardiaque associé aux transfusions massives et elle peut elle-même prêter plus d'importance aux changements plutôt faibles des taux de potassium et de calcium: c'est l'effet de l'hypothermie cardiaque qui survient à la suite de transfusions rapides de grandes quantités de sang citraté froid. Boyan,⁸ récemment, a recherché l'apparition de l'hypothermie cardiaque au cours de ce genre de transfusions. Une transfusion rapide de sang froid à 4° C. va abaisser la température de l'organisme et le premier organe exposé au sang froid est le cœur.

Ces chercheurs ont pris des températures oesophagiennes en arrière de l'oreillette et ils ont trouvé que, en général, avant que soit atteinte la quantité de 1,800 ml. de sang transfusé, la température de l'oesophage variait moins de 1.5° C. Ils avertissent que, avant de généraliser cette assertion, il faut tenir compte du poids du corps, de la vitesse de la transfusion, de la température du sang conservé, du temps écoulé depuis l'ouverture des cavités de l'organisme à la température de la salle. Au cours de l'hémorragie, l'organisme perd de la chaleur avec le sang. Boyan a cité des cas où la température oesophagienne a descendu aux environs de 30° C. Ils ont réussi à établir une corrélation entre ces chûtes de température, la quantité de sang transfusé et les modifications du tracé électrocardiographique. Chez plusieurs malades, ils ont donné comme traitement du sang plus chaud et ils ont été surpris des faibles changements de température, de l'absence de modifications du tracé électrocardiographique et de la bonne apparence de ces malades comparée à celle des malades qui devenaient hypothermiques. Il est connu depuis

longtemps qu'en produisant l'hypothermie, les températures au-dessous de 28° C. sont dangereuses à cause de l'apparition plus fréquente de fibrillation ventriculaire. McLean⁹ a observé récemment une fibrillation ventriculaire chez des malades devenus hypothermiques à la suite de transfusion de sang de banque froid. C'est une chose qui peut survenir facilement chez l'enfant qui a tendance à devenir hypothermique durant l'anesthésie. Smith¹⁰ a signalé que plus de chiens survivaient à des transfusions rapides et massives de sang froid si ces transfusions sont données dans les artères plutôt que dans les veines. Lorsqu'il est donné dans une artère, le sang circule et se réchauffe, le citrate est métabolisé et la température du coeur droit ne descend rarement plus de 2 ou 3° C. Lorsque de semblables transfusions sont données dans les veines, le sang citraté froid et acide atteint le coeur avant de se mélanger virtuellement et il entraîne une chute brutale de température du coeur droit, puis une fibrillation. Il est bien connu que du sang citraté acide en grande quantité est plus toxique que du sang hépariné en quantité et de température égales.

L'abaissement de la température de l'organisme n'affecte pas seulement la condition, les potentiels de repos et d'action du muscle cardiaque, mais, de plus, il nuit aux mouvements des ions à travers les membranes du muscle cardiaque. D'autres facteurs qui peuvent jouer un rôle important sous cet aspect-là de l'hypothermie, ce sont les modifications du pH et du pCO₂. L'acidose accompagne régulièrement le choc hémorragique et elle doit sans doute jouer un rôle. Le sang citraté est une substance acide dont le pH varie entre 6.6 et 7.1 et de grandes quantités de sang, en présence d'hypovolémie et d'hypotension pourraient contribuer fortement à l'aggravation d'une acidose métabolique. Si la situation se complique d'une circulation pulmonaire inadéquate, l'on pourrait s'attendre à trouver des taux de CO₂ élevés dans le sang et les tissus. En présence d'acidose métabolique, il existe une diminution des bicarbonates du système tampon et le sang devient moins apte à pouvoir transporter le CO₂ des tissus vers les poumons. Après avoir étudié le problème de l'acidose, Thrower¹² pense que la mort et le choc peuvent être causés par une diminution du pouvoir de transport en CO₂ du sang, ce qui mène à l'accumulation de produits acides dans la cellule, à la narcose au CO₂ et à la mort. Ces chercheurs ont démontré que l'acidose s'accompagne d'une diminution de la force de contraction du ventricule, du débit cardiaque, de la tension artérielle et que le myocarde et le système vasculaire répondent moins bien aux injections de vasopresseurs; puis, si l'acidose est corrigée, tous ces troubles disparaissent. Nous devrions songer plus souvent à l'emploi des bicarbonates intraveineux pour corriger cette acidose métabolique.

Apparemment, il existe peu d'études publiées sur les déséquilibres acide-base à la suite de transfusions massives de citrate chez l'homme. En repassant la littérature, nous n'avons pas trouvé d'études spécifiques sur cet aspect du problème. Litwin¹³ a publié une étude sur l'alcalose métabolique qui suit une transfusion massive de citrate, mais il attache peu d'importance à l'acidose métabolique immédiate qui apparaît, si ce n'est qu'il signale son apparition et il mentionne que l'alcalose qui suit la transfusion apparaît plusieurs heures après la transfusion et atteint son sommet le troisième jour. Cette alcalose produit un effet salulaire en corrigeant l'acidose métabolique de l'hypotension hémorragique.

Boue,¹⁴ étudiant l'effet du sang citraté sur le cœur isolé du chien, a observé un ralentissement et un effet inotrope négatif puis, finalement, un arrêt en diastole. Ces effets sont décelables lorsque le pH atteint 7.2 et l'arrêt survient lorsque le pH varie de 6.8 à 7.0. Le calcium ne corrigerait pas cela, mais l'addition de THAM au sang a produit une amélioration, puis, si le taux de calcium est normal, cela rétablirait la fonction cardiaque.

Boyan et Howland⁸ ont observé que, au cours des transfusions massives de sang citraté qui s'accompagnent de troubles cardiaques, il existe un facteur commun possible: l'hypothermie du cœur. L'hypothermie, si elle est seule, ne semble pas dangereuse, mais si elle s'accompagne de l'existence possible de troubles du calcium et du potassium, d'un pH bas, d'excès de CO₂ d'hypoxie tissulaire causée par une hypotension marquée, l'hypothermie peut alors devenir le facteur déterminant d'une asystolie ou d'une fibrillation ventriculaire. L'addition de l'acidose métabolique causée par le citrate et l'hypoxie tissulaire pourrait être un autre facteur aggravant. En conséquence, à la lumière des études faites, s'il devient nécessaire de donner rapidement de grandes quantités de sang conservé, citraté et froid, il semblerait que l'on doive tenir compte de tous ces facteurs.

ADDENDUM. Après que cet article a été envoyé à l'éditeur, John P. Bunker et ses associés ont publié une étude intitulée "Les effets hémodynamiques du citrate de soude administré par voie endoveineuse" (*New England Journal of Medicine* 266 (8): 372-378, 22 février 1962). Ces chercheurs ont étudié les effets chez les chiens et chez l'homme et ils ont démontré, pour la première fois chez l'humain à des taux de citrate sérique qu'il est possible d'atteindre au cours de transfusions rapides chez le malade, l'existence d'une dépression cardiaque qui peut varier de modérée à marquée. Ils ont observé une dépression circulatoire à des taux de citrate variant de 50 à 75 mg. par 100 ml., taux qui, à leur avis, peuvent être atteints si l'on transfuse plusieurs bouteilles de sang citraté à la vitesse d'une bouteille à toutes les trois ou quatre minutes à un homme de 70 kilogrammes. Ils mentionnent également que le chlorure de calcium, la digitale et, à un degré moindre, l'épinéphrine peuvent être efficaces pour protéger le cœur contre l'intoxication par le citrate.

Ils signalent également que le porteur de lésions cardiaques, ou le malade en état de choc hémorragique, peut manifester une tolérance moindre à des taux élevés de citrate et que les effets d'autres facteurs, tels que l'hyperkaliémie, une augmentation de la concentration du sang en ion hydrogène et l'anesthésie peuvent partager, avec l'acide citrique, un effet additionnel sur l'étiologie du désastre circulatoire.

REFERENCES

1. YENDT, EDMUND R. Citrate Intoxication. *Canad. M.A.J.* 76: 141 (1957).
2. WEXLER, IRVING B.; PINCUS, JOSEPH B.; NATELSON, SAMUEL; & LUGAVOY, JULIUS K. The Fate of Citrate in Erythroblastotic Infants Treated with Exchange Transfusions. *J. Clin. Invest.* 28: 474 (1959).
3. BUNKER, J. P.; STETSON, J. P.; COW, R. C.; GELLO, H. C.; & MURPHY, A. S. Citric Acid Intoxication. *J.A.M.A.* 157: 1361 (1955).
4. LUDBROOK, J., & WYNN, V. Citrate Intoxication Clinical and Experimental Study. *Brit. Med. J.* 2: 523 (1958).

5. HOWLAND, W. S.; BELLVILLE, J. W.; ZUCKER, M. B.; BOYAN, C. P.; & CLIFTON, E. E. Massive Blood Replacement; Failure to Observe Citrate Intoxication. *Surg., Gynec. & Obst.* 105: 529 (1957).
6. HOWLAND, W. S.; JACOBS, R. G.; & GOULET, A. H. Evaluation of Calcium Administration during Blood Rapid Replacement. *Anesth. & Analg.* 39: 557 (1960).
7. LEVEEN, J. H.; RASTERNAK, H. S.; LUSTRIN, I.; SHAPIRO, R.; BECKER, E.; & HELFT, A. H. Hemorrhage and Transfusion as Major Cause of Cardiac Arrest. *J.A.M.A.* 173: 770 (1960).
8. BOYAN, C. PAUL, & HOWLAND, W. S. Blood Temperature a Critical Factor in Massive Transfusion. *Anesthesiology* 22: 559 (1961).
9. MACLEAN, L. D., & VAN TYNA, A. Ventricular Fibrillation. *J.A.M.A.* 175: 471 (1961).
10. SMITH, ROBERT M., & STETSON, JOHN B. Therapeutic Hypothermia. *New Eng. J. Med.* 265: 1149 (1961).
11. HOFFMAN, B. F. Temperature Effects on Cardiac Membrane Potentials; Physiology of Induced Hypothermia. National Academy of Sciences, Publication 451, Washington, D.C. (1956), pp. 302-326.
12. THROWER, W.; DARBY, T.; & ALDINGER, E. Acid Base Derangements and Myocardial Contractility. *A.M.A. Arch. Surg.* 82: 56 (1961).
13. LITWIN, MARTIN S.; SMITH, LOUIS L.; & MOORE, FRANCIS D. Metabolic Alkalosis Following Massive Transfusion. *Surgery* 45: 805 (1959).
14. BOUE, A. E.; HERMANN, G.; & SHAW, R. S. Study of Bank Blood Toxicity. *Surg., Gynec. & Obst.* 113: 40 (1961).