INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

Prise en charge de l'extravasation associée aux traitements antinéoplasiques

Guide de pratique clinique

Juin 2014

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Rapport rédigé par
Jim Boulanger

Avec la collaboration du
Comité de l'évolution des pratiques en oncologie et du sous-comité dédié aux guides et aux conseils du Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques à la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document et ses annexes sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteur
Jim Boulanger, Ph. D., Unité d'évaluation en cancérologie

Collaborateurs
Karine Almanric, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)
Andrée Ducharme, B. Pharm., M. Sc., Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Annick Dufour, B. Pharm., M. Sc., Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)
Sophie Fortier, B. Pharm., M. Sc., Hôpital Royal-Victoria (CUSM)

Coordination
Stéphanie Goulet, Ph. D., Unité d'évaluation en cancérologie

Soutien documentaire
Micheline Paquin, *tech. doc.*

Édition

Responsable
Diane Guilbault

Coordination
Patricia Labelle

Révision linguistique
Révision Littera Plus

Traduction
Mark Wickens

Vérification bibliographique
Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2014
Bibliothèque et Archives Canada, 2014
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-70761-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2014

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Prise en charge de l'extravasation associée aux traitements antinéoplasiques. Guide de pratique rédigé par Jim Boulanger. Québec, Qc : INESSS; 2014. 58p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Direction

Dr Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)
Dr Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)
Mme Stéphanie Goulet, Ph. D., coordonnatrice, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

Membres

Karine Almanric, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)
Dr Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)
Gino Boily, Ph. D., méthodologiste, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)
Philippe Bouchard, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)
Dr Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)
Marie-Pascale Guay, B. Pharm., M. Sc., Hôpital général juif
Dre Rahima Jamal, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Notre-Dame (CHUM)
Dr Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du Groupe d'étude en oncologie du Québec
Nathalie Letarte, B. Pharm., M. Sc., DESG, BCOP, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments
Dr Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)
Dr Gilles Pineau, responsable de l'Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)
Dr Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)
Dre Isabelle Roy, radio-oncologue, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)
Dr Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)
Dr François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

En collaboration avec le sous-comité dédié aux guides et aux conseils du Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques à la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux

Karine Almanric, présidente, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)
Philippe Bouchard, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Amélie Chartier, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôpital général de Montréal (CUSM)
Andrée Ducharme, B. Pharm., M. Sc., Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Annick Dufour, B. Pharm., M. Sc., Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain–Charles-Le Moyne)
Sophie Fortier, B. Pharm., M. Sc., Hôpital Royal Victoria (CUSM)
Marie-Élaine Genest, B. Pharm., M. Sc., Hôpital Brome Missisquoi-Perkins (CSSS La Pommeraie)
Dominique Goulet, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôpital de l'Enfant-Jésus (CHU de Québec)
Nathalie Letarte, B. Pharm., M. Sc., DESG, BCOP, Hôpital Notre-Dame (CHUM)
Mélanie Masse, B. Pharm., M. Sc., Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)
Mélanie Simard, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce guide de pratique, les lecteurs externes sont :

Luisa Luciani Castiglia, infirmière, M. Sc. A, CON(C), Hôpital général de Montréal (CUSM)

Isabelle Côté, B. Pharm., M. Sc., Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec)

Lucie Laporte, infirmière, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain–Charles-Le Moyne)

France Paquet, infirmière, M. Sc. inf., VA-BC, CVAA(c) (CUSM)

D^re^ Geneviève Faucher, hématologue et oncologue médicale, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

Déclaration de conflit d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIERES

EN BREF I
RÉSUMÉ II
SUMMARY V
SIGLES ET ACRONYMES VIII
INTRODUCTION 1
1 MÉTHODOLOGIE 3
1.1 Question clinique 3
1.2 Revue de la littérature 3
1.3 Niveaux de preuve et grades de recommandation 3
1.4 Rédaction, révision et adoption 3
2 CLASSIFICATION DES AGENTS 4
2.1 Agents vésicants 4
2.2 Agents irritants 6
2.3 Agents non irritants 6
3 FACTEURS DE RISQUE ET PRÉVENTION DE L'EXTRAVASATION 8
3.1 Facteurs de risque 8
3.1.1 Facteurs liés au patient 8
3.1.2 Facteurs liés à la procédure d'administration 8
3.1.3 Facteurs liés au personnel administrant la chimiothérapie 9
3.2 Prévention de l'extravasation 10
4 DÉTECTION DE L'EXTRAVASATION 12
4.1 Remarques formulées par le patient 12
4.2 Évaluation visuelle 12
4.3 Surveillance de la voie d'administration intraveineuse 13
5 DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL 14
6 TRAITEMENT 16
6.1 Principes généraux dans le cas d'une extravasation par voie périphérique 16
6.2 Principes généraux dans le cas d'une extravasation par voie centrale 19
6.3 Antidotes 19
6.3.1 Diméthylsulfoxide 19
6.3.2 Dexrazoxane 20
6.3.3 Hyaluronidase 21
6.3.4 Thiosulfate de sodium 22

6.3.5 Corticostéroïdes 23
6.4 Traitement chirurgical 26
7 SUIVI ET DOCUMENTATION DE L'EXTRAVASATION 28
DISCUSSION 29
CONCLUSION 32
RECOMMANDATIONS 33
ANNEXE A ALGORITHMES POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'EXTRAVASATION 35
ANNEXE B NIVEAUX DE DONNÉES PROBANTES ET ÉCHELLE DE RECOMMANDATIONS TRADUITS DE L'ASCO 37
ANNEXE C ÉLÉMENTS À TROUVER DANS UNE TROUSSE D'EXTRAVASATION 38
ANNEXE D LISTE DES ANTINÉOPLASIQUES ET TRAITEMENT IMMÉDIAT REQUIS SI EXTRAVASATION 39
ANNEXE E EXTRAVASATION D'AGENT CYTOTOXIQUE – DOCUMENTATION 41
ANNEXE F FICHE D'INFORMATION À L'INTENTION DE L'USAGER – EXTRAVASATION 45
ANNEXE G FICHE D'INFORMATION – DMSO 47
ANNEXE H FICHE D'INFORMATION – DEXRAZOXANE 49
ANNEXE I FICHE D'INFORMATION – HYALURONIDASE 51
RÉFÉRENCES 53

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Classification des agents antinéoplasiques selon leur potentiel de dommage cellulaire en cas d'extravasation 7
Tableau 2 Facteurs de risque de l'extravasation 10
Tableau 3 Description des mesures préventives 11
Tableau 4 Comparaisons des réactions liées à l'administration intraveineuse de chimiothérapie 15
Tableau 5 Recommandations d'utilisation des compresses sèches froides et tièdes par les principales lignes directrices 18
Tableau 6 Recommandations d'utilisation du DMSO en cas d'extravasation 20
Tableau 7 Recommandations d'utilisation de la dexrazoxane en cas d'extravasation 21
Tableau 8 Recommandations d'utilisation de l'hyaluronidase en cas d'extravasation 22
Tableau 9 Recommandations d'utilisation du thiosulfate de sodium en cas d'extravasation 23
Tableau 10 Recommandations d'utilisation de corticostéroïdes topiques en cas d'extravasation 24
Tableau 11 Antidotes disponibles pour le traitement de l'extravasation 25
Tableau 12 Indications de prise en charge chirurgicale en cas d'extravasation 26
Algorithme A-1 Principes généraux dans le cas d'une extravasation par voie périphérique 35
Algorithme A-2 Principes généraux dans le cas d'une extravasation par voie centrale 36
Tableau C-1 Éléments à trouver dans une trousse d'intervention – Extravasation 38
Tableau D-1 Liste des antinéoplasiques et traitement immédiat requis en cas d'extravasation 39
Tableau E-1 Documentation de l'extravasation par un agent cytotoxique 41
Tableau E-2 Suivi de l'extravasation par un agent cytotoxique 43
Tableau E-3 Échelle de gradation de l'extravasation par un agent cytotoxique 44

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Exemple d'extravasation non traitée, attribuable à un agent vésicant 5
Figure 2 Extravasation avec un agent vésicant se liant à l'ADN (doxorubicine) 5
Figure 3 Extravasation avec un agent vésicant se liant à l'ADN (épirubicine) 6
Figure 4 Technique d'injection recommandée pour l'hyaluronidase 22
Figure 5 Débridement chirurgical des tissus touchés 27

EN BREF

L’extravasation est une complication potentiellement grave pouvant survenir au cours de l’administration de la chimiothérapie. Peu de données probantes sont disponibles pour permettre l’élaboration d’un schéma de prise en charge optimale.

Le présent guide a été préparé par le Comité de l’évolution des pratiques en oncologie en collaboration avec le sous-comité dédié aux guides et aux conseils du Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques à la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux. L’objectif est de faire état de la documentation scientifique pertinente concernant la prise en charge et le traitement de l’extravasation survenue au cours de l’administration de chimiothérapie à des patients atteints de cancer.

La détermination des facteurs de risque potentiels ainsi que l’application des méthodes de prévention peuvent diminuer les risques d’extravasation. La reconnaissance et la prise en charge des symptômes deviennent essentielles pour les patients touchés par cette complication. L’enseignement adéquat aux patients concernant les symptômes à surveiller ainsi que la formation du personnel responsable de l’administration de la chimiothérapie, de la prévention et de la prise en charge de l’extravasation sont alors essentiels.

L’utilisation de compresses sèches tièdes ou froides ainsi que de divers antidotes déterminés en fonction de l’agent responsable permettent de traiter l’extravasation. L’utilisation du diméthylsulfoxide, de la dexrazoxane, de l’hyaluronidase ou du thiosulfate de sodium est recommandée selon l’agent qui a causé l’extravasation. Une approche chirurgicale doit être considérée lorsque le traitement conservateur avec les antidotes est insuffisant ou en présence de morbidités sévères.

Le suivi des patients permet d’évaluer la progression ou la régression des symptômes et ainsi de prendre les mesures appropriées. Le temps de suivi est variable selon les progrès cliniques observés. L’utilisation d’un gabarit validé permettra d’optimiser la collecte d’information et d’uniformiser la marche à suivre en cas d’extravasation.

RÉSUMÉ

Contexte et objectifs

L'extravasation est une complication potentiellement grave pouvant survenir au cours de l'administration de la chimiothérapie. Peu de données probantes sont disponibles pour permettre l'élaboration d'un schéma de prise en charge optimale.

Le présent guide a été préparé par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) en collaboration avec le sous-comité dédié aux guides et aux conseils du Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques à la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux. L'objectif est de faire état de la documentation scientifique pertinente concernant la prise en charge et le traitement de l'extravasation survenue au cours de l'administration de chimiothérapie à des patients atteints de cancer.

Méthodes

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée dans l'outil de recherche Pubmed. La période couverte s'est étendue du début de l'existence de la banque jusqu'à avril 2014 inclusivement. La littérature concernant le traitement de l'extravasation est bien souvent empirique, anecdotique et controversée. Pour ces raisons, les recommandations pour la pratique clinique et les consensus d'experts publiés par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriés. Ils proviennent, notamment, de la British Columbia Cancer Agency (BCCA), de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) en collaboration avec l'European Oncology Nursing Society (EONS), du Gippsland Oncology Nurses Group (GONG), du Humber and Yorkshire Coast Cancer Network (HYCCN), de l'Oncology Nursing Society (ONS) et du West of Scotland Cancer Advisory Network Clinical Leads Group (WOSCAN).

Résultats

La détermination des facteurs de risque potentiels ainsi que l'application des méthodes de prévention peuvent diminuer les risques d'extravasation. La reconnaissance et la prise en charge des symptômes deviennent essentielles pour les patients touchés par cette complication. L'enseignement adéquat aux patients concernant les symptômes à surveiller de même qu'au personnel responsable de l'administration de la chimiothérapie, de la prévention et de la prise en charge de l'extravasation est essentiel.

L'utilisation de compresses sèches tièdes ou froides ainsi que de divers antidotes déterminés en fonction de l'agent responsable permet de traiter l'extravasation. L'utilisation du diméthylsulfoxide (DMSO), de la dexrazoxane, de l'hyaluronidase ou du thiosulfate de sodium est recommandée selon l'agent en cause de l'extravasation. Une approche chirurgicale doit être considérée lorsque le traitement conservateur avec les antidotes est insuffisant ou en présence de morbidités sévères.

Le suivi des patients permet d'évaluer la progression ou la régression des symptômes et ainsi de prendre les mesures appropriées. Le temps de suivi est variable selon les progrès cliniques observés. L'utilisation d'un gabarit validé permettra d'optimiser la collecte d'information.

Recommandations

Considérant les données probantes disponibles à ce jour et les lignes directrices publiées par divers organismes (BCCA, ESMO-EONS, GONG, HYCCN, ONS et WOSCAN), le CEPO recommande (recommandation de grade D à moins d'avis contraire) :

Général

1. Que toutes les chimiothérapies soient administrées dans des centres où le personnel est qualifié;
2. Que le personnel responsable de l'administration de la chimiothérapie reçoive une formation adéquate pour la prévention et la prise en charge de l'extravasation;
3. Qu'une procédure documentée et facilement accessible soit mise en place dans les centres administrant de la chimiothérapie. La présence d'une ou de plusieurs trousses destinées au traitement de l'extravasation est fortement conseillée;
4. Que les patients soient informés du risque possible d'extravasation, des mesures de prévention et qu'ils soient formés à reconnaître les premiers symptômes afin d'en aviser immédiatement le personnel;
5. Que le ou les agents vésicants soient administrés en premier lorsque plusieurs agents différents sont donnés, si le protocole le permet;

Traitement

Extravasation par voie périphérique

6. Qu'un type de compresse particulier soit utilisé en fonction de l'agent antinéoplasique ayant causé l'extravasation :
   a. Compresse sèche froide (0 ^{o}C, 20 à 30 minutes à la fois et répétée 4 fois par jour pour les 24 à 48 premières heures suivant l'extravasation) :
      i. Agents alkylants
      ii. Agents irritants (à l'exception de l'oxaliplatine)
      iii. Agents non irritants (une seule application, puis au besoin)
      iv. Anthracyclines
      v. Antibiotiques (mitomycine C, dactinomycine, mitoxantrone)
      vi. Amsacrine
      vii. Taxanes
   b. Compresse sèche tiède (44 à 50 ^{o}C, 20 à 30 minutes à la fois et répétée 4 fois par jour pour les 24 à 48 premières heures suivant l'extravasation) :
      i. Alcaloïdes de la vinca
      ii. Oxaliplatine;
7. Que le DMSO (99 %, 4 gouttes/10 cm^2 aux 6 à 8 heures pour 7 à 14 jours à débuter dans les 10 premières minutes suivant l'extravasation) soit utilisé pour le traitement de l'extravasation aux agents suivants :
   a. Mitomycine C
   b. Anthracyclines, à défaut d'une possibilité de traitement avec la dexrazoxane dans les 6 heures suivant l'extravasation;

8. Que la dexrazoxane (1 000 mg/m^2 [maximum : 2 000 mg/dose] aux jours 1 et 2 puis 500 mg/m^2 [maximum : 1 000 mg/dose] au jour 3) soit utilisée pour le traitement de l'extravasation aux anthracyclines (recommandation de grade A). Un réseau de distribution pourrait être mis en place pour faciliter la disponibilité du produit;
9. Que l'hyaluronidase (150 à 1 500 unités (U); 150 U/ml dans la voie ou 1 500 U/ml pour 5 injections de 0,2 ml) soit utilisée pour le traitement de l'extravasation aux alcaloïdes de la vinca. Un réseau de distribution pourrait être mis en place pour faciliter la disponibilité du produit;
10. Que les corticostéroïdes systémiques ne soient pas utilisés pour le traitement de l'extravasation;
11. Que les corticostéroïdes topiques soient utilisés si nécessaire pour le traitement de l'inflammation autour du site d'extravasation, sauf en présence d'alcaloïdes de la vinca et d'épipodophyllotoxines;
12. Qu'une consultation en chirurgie soit demandée si la condition médicale du patient le justifie;
13. Que soient appliquées les mesures de l'algorithme A-1 pour la prise en charge de l'extravasation par voie périphérique (annexe A);

Extravasation par voie centrale

14. Que le diagnostic soit confirmé par veinographie ou par imagerie;
15. Que la dexrazoxane (1 000 mg/m^2 [maximum : 2 000 mg/dose] aux jours 1 et 2 puis 500 mg/m^2 [maximum : 1 000 mg/dose] au jour 3) soit utilisée pour le traitement de l'extravasation aux anthracyclines (recommandation de grade A);
16. Que soient appliquées les mesures de l'algorithme A-2 pour la prise en charge de l'extravasation par voie centrale (annexe A);

Suivi et documentation

17. Que chaque incident d'extravasation soit documenté dans le dossier médical et rapporté de manière exhaustive. L'utilisation d'un gabarit contenant toute l'information à recueillir est fortement conseillée;
18. Qu'un rapport d'incident soit complété (formulaire AH-223), suivant la politique locale de l'établissement;
19. Qu'un suivi soit fait aux 24 à 48 heures pendant la première semaine puis aux semaines si amélioration jusqu'à la résolution des symptômes.

SUMMARY

Management of the extravasation of antineoplastic agents

Background and objectives

Extravasation is a potentially serious complication that can occur during the administration of chemotherapy. There is little evidence for developing an optimal management scheme.

This guideline was prepared by the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) in cooperation with the guideline and advice subcommittee of the Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques of the Ministère de la Santé et des Services sociaux's Direction québécoise de cancérologie. The objective was to examine the relevant scientific literature on the management and treatment of extravasation that occurs when chemotherapy is administered to cancer patients.

Methods

A scientific literature review was conducted using the PubMed search tool. The period covered was from the inception of the database up to and including April 2014. The literature on the treatment of extravasation is very often empirical, anecdotal and much debated. For these reasons, the clinical practice recommendations and expert consensuses published by certain international organizations and cancer agencies were included as well. In particular, they are from the British Columbia Cancer Agency (BCCA), the European Society of Medical Oncology (ESMO) in conjunction with the European Oncology Nursing Society (EONS), the Gippsland Oncology Nurses Group (GONG), the Humber and Yorkshire Coast Cancer Network (HYCCN), the Oncology Nursing Society (ONS) and the West of Scotland Cancer Advisory Network Clinical Leads Group (WOSCAN).

Results

Determining the potential risk factors and taking preventive measures can reduce the risk of extravasation. Recognizing and managing the symptoms is essential in patients with this complication. Providing adequate instruction on the symptoms to watch for to patients and to personnel responsible for administering chemotherapy, preventing and managing extravasation is essential.

Warm or cold, dry compresses and various antidotes, which are determined according to the agent involved, are used to treat extravasation. The use of dimethylsulfoxide (DMSO), dexrazoxane, hyaluronidase or sodium thiosulfate is recommended, depending on the agent that has extravasated. Consideration should be given to a surgical approach when conservative treatment with antidotes is inadequate or if the patient has severe morbidities.

Patients are monitored to assess the progression or regression of symptoms and to thus take the appropriate measures. Monitoring time varies according to the observed clinical progress. A validated template can be used to optimize information gathering.

Recommendations

Given the evidence available at this time and the guidelines published by various organizations (BCCA, ESMO-EONS, GONG, HYCCN, ONS and WOSCAN), the CEPO recommends (Grade D

recommendation, unless indicated otherwise):

General

1. That all chemotherapies be administered at facilities whose personnel are qualified;
2. That personnel responsible for administering chemotherapy be adequately trained in extravasation prevention and management;
3. That a written and easily accessible procedure be established at facilities that administer chemotherapy. Having one or more extravasation treatment kits on hand is strongly advised;
4. That patients be informed of the potential risk of extravasation and of the preventive measures, and that they be trained to recognize the initial symptoms so that they can inform the personnel at once;
5. That the vesicant or vesicants be administered first when several different agents are to be given, if the protocol allows this;

Treatment

Peripheral extravasation

6. That a specific type of compress be used according to the extravasated antineoplastic agent:
   a. A cold, dry compress (0 °C, 20 to 30 minutes at a time and repeated 4 times a day for the first 24 to 48 hours after the extravasation):
      i. Alkylating agents
      ii. Irritants (with the exception of oxaliplatin)
      iii. Non-irritants (apply once, then as needed)
      iv. Anthracyclines
      v. Antibiotics (mitomycin C, dactinomycin and mitoxantrone)
      vi. Amsacrine
      vii. Taxanes
   b. A warm, dry compress (44 to 50 °C, 20 to 30 minutes at a time and repeated 4 times a day for the first 24 to 48 hours after the extravasation):
      i. Vinca alkaloids
      ii. Oxaliplatin
7. That DMSO (99%, 4 drops/10 cm^2 every 6 to 8 hours for 7 to 14 days, starting within the first 10 minutes after the extravasation) be used to treat extravasation of the following agents:
   a. Mitomycin C
   b. Anthracyclines, if treatment with dexrazoxane within the first 6 hours after the extravasation is not possible
8. That dexrazoxane (1000 mg/m^2 [maximum: 2000 mg/dose] on days 1 and 2, then 500 mg/m^2 [maximum: 1000 mg/dose] on day 3) be used to treat the extravasation of anthracyclines (Grade A recommendation). A distribution network could be put in place to facilitate access to dexrazoxane;

9. That hyaluronidase (150 to 1500 units (U); 150 U/mL into the line or 1500 U/mL for five 0.2-mL injections) be used to treat the extravasation of vinca alkaloids. A distribution network could be put in place to facilitate access to hyaluronidase;
10. That systemic corticosteroids not be used to treat extravasation;
11. That topical corticosteroids be used if necessary to treat inflammation around the extravasation site, except if the patient is receiving vinca alkaloids or epipodophyllotoxins;
12. That a surgical consultation be requested if warranted by the patient's medical condition;
13. That the measures indicated in Algorithm A-1 be taken to manage peripheral extravasation (Appendix A);

Central extravasation

14. That the diagnosis be confirmed by venography or imaging;
15. That dexrazoxane (1000 mg/m^2 [maximum: 2000 mg/dose] on days 1 and 2, then 500 mg/m^2 [maximum: 1000 mg/dose] on day 3) be used to treat the extravasation of anthracyclines (Grade A recommendation);
16. That the measures indicated in Algorithm A-2 be taken to manage central extravasation (Appendix A);

Follow-up and documentation

17. That each extravasation incident be recorded in the patient's chart and exhaustively reported. The use of a template indicating all the information that needs to be gathered is strongly recommended;
18. That an incident report be completed (Form AH-223) in accordance with the facility's local policy;
19. That a follow-up be done every 24 to 48 hours during the first week, then every week, if there is improvement, until the symptoms resolve.

SIGLES ET ACRONYMES

ADN	Acide désoxyribonucléique
ALT	Alanine aminotransférase
APES	Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartate aminotransférase
BCCA	British Columbia Cancer Agency
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
DAV	Dispositif d'accès vasculaire
DMSO	Diméthylsulfoxide
EONS	European Oncology Nursing Society
ESMO	European Society of Medical Oncology
GONG	Gippsland Oncology Nurses Group
HYCCN	Humber and Yorkshire Coast Cancer Network
ONS	Oncology Nursing Society
U	Unité
WOSCAN	West of Scotland Cancer Advisory Network Clinical Leads Group

INTRODUCTION

L'extravasation est la fuite d'un liquide à partir d'un vaisseau sanguin vers l'espace sous-cutané ou périvasculaire. Au cours d'un traitement pour le cancer, l'extravasation est l'administration inappropriée ou accidentelle de la chimiothérapie dans l'espace périvasculaire ou dans les tissus sous-cutanés plutôt que dans le compartiment intraveineux [Infusion Nurses Society, 2011].
Le degré des dommages faits aux tissus est directement tributaire des propriétés du médicament, de la durée d'exposition de ce dernier dans les tissus et de la quantité infiltrée. L'extravasation résulte en une réaction allant de l'irritation locale à la nécrose tissulaire sévère de la peau, du tissu sous-cutané, du système vasculaire périphérique, des ligaments ou des tendons [Schulmeister, 2007; Viale, 2006; Cox *et al.*, 1988]. La plupart des agents antinéoplasiques peuvent causer des dommages tissulaires à des degrés variés en cas d'extravasation.

Malgré les mesures préventives, la prévalence de l'extravasation varie entre 0,01 % et 7 % selon les publications [Schulmeister, 2011a; EONS, 2007; Schulmeister, 2007; Bertelli *et al.*, 1995; Larson, 1982]. L'extravasation par voie périphérique représente entre 0,5 % et 6 % des effets indésirables associés à la chimiothérapie [EONS, 2007; Reeves, 2007; Goolsby et Lombardo, 2006]. Les données relatives à l'extravasation à la suite de l'administration d'une chimiothérapie par voie centrale sont plus limitées. À cet égard, une récente étude prospective a révélé une fréquence de l'extravasation de 0,24 % [ESMO-EONS, 2012]. Certaines données suggèrent que l'incidence de l'extravasation est en baisse. L'amélioration de la procédure de perfusion, de la reconnaissance précoce des fuites du médicament et de la formation du personnel aux techniques d'intervention en cas d'extravasation pourraient expliquer cette diminution.
Une étude rétrospective a montré que l'incidence globale était dix fois plus élevée en 1987 comparativement à 2002 (diminution de 0,1 % à 0,01 %) [Langstein *et al.*, 2002].

L'extravasation peut produire des ulcérations et de la nécrose en l'absence de traitement [Ener *et al.*, 2004; Bertelli, 1995]. Afin de réduire la sévérité des dommages tissulaires, l'extravasation doit être détectée et traitée rapidement [EONS, 2007]. Cet effet indésirable doit être considéré comme une urgence oncologique [HYCCN, 2013].

Sachant que l'extravasation peut avoir des conséquences graves, il est impératif que chaque centre d'oncologie élabore un protocole et des directives concernant la prévention et le traitement de l'extravasation afin de réduire les complications sérieuses, les besoins d'interventions chirurgicales et les reports de traitement de chimiothérapie [EONS, 2007]. Même les patients pour lesquels l'extravasation n'évolue pas vers un dommage tissulaire ulcératif peuvent rapporter une douleur ou une sensation d'inconfort, et cette complication peut entraîner, comme conséquence indirecte, un arrêt du traitement ou une hospitalisation pour la prise en charge de cet effet indésirable [EONS, 2007].

La Food and Drug Administration approuvait pour la première fois en 2007 un antidote pour le traitement de l'extravasation à la suite d'un traitement aux anthracyclines [FDA, 2007]. En 2012, l'European Society of Medical Oncology (ESMO), en collaboration avec l'European Oncology Nursing Society (EONS), publiait des lignes directrices sur le traitement de l'extravasation [ESMO-EONS, 2012].

Ce guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur le sujet en

abordant la prévention, la détection, les traitements non pharmacologiques et pharmacologiques ainsi que le suivi de l'extravasation. Il se veut un outil destiné aux professionnels de la santé pour les aider à prévenir, à reconnaître et à traiter le plus adéquatement et le plus rapidement possible l'extravasation.

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Question clinique

Réviser la littérature scientifique portant sur la prise en charge et le traitement de l'extravasation à la suite de l'utilisation de chimiothérapie chez les patients atteints de cancer.

1.2 Revue de la littérature

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *extravasation*, *chemotherapy*, *vesicant, antidote* et *skin toxicity* dans l'outil de recherche Pubmed. La période couverte s'est étendue du début de l'existence de la banque jusqu'à avril 2014 inclusivement. Les études à caractère économique n'ont pas été retenues.

Plusieurs recommandations pour le traitement de l'extravasation sont empiriques, anecdotiques et controversées. Elles proviennent d'essais sur les animaux, de rapports de cas et d'études prospectives non randomisées. La documentation scientifique sur le sujet étant très abondante mais de qualité variable, les revues systématiques ainsi que les recommandations pour la pratique clinique et les consensus d'experts publiés par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriés. Ont été consultés, notamment, la British Columbia Cancer Agency (BCCA), l'ESMO en collaboration avec l'EONS, le Gippsland Oncology Nurses Group (GONG), le Humber and Yorkshire Coast Cancer Network (HYCCN), l'Oncology Nursing Society (ONS) et le West of Scotland Cancer Advisory Network Clinical Leads Group (WOSCAN). À ce jour, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), la Multinational Association of Supportive Care in Cancer et le National Comprehensive Cancer Network n'ont pas publié de lignes directrices sur le sujet. La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la documentation scientifique. Seules les publications en anglais et en français ont été retenues.

1.3 Niveaux de preuve et grades de recommandation

Les niveaux de données probantes et grades de recommandation utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations formulées dans ce guide (annexe B).

1.4 Rédaction, révision et adoption

Un groupe de travail mandaté par le sous-comité dédié aux guides et aux conseils du Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques à la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux a rédigé le présent guide, en collaboration avec le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Un groupe d'experts indépendants du comité a, par la suite, effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse ainsi que les recommandations du présent document.

2 CLASSIFICATION DES AGENTS

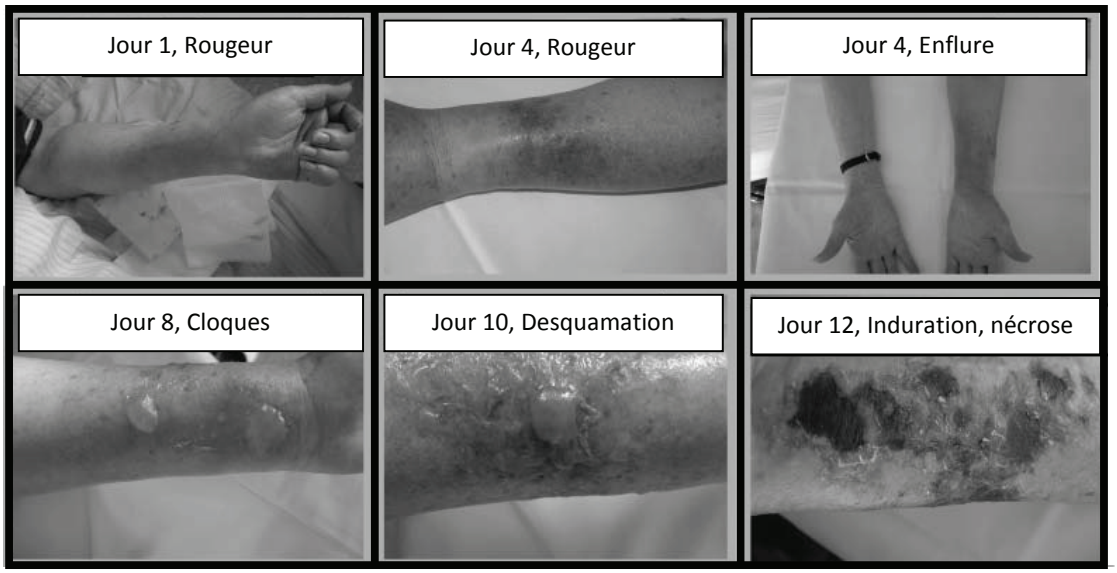
Les médicaments antinéoplasiques peuvent être regroupés en trois catégories selon leur tendance à causer un dommage tissulaire en cas d'extravasation : les agents vésicants, irritants et non irritants.

2.1 Agents vésicants

Les agents vésicants peuvent causer de la douleur, de l'œdème, de l'érythème et potentiellement mener à la formation de cloques et de nécrose tissulaire lorsqu'ils sont injectés hors de la veine ou administrés dans les tissus (figures 1, 2 et 3) [Sauerland *et al.*, 2006]. Il est estimé qu'un tiers des extravasations d'agents vésicants vont produire des ulcérations et de la nécrose en l'absence de traitement [Ener *et al.*, 2004; Bertelli, 1995]. Les agents vésicants peuvent être subdivisés en deux sous-catégories selon les mécanismes causant les dommages tissulaires :

- Agents se liant à l'ADN : ces médicaments sont absorbés localement et ils pénètrent dans les cellules. Ils se lient aux acides nucléiques de l'ADN et provoquent la mort cellulaire par apoptose [Langer *et al.*, 2000; Raymond *et al.*, 1998; Dorr, 1990]. L'agent vésicant reste lié à l'ADN de la cellule morte et il peut être absorbé par endocytose par les cellules adjacentes, causant la lyse de ces dernières, entraînant ainsi un cycle continu de dommage tissulaire [Doornaert *et al.*, 2013]. Ce processus peut résulter en une atteinte progressive et permanente des tissus [Ener *et al.*, 2004]. Les anthracyclines se trouvent dans cette classe d'agents vésicants;
- Agents ne se liant pas à l'ADN : ces médicaments, comme les alcaloïdes de la vinca et les taxanes, induisent la mort cellulaire en interférant avec la mitose cellulaire par l'intermédiaire des microtubules (inhibition ou stabilisation) ou de la stabilisation de la topoisomérase [Schrijvers, 2003]. Ces agents étant métabolisés, les dommages causés sont généralement de légers à modérés, ils sont localisés et la condition du patient s'améliore au fil du temps [Ener *et al.*, 2004].

Figure 1 Exemple d'extravasation non traitée, attribuable à un agent vésicant



Source : De Wit *et al.*, 2013.

Figure 2 Extravasation avec un agent vésicant se liant à l'ADN (doxorubicine)

Trois jours après l'extravasation
Source : Schulmeister, 2011b.

Figure 3 Extravasation avec un agent vésicant se liant à l'ADN (épirubicine)

Deux semaines après l'extravasation
Source : Alexandre Ferland, CSSS Haut-Richelieu-Rouville.

2.2 Agents irritants

Les agents irritants peuvent produire un effet transitoire caractérisé par une sensation de brûlure et de douleur et la présence de rougeur au moment de l'injection et de l'extravasation. L'extravasation d'un agent irritant ne produit toutefois pas de nécrose. Par contre, un large volume extravasé d'un agent concentré pourrait mener à la formation d'ulcères dans les tissus mous [Doornaert *et al.*, 2013].

2.3 Agents non irritants

Les agents non irritants ne produisent habituellement pas de réaction locale au site d'injection ou aux tissus environnants lors de l'extravasation [Schulmeister, 2007]. Par contre, les patients peuvent remarquer une légère inflammation et une sensation d'inconfort.

Le tableau 1 propose une classification des agents selon le potentiel de dommage tissulaire qu'ils peuvent causer. La classification a été faite sur la base des meilleures preuves disponibles, en priorisant l'information provenant de la monographie lorsque celle-ci était disponible. Il est important de prendre note que certains agents peuvent se trouver dans deux catégories selon la source consultée.

Tableau 1 Classification des agents antinéoplasiques selon leur potentiel de dommage cellulaire en cas d'extravasation

Agent vésicant			
Agent se liant à l'ADN			
Agent alkylant	**Anthracycline**	**Autre (antibiotique)**	**Autre**
busulfan	daunorubicine	dactinomycine	amsacrine
carmustine	doxorubicine	mitomycine C	trabectédine
	épirubicine	mitoxantrone	
	idarubicine	streptozocine	
Agent ne se liant pas à l'ADN			
Alcaloïde de la vinca	**Taxane**		
vinblastine	docétaxel		
vincristine	paclitaxel		
vinorelbine			
Agent irritant			
bendamustine*	étoposide	melphalan	témozolomide
carboplatine	fluorouracil	nélarabine	téniposide
cisplatine†	ifosfamide	oxaliplatine*	topotécan
dacarbazine	irinotécan	paclitaxel en nanoparticules lié à de l'albumine*	trastuzumab emtansine
doxorubicine liposomale pégylée			
Agent non irritant/non vésicant			
alemtuzumab	brentuximab	fludarabine	pémétrexed
asparaginase	cabazitaxel	gemcitabine	pertuzumab
azacitidine	cétuximab	interféron	raltitrexed
bevacizumab	cladribine	ipilimumab	rituximab
bléomycine	clofarabine	méthotrexate	temsirolimus
bortézomib‡	cyclophosphamide	ofatumumab	thiotepa
	cytarabine	panitumumab	trastuzumab
	éribuline		trioxyde d'arsenic

* D'autres sources (rapports de cas, lignes directrices) ont rapporté des propriétés vésicantes à ces agents.
† D'autres sources (rapports de cas, lignes directrices) ont rapporté des propriétés irritantes à cet agent.
‡ Le cisplatine est considéré comme vésicant à des concentrations égales ou supérieures à 0,4 mg/ml selon certaines sources. Par contre, les recommandations actuelles de dilution en font un agent habituellement irritant.
Sources : BCCA, 2012; ESMO-EONS, 2012; Ener *et al.*, 2004.

3 FACTEURS DE RISQUE ET PRÉVENTION DE L'EXTRAVASATION

3.1 Facteurs de risque

Certains facteurs de risque peuvent augmenter la probabilité de développer une extravasation. Il est important de pouvoir les reconnaître adéquatement afin d'en réduire la probabilité, soit à l'aide de mesures préventives ou, dans certains cas, par l'utilisation de dispositifs d'accès vasculaire (DAV) centraux [WOSCAN, 2009]. Ces facteurs peuvent être associés au patient, liés à la procédure d'administration employée ou au personnel administrant la chimiothérapie [ESMO-EONS, 2012; EONS, 2007; Sauerland *et al.*, 2006]. Le tableau 2 résume certains facteurs de risque associés au patient ou à la procédure utilisée.

3.1.1 Facteurs liés au patient

L'éducation des patients est primordiale puisqu'ils sont normalement les premiers à détecter une douleur, une brûlure ou encore une démangeaison nouvelle au site d'injection.
Une attention particulière doit être portée aux patients qui pourraient avoir de la difficulté à rapporter ces symptômes (p. ex. : troubles mentaux, sédation, troubles de communication, barrière de langage, etc.).

L'utilisation d'un DAV central devrait être envisagée chez les patients avec un réseau veineux pauvre préalablement documenté, qui doivent recevoir plusieurs cycles de chimiothérapie vésicante ou des perfusions continues (p. ex. : 12 à 24 heures) de chimiothérapie [ESMO-EONS, 2012; WOSCAN, 2009; EONS, 2007; Ener *et al.*, 2004].

3.1.2 Facteurs liés à la procédure d'administration

La sélection appropriée du site d'injection est essentielle pour réduire les risques d'extravasation. Par exemple, il est préférable d'éviter d'installer le cathéter près des structures tendineuses, neurovasculaires, articulaires, d'une chirurgie récente ou d'un site de radiothérapie afin de prévenir le phénomène de réactions cutanées réactivées (*recall*[1]) ou encore d'éviter de se trouver à proximité d'un tissu endommagé [De Wit *et al.*, 2013]. Il est aussi préférable d'installer le cathéter sur l'avant-bras du côté opposé à une mastectomie, à une dissection axillaire ou à un lymphœdème, le débit veineux pouvant être altéré ou diminué dans ces conditions [ESMO-EONS, 2012; WOSCAN, 2009; EONS, 2007; Ener *et al.*, 2004]. L'administration d'une chimiothérapie du même côté qu'une mastectomie demeure un sujet controversé [ESMO-EONS, 2012].

Le DAV périphérique doit avoir été installé récemment (< 24 heures) [WOSCAN, 2009; GONG, 2007]. Il est suggéré d'utiliser des compresses chaudes à l'aisselle, à la main et au site d'injection pour permettre de dilater les veines en périphérie, aidant ainsi l'insertion du cathéter [WOSCAN, 2009].

[1] Réactivation de lésions cutanées à la suite de l'administration d'un agent cytotoxique après une radiothérapie externe, survenant uniquement au site irradié.

Les agents antinéoplasiques doivent être dilués selon les recommandations et le temps d'administration conseillé doit être respecté. Pour faciliter la reconnaissance du type de substance administrée, la mention « vésicant » ou « irritant » peut être inscrite sur l'étiquette apposée sur le sac de chimiothérapie, rappelant ainsi que la vigilance devra être accrue.
La vitesse d'administration, l'emplacement, l'état du site d'insertion et la présence de retour veineux pendant la perfusion doivent être documentés, de même que les effets indésirables rapportés par le patient [HYCCN, 2013].

L'ordre d'administration des agents de chimiothérapie demeure controversé, mais il semble y avoir une tendance à administrer les agents vésicants en premier [HYCCN, 2013; WOSCAN, 2009; GONG, 2007; Goolsby et Lombardo, 2006; Kassner, 2000]. Une des hypothèses proposées est que l'intégrité vasculaire diminue avec le temps, les veines étant plus stables et moins irritées en début de traitement. L'évaluation de la perméabilité de la veine est aussi plus précise, et le patient plus apte à détecter les symptômes de l'extravasation. À l'opposé, l'agent vésicant peut masquer une contraction des veines, phénomène précurseur de l'extravasation. L'administration de l'agent vésicant en premier peut irriter et fragiliser les veines pour la suite du traitement [Goolsby et Lombardo, 2006; Kassner, 2000]. Cet ordre peut être différent dans certains protocoles afin de respecter des considérations pharmacocinétiques et d'éviter une augmentation de la toxicité [GONG, 2007].

3.1.3 Facteurs liés au personnel administrant la chimiothérapie

Le personnel responsable de l'administration de la chimiothérapie doit recevoir une formation adéquate et celle-ci doit être maintenue et renouvelée afin de réduire les risques d'extravasation. Le personnel doit connaître les moyens de prévention d'une extravasation et être entraîné à la prévention et à la reconnaissance des signes et des symptômes d'une extravasation afin que celle-ci soit diagnostiquée et traitée le plus rapidement possible. La mise en place d'un protocole ou d'une politique locale facilement accessible est donc à privilégier dans les centres administrant de la chimiothérapie [ESMO-EONS, 2012; WOSCAN, 2009; EONS, 2007].

Tableau 2 Facteurs de risque de l'extravasation

Facteur de risque lié au patient	Facteur de risque lié à la procédure
› Veines petites et fragiles › Veines dures ou sclérosées (p. ex. : à la suite de multiples traitements de chimiothérapie antérieurs ou de l'utilisation de drogues illicites injectables) › Veines proéminentes mais mobiles (p. ex. : personnes âgées) › Maladies associées à une altération de la circulation sanguine ou à une diminution des sensations en périphérie (p. ex : neuropathie périphérique, diabète, maladie de Raynaud, lymphœdème, syndrome de la veine cave supérieure*, maladie vasculaire périphérique) › Patients agités ou confus (probabilité accrue de déloger le cathéter veineux) › Barrière de communication (rend plus difficile la détection rapide des symptômes d'extravasation) › Médication concomitante (vasodilatateurs, anticoagulants, diurétiques, antiplaquettaires, stéroïdes, analgésiques) qui peut, selon le cas, augmenter le flux sanguin, prédisposer les patients aux saignements, supprimer la réponse inflammatoire, diminuer la sensation de douleur, etc. › Obésité (accès veineux périphérique plus difficile)	› Personnel inexpérimenté ou n'ayant pas reçu de formation préalable › Multiples tentatives d'installation du cathéter périphérique › Installation d'un cathéter à un site non favorable ou un endroit de flexion (p. ex. : intérieur du coude, dos de la main, face intérieure du poignet) › Pression engendrée par une pompe d'administration dans un cathéter périphérique pour la chimiothérapie vésicante › Cathéter central installé de façon inadéquate (mauvais positionnement du réservoir, migration de l'extrémité distale du cathéter, difficulté à sécuriser l'aiguille à pointe non perforante [Huber], non perméable, sans retour veineux, etc.) › Perfusion prolongée de plus de 30 à 60 minutes ou en continu pour la chimiothérapie vésicante › Utilisation d'un cathéter de gros calibre. La portion du cathéter dans la veine est insuffisante par rapport à la portion qui est dans les tissus sous-cutanés (obésité, veine profonde). Cela augmente le risque de délogement du cathéter

* L'augmentation de la pression sanguine peut être associée à une probabilité accrue de fuite à l'endroit du site d'injection.
Sources : HYCCN, 2013; ESMO-EONS, 2012; WOSCAN, 2009; EONS, 2007; GONG, 2007.

3.2 Prévention de l'extravasation

La démarche la plus importante pour réduire les conséquences de l'extravasation est la prévention [Schrijvers, 2003]. La plupart des extravasations peuvent être évitées avec la mise en place d'une procédure et de techniques d'administration sécuritaires et normalisées. Le tableau 3 propose des mesures préventives pour diminuer le risque d'extravasation.

Tableau 3 Description des mesures préventives

Mesure liée au cathéter et au site d'insertion	Mesure liée à l'administration
› Immobiliser le membre choisi pour le site d'injection › Privilégier les veines de gros calibre de l'avant-bras avec un cathéter de petit calibre pour l'administration périphérique › Éviter les sites d'insertion proches des tendons, des articulations et des structures nerveuses › Ne pas utiliser l'intérieur du poignet et éviter la fosse antécubitale (pli du coude), car l'insertion dans une zone de flexion risque davantage le délogement du cathéter › Éviter le dos de la main et le poignet, car le peu de tissus facilite les dommages aux structures sous-jacentes en cas d'extravasation et le risque de syndrome du compartiment › Recouvrir le site d'injection d'un pansement transparent (doit être visible en tout temps) › En cas de doute, changer l'emplacement du cathéter › Une veinographie ou une radiographie pulmonaire pourrait être faite lorsqu'il y a un doute sur le positionnement adéquat du cathéter central › Utiliser un cathéter souple en polyéthylène ou en téflon. Ne jamais utiliser d'aiguilles à ailette « papillon » (plus de risque de percer la veine) › Utiliser une tubulure d'extension et un système de stabilisation du cathéter périphérique › Insérer un nouveau cathéter périphérique si l'autre est en place depuis plus de 24 heures	› Rincer la tubulure (25 ml minimum) avec un soluté compatible (NS ou dextrose 5 %) avant et après l'administration de chaque agent pour assurer la perméabilité et l'absence d'inconfort ou d'enflure › Confirmer la présence de retour veineux avant l'administration de la chimiothérapie pour s'assurer que le cathéter est correctement introduit dans la veine › Utiliser une voie centrale si un agent vésicant doit être administré sur > 30 à 60 minutes › Administrer un agent vésicant sur ≥ 10 minutes (à l'exception des alcaloïdes de la vinca*) › Ne pas administrer les médicaments vésicants à l'aide d'une pompe à perfusion, lors de l'administration en périphérie (exceptions : paclitaxel et docétaxel, administrés en perfusion périphérique par l'intermédiaire d'une pompe, sous étroite surveillance). Une évaluation complète des risques doit être réalisée. › Lors d'administration d'un agent vésicant par voie périphérique, administrer un soluté primaire compatible › Vérifier régulièrement le site d'injection (présence d'enflure, d'inflammation, de rougeurs) (vésicant : aux 5 à 10 minutes; non vésicant : aux 30 minutes) et le retour veineux (porter une attention particulière dans le cas des agents vésicants et irritants) avant et pendant toute l'administration de la chimiothérapie › Documenter et vérifier la perméabilité de la veine et les symptômes du patient lors de l'administration de chimiothérapie › Être très vigilant dans le cas du traitement des patients présentant des facteurs de risque (tableau 2) › Être vigilant concernant le délogement de l'aiguille d'accès, l'absence de retour veineux, la présence de thrombose veineuse, d'enflure le long du trajet du cathéter, de la mâchoire ou du cou, une sensation anormale au moment de l'irrigation (il est normal de « goûter » ou « sentir une odeur » au moment de l'irrigation, mais anormal de ressentir l'injection ou d'entendre le son d'une rivière ou d'un flot de liquide du côté du cathéter), la formation de fibrine, le déplacement de l'extrémité distale (si cathéter central) ou la rupture du cathéter › Ne pas permettre aux patients de quitter l'aire sous supervision clinique lors de l'administration d'un agent vésicant › Ajuster l'alarme de pression d'occlusion, si possible, lorsqu'une pompe volumétrique est utilisée pour la perfusion › Connaître les paramètres de surveillance clinique à vérifier durant l'administration de la chimiothérapie › Connaître les signes et symptômes d'extravasation pouvant se manifester : douleur, rougeur, œdème, érythème, induration, absence de retour veineux, résistance à l'irrigation, résistance ou modification du débit de la perfusion, douleur à l'épaule, au cou où à l'oreille du côté du cathéter veineux central, présence d'écoulement à l'endroit du pansement

* Il a été observé que l'incidence de l'irritation veineuse est significativement plus faible avec un débit d'infusion de 6 à 10 minutes dans le cas de la vinorelbine.
Sources : BCCA, 2012; ESMO-EONS, 2012; ONS, 2009; WOSCAN, 2009; EONS, 2007; Schulmeister, 2007; Atallah *et al.*, 2006; APES, 2003; Rittenberg *et al.*, 1995.

4 DÉTECTION DE L'EXTRAVASATION

L'extravasation peut causer une variété de symptômes non spécifiques dont la gravité peut varier considérablement. Un retard dans la détection et le traitement de l'extravasation peut augmenter la probabilité de développer un dommage tissulaire et une nécrose. C'est pourquoi il est primordial qu'une extravasation soit détectée rapidement [EONS, 2007]. De nombreux signes et symptômes suggérant une extravasation peuvent être détectés à la suite des remarques formulées par le patient, de l'évaluation du site d'injection et du contrôle du DAV.

4.1 Remarques formulées par le patient

Le patient doit être informé du risque d'extravasation. Il doit être avisé de rapporter la moindre douleur ou sensation anormale autour du site d'administration ou du DAV le plus tôt possible pendant le traitement de chimiothérapie [EONS, 2007]. Cela est particulièrement important s'il s'agit d'une chimiothérapie vésicante [ESMO-EONS, 2012]. Les signes et les symptômes les plus fréquemment observés par le patient sont [ESMO-EONS, 2012; WOSCAN, 2009] :

- Douleur
- Œdème
- Érythème
- Inconfort ou sensibilité
- Sensation de brûlure ou de picotement
- Accumulation visible de liquide sous la peau

Dans le cas de l'administration par un DAV central, ces symptômes se manifestent au thorax, aux épaules et au cou, ou tout au long du trajet du cathéter. Aucun de ces symptômes ne confirme une extravasation, mais il convient de vérifier le retour veineux et de faire un diagnostic différentiel. Par ailleurs, une extravasation peut se produire sans que ces symptômes se manifestent [ONS, 2009].

4.2 Évaluation visuelle

Les signes et symptômes les plus courants qui se manifestent au site[2] ou autour du DAV sont [ONS, 2009; EONS, 2007] :

- Signes et symptômes initiaux :
  - Œdème
  - Érythème
  - Accumulation visible de liquide sous la peau
- Signes et symptômes retardés :
  - Inflammation
  - Induration

[2] Dans certains cas, les extravasations peuvent se produire à un site éloigné du site d'injection comme le long d'une veine affaiblie, à un site d'extravasation antérieur, au site d'une ponction veineuse ou au site d'insertion d'un cathéter inséré précédemment.

- Formation de phlyctènes
- Nécrose ou ulcération

Ces symptômes peuvent être observés dans les minutes suivant l'administration du traitement et jusqu'à quelques mois plus tard [De Wit *et al.*, 2013]. Les agents vésicants peuvent provoquer des phlyctènes dans les heures ou les jours qui suivent. L'extravasation peut aussi survenir sans symptômes, mais quand même avoir de graves conséquences telle la présence de nécrose ou d'ulcères douloureux pouvant s'étendre bien au-delà de la région initialement touchée [Schulmeister et Pollack, 2011; ONS, 2009]. La présence d'infection retardée et la formation d'abcès peuvent entraîner des complications supplémentaires.

La présence de certains agents peut être détectée longtemps après l'événement aigu. Il a été montré que des résidus de doxorubicine pouvaient être détectés cinq mois après l'extravasation, entraînant une douleur persistante, la formation d'œdème et des troubles fonctionnels importants telle l'altération de la mobilité [Richardson et Johnson, 1997].

4.3 Surveillance de la voie d'administration intraveineuse

La vérification de la voie d'administration intraveineuse devrait aider à confirmer toute suspicion d'extravasation. Les signes associés aux cathéters (périphériques ou centraux) sont [EONS, 2007] :

- Résistance accrue lors de l'administration de médicaments intraveineux tubulure
- Perfusion lente ou difficile
- Changement dans le flux de la perfusion
- Retour veineux, à partir du cathéter, hésitant ou inexistant

Toutefois, il peut y avoir extravasation même en présence d'un retour veineux [EONS, 2007].

5 DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

La distinction entre l'extravasation et d'autres réactions locales est essentielle pour poser le bon diagnostic. La reconnaissance des différents symptômes permettra de choisir le traitement approprié selon le type de réaction [EONS, 2007]. Certaines chimiothérapies peuvent causer des réactions qui ressemblent à de l'extravasation même si elles sont correctement administrées [ESMO-EONS, 2012].

Les patients présentant de l'irritation veineuse ont rapporté des symptômes de douleur et un serrement le long de la veine près du site. Les veines peuvent être rougeâtres ou foncées, mais il y a absence d'œdème et présence d'un retour veineux [ONS, 2009; Goodman et Riley, 1997]. La réaction locale d'hypersensibilité (*flare*[3]) est un événement rare (3 %) et localisé [Wickham *et al.*, 2006]. Elle est accompagnée de démangeaisons et d'urticaire le long de la veine, sans œdème ni perte du retour veineux [Curran *et al.*, 1990]. Elle se résout en moins de 24 heures, généralement en 1 à 2 heures, rarement plus [Rudolph et Larson, 1987]. Ce type de réaction peut être observé dans le cas de l'administration d'anthracyclines [WOSCAN, 2009]. Le tableau 4 compare les caractéristiques de l'extravasation à celles observées lorsqu'il y a irritation veineuse ou réaction d'hypersensibilité.

[3] Réaction allergique locale, immédiate, généralement indolore, entraînant une libération d'histamine.

Tableau 4 Comparaisons des réactions liées à l'administration intraveineuse de chimiothérapie

	Extravasation		Irritation veineuse	Réaction locale d'hypersensibilité (*flare*)
	Manifestation immédiate	Manifestation tardive		
Signe ou symptôme				
Douleur	(+) ou (-)	augmente en intensité	sensation de brûlure au site d'injection et de serrement le long de la veine près du site	(-)/rare*
Rougeur	(+) ou (-)	augmente en intensité	la veine peut être rougeâtre ou foncée	présente au site d'injection et le long du trajet veineux
Œdème	(+) ou (-)	augmente en intensité	(-)	(-)
Ulcération	(-)	présente si extravasation non traitée d'un agent vésicant	(-)	(-)
Retour veineux	(+) ou (-)	s. o.	(+)	(+)
Autres	(+) ou (-) changement dans le débit de la perfusion	s. o.	phlébite chimique	urticaire et prurit
Conduite	voir section 6		application de chaleur, plus grande dilution du médicament après validation de la stabilité avec le pharmacien, utilisation d'une veine de plus gros calibre, cathéter central	rincer la veine avec une solution saline ou administrer de l'hydrocortisone ou de la diphénhydramine; dans le doute, traiter comme une extravasation
Médicaments en cause	antinéoplasiques classés comme irritants ou vésicants (tableau 1)		amsacrine carmustine cisplatine dacarbazine épirubicine 5-fluorouracil en continu et en association avec cisplatine gemcitabine vinorelbine	asparaginase cisplatine daunorubicine doxorubicine épirubicine melphalan

(+) : présent; (-) : absent; s. o. : sans objet.
* Il s'agit plus de démangeaison que de douleur [ONS, 2009].
Sources : ESMO-EONS, 2012; WOSCAN, 2009; EONS, 2007; GONG, 2007.

6 TRAITEMENT

Lorsqu'une extravasation survient, il est important d'agir rapidement afin de réduire les dommages tissulaires. Aucune étude ne compare les différentes méthodes existantes pour traiter l'extravasation, mais certains organismes ont publié des lignes directrices visant à encadrer le traitement de l'extravasation. Les mesures particulières dépendent de la nature du médicament en cause, de l'étendue de l'extravasation et de la localisation de celle-ci [Ener *et al.*, 2004]. Le traitement doit commencer aussitôt que l'extravasation est suspectée afin de limiter le plus possible le contact entre l'agent extravasé et les tissus environnants [EONS, 2007]. La mise en place d'une trousse d'intervention en cas d'extravasation contenant les instructions, le matériel et les antidotes recommandés est suggérée par plusieurs organisations [ESMO-EONS, 2012; WOSCAN, 2009]. L'annexe C indique ce qui devrait se trouver dans cette trousse. Des mesures générales doivent être prises en fonction de l'agent responsable de l'extravasation (annexe D).

6.1 Principes généraux dans le cas d'une extravasation par voie périphérique

Dès que l'extravasation est suspectée, l'administration de la chimiothérapie doit immédiatement être cessée afin d'éviter que le médicament ne se répande davantage dans les tissus [De Wit *et al.*, 2013; HYCCN, 2013; BCCA, 2012; ESMO-EONS, 2012; WOSCAN, 2009; EONS, 2007; GONG, 2007; Larson, 1982; Spiegel, 1981; Yosowitz *et al.*, 1975]. La tubulure doit être enlevée mais le cathéter doit rester en place [HYCCN, 2013; BCCA, 2012; ESMO-EONS, 2012; WOSCAN, 2009; EONS, 2007; Cox *et al.*, 1988]. Une seringue peut être utilisée pour aspirer lentement la plus grande quantité possible d'agent et de sang présents dans le cathéter et les tissus [De Wit *et al.*, 2013; HYCCN, 2013; ESMO-EONS, 2012; Schulmeister, 2011a; EONS, 2007; GONG, 2007; Hirsh et Conlon, 1983; Ignoffo et Friedman, 1980; Yosowitz *et al.*, 1975]**.** Aucune pression ne doit être faite sur la zone concernée pour éviter que l'agent ne se répande davantage [ESMO-EONS, 2012; EONS, 2007; GONG, 2007]. Le cathéter peut ensuite être retiré [EONS, 2007; APES, 2003]. Il est important de délimiter au crayon la zone atteinte afin de permettre le suivi de son évolution [HYCCN, 2013; ESMO-EONS, 2012; Schulmeister, 2011a; WOSCAN, 2009; EONS, 2007]. Il est aussi souhaitable de photographier la zone, surtout lorsqu'un agent vésicant est concerné ou selon le volume infiltré et la sévérité de la réaction [Schulmeister, 2011a; WOSCAN, 2009]. Il est recommandé de surélever le membre atteint afin d'en réduire l'enflure et de le bouger doucement pour en maintenir la mobilité [ESMO-EONS, 2012; WOSCAN, 2009; EONS, 2007; GONG, 2007; Yosowitz *et al.*, 1975]. Un analgésique peut aussi être proposé au patient, si nécessaire [ESMO-EONS, 2012; WOSCAN, 2009; EONS, 2007; GONG, 2007].

Selon l'antinéoplasique concerné, il est recommandé d'appliquer des compresses sèches pour les 24 à 48 premières heures [Schulmeister, 2011a] (tableau 5). Les compresses humides ne sont pas recommandées car elles peuvent causer de la macération [Doellman *et al.*, 2009].
Les compresses sèches tièdes (entre 44 °C et 50 °C) vont entraîner une vasodilatation, augmenter le débit sanguin, la distribution et l'absorption de l'agent en cause et ainsi entraîner la dispersion de celui-ci hors du site d'injection [Rapid Aid Ltd, 2013]. La chaleur est utilisée pour les antinéoplasiques ne se liant pas à l'ADN tels les alcaloïdes de la vinca. Par contre, l'utilisation de compresses sèches tièdes pour les taxanes semble controversée et celle de compresses

sèches froides (0 °C) est favorisée [Chew et Chuen, 2009; Stanford et Hardwicke, 2003; Raley *et al.*, 2000]. Parmi les agents irritants, l'oxaliplatine nécessite aussi l'utilisation de compresses sèches tièdes puisque les compresses froides pourraient augmenter la neurotoxicité. Selon la source consultée, les compresses sèches tièdes doivent être appliquées pendant une période de 20 à 60 minutes à la fois et leur application doit être répétée toutes les 6 heures pour les 24 à 48 premières heures [ESMO-EONS, 2012; Schulmeister, 2011a; WOSCAN, 2009; EONS, 2007].

Les compresses sèches froides vont causer une vasoconstriction et réduire la dispersion de la chimiothérapie; elles permettront au système vasculaire et lymphatique de redistribuer localement l'agent causal [Rapid Aid Ltd, 2013]. Le froid est utilisé dans le cas des agents se liant à l'ADN (anthracyclines, antibiotiques, agents alkylants) et des agents irritants (à l'exception de l'oxaliplatine), non irritants ou non vésicants. Selon la source consultée, les compresses sèches froides doivent être appliquées pendant une période de 20 à 60 minutes et leur application doit être répétée aux 2 à 6 heures au cours des 24 à 48 premières heures suivant l'extravasation [ESMO-EONS, 2012; WOSCAN, 2009; EONS, 2007]. Il est recommandé d'éviter d'appliquer des compresses sèches froides pendant les 15 minutes précédant l'administration de l'antidote dexrazoxane puisque l'effet vasoconstricteur du froid pourrait diminuer localement son efficacité [TopoTarget, 2011; Schulmeister, 2011a]. En plus de l'utilisation de compresses sèches tièdes ou froides, des mesures spécifiques à l'agent concerné peuvent alors être prises pour contrer l'effet, lorsque nécessaire (section 6).

Tableau 5 Recommandations d'utilisation des compresses sèches froides et tièdes par les principales lignes directrices

	BCCA, 2012	ESMO-EONS, 2012	HYCCN, 2013	GONG, 2007	WOSCAN, 2009
Médicament	amsacrine* carmustine* dactinomycine* daunorubicine doxorubicine épirubicine idarubicine* melphalan* mitomycine paclitaxel* streptozocine*	anthracyclines antibiotiques (mitomycine dactinomycine) agents alkylants	amsacrine carboplatine carmustine cisplatine dacarbazine dactinomycine daunorubicine docétaxel doxorubicine doxorubicine-liposomale pégylée épirubicine étoposide idarubicine irinotécan mitomycine mitoxantrone oxaliplatine paclitaxel streptozocine téniposide topotécan	amsacrine cisplatine dactinomycine daunorubicine doxorubicine doxorubicine-liposomale pégylée† épirubicine idarubicine mitomycine C mitoxantrone	amsacrine azacitidine bortézomib‡ busulfan carmustine carboplatine‡ dacarbazine dactinomycine daunorubicine doxorubicine doxorubicine-liposomale pégylée épirubicine étoposide fluorouracil‡ idarubicine irinotécan méthotrexate‡ mitomycine mitoxantrone raltitrexed‡ streptozocine téniposide topotécan trioxyde d'arsenic
Compresse	sèche froide	sèche froide	sèche froide	sèche froide	sèche froide
Temps	1 x 1 heure puis 15 à 20 minutes	20 minutes	90 minutes	1 heure	30 minutes
Fréquence	4 à 5 fois par jour x 24 à 48 heures	4 fois par jour x 24 à 48 heures	aux 2 heures x 24 heures	n.d.	aux 4 heures x 24 heures
Médicament	oxaliplatine vinblastine vincristine vinorelbine	sels de platine taxanes vinblastine vincristine vinorelbine	vinblastine vincristine vinorelbine	bléomycine* carboplatine† cladribine* cyclophos-phamide* cytarabine* dacarbazine† docétaxel* étoposide* fludarabine* fluorouracil* gemcitabine* ifosfamide* irinotécan† melphalan* méthotrexate* raltitrexed* téniposide* thiotépa* topotécan* vinblastine§ vincristine§ vinorelbine§ steptozocine†	alemtuzumab bévacizumab bléomycine cétuximab cladribine clofarabine cyclophosphamide cytarabine cisplatine docétaxel fludarabine gemcitabine ifosfamide melphalan nélarabine oxaliplatine paclitaxel pémétrexed rituximab thiotépa trastuzumab vinblastine vincristine vinorelbine
Compresse	sèche tiède	sèche tiède	sèche tiède	sèche tiède	sèche tiède
Temps	1 x 1 heure puis 15 à 20 minutes	20 minutes	en continu	n.d.	20 minutes
Fréquence	4 à 5 fois par jour x 24 à 48 heures	4 fois par jour x 24 à 48 heures	Durant 24 heures	n.d.	aux 6 heures pour les premières 24 heures suivant l'extravasation

* Temps et fréquence non spécifiés. † Intermittent. ‡ Une compresse tiède peut être utilisée pour éliminer le liquide résiduel une fois la réaction inflammatoire disparue. § Pendant 24 heures.
n.d. : non disponible.

6.2 Principes généraux dans le cas d'une extravasation par voie centrale

L'extravasation d'un agent administré par voie centrale est rare. L'incidence se situe entre 0,3 % et 2 % [Narducci *et al.*, 2011; Biffi *et al.*, 2004; Yildizeli *et al.*, 2004]. La solution peut s'accumuler dans le médiastin, la plèvre ou dans le tissu sous-cutané le long du trajet du cathéter, par exemple le thorax ou le cou. Le symptôme le plus fréquent associé à l'extravasation par voie centrale est une douleur thoracique [ESMO-EONS, 2012]. Le diagnostic peut être confirmé par imagerie (tomodensitométrie thoracique, radiographie simple ou veinographie) [ESMO-EONS, 2012]. En plus des mesures prises dans les cas d'extravasation par voie périphérique, un drainage pleural, une intervention chirurgicale et l'aspiration de l'agent peuvent être faits [Bozkurt *et al.*, 2003].

6.3 Antidotes

Plusieurs traitements peuvent être utilisés pour diminuer la toxicité de l'extravasation.
Les agents suivants sont considérés comme inefficaces pour prévenir ou traiter l'extravasation : les glucocorticoïdes systémiques, les antihistaminiques, le bicarbonate de sodium, l'héparine et la lidocaïne [Wickham *et al.*, 2006].

6.3.1 Diméthylsulfoxide

Le diméthylsulfoxide (DMSO) est un solvant qui augmente la perméabilité des tissus par vasodilatation, facilitant de ce fait l'absorption systémique du médicament extravasé [David, 1972; Kligman, 1965]. Il neutralise les radicaux libres (hydroxyl), diminuant ainsi les dommages tissulaires [ESMO-EONS, 2012; Schulmeister, 2011a; Desai et Teres, 1982]. Il aurait aussi des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires [Olver *et al.*, 1988; Gorog et Kovacs, 1969].

Les données qui soutiennent l'utilisation du DMSO proviennent principalement de deux études non randomisées [Bertelli, 1995; Olver *et al.*, 1988]. Olver et ses collaborateurs [1988] n'ont rapporté aucune ulcération et aucune intervention chirurgicale après un traitement de DMSO 99 % (application topique sur le double de la superficie du site d'extravasation aux 6 heures pendant 14 jours) chez 18 patients ayant reçu de la doxorubicine et chez 2 patients ayant reçu de l'épirubicine. La deuxième étude a inclus 144 patients qui ont eu une extravasation avec divers agents (épirubicine : n = 46, cisplatine : n = 44, ifosfamide : n = 14, mitoxantrone : n = 13, doxorubicine : n = 11, carboplatine : n = 6, mitomycine: n = 5 et fluorouracil : n = 5) [Bertelli, 1995]. Le DMSO 99 % (application topique de 4 gouttes par 10 cm^2 sur le double de la superficie de l'extravasation) a été utilisé aux 8 heures pendant 7 jours en combinaison avec des compresses froides 3 fois par jour pendant 3 jours. Seulement un patient a souffert d'ulcération à la suite d'une extravasation à l'épirubicine. Au total, 23 patients ont dû continuer le DMSO au-delà d'une semaine. De plus, un rapport de cas a démontré une efficacité de ce traitement chez deux patients à la suite d'une extravasation à la mitomycine C [Alberts et Dorr, 1991].

Les effets indésirables rapportés ont été l'irritation locale, la sécheresse cutanée, la démangeaison, la desquamation, les picotements, les rougeurs, la sensation de chaleur au site d'application et la présence d'une haleine d'ail [Bertelli *et al.*, 1995; Olver *et al.*, 1988]. Le DMSO peut aussi causer un érythème local qui peut nuire à l'évaluation du dommage tissulaire [ESMO-EONS, 2012]. L'utilisation du DMSO avec la doxorubicine liposomale devrait être évitée,

car son application pourrait libérer le médicament actif des liposomes et il en résulterait un plus grand dommage [GONG, 2007]. Seul le WOSCAN recommande l'utilisation de DMSO avec la doxorubicine liposomale [WOSCAN, 2009]. Le tableau 6 présente les recommandations des principaux organismes concernant l'utilisation du DMSO pour traiter l'extravasation.

Tableau 6 Recommandations d'utilisation du DMSO en cas d'extravasation

BCCA, 2012	ESMO-EONS, 2012	GONG, 2007	HYCCN, 2013	ONS, 2009	WOSCAN, 2009
daunorubicine doxorubicine épirubicine mitomycine C	sel de platine* épirubicine daunorubicine doxorubicine idarubicine mitomycine C	amsacrine cisplatine† dactinomycine daunorubicine doxorubicine épirubicine idarubicine mitomycine C mitoxantrone	ne recommande pas l'utilisation	ne recommande pas l'utilisation	amsacrine dacarbazine dactinomycine daunorubicine doxorubicine liposomale pégylée épirubicine idarubicine mitomycine mitoxantrone streptozocine

* Mentionné dans le texte du guide, mais non dans le tableau récapitulatif.
† Concentration supérieure à 0,4 mg/ml.

6.3.2 Dexrazoxane

La dexrazoxane a d'abord été utilisée comme agent cardioprotecteur chez les patients sous anthracyclines, principalement dans les cas de cancer du sein métastatique [Wiseman et Spencer, 1998]. Elle exerce son effet cardioprotecteur comme chélateur des ions de fer prévenant la formation des complexes fer-anthracycline et fer-radicaux libres qui causent des dommages oxydatifs. La dexrazoxane stabilise aussi la topoisomérase II et prévient ainsi les dommages fait par l'anthracycline aux tissus sains. [Hasinoff, 2008].

Mouridsen et ses collègues ont publié en 2007 une étude de phase II/III évaluant l'efficacité et la tolérance à la dexrazoxane pour le traitement de l'extravasation prouvée par biopsie [Mouridsen *et al.*, 2007]. La dexrazoxane a été administrée pendant 3 jours (1 000 mg/m^2 i.v. les jours 1 et 2 et de 500 mg/m^2 i.v. le jour 3). La perfusion a été administrée le plus tôt possible dans le bras opposé à l'extravasation pendant un maximum de 6 heures après la survenue de cette complication. Les chimiothérapies responsables de l'extravasation ont été l'épirubicine (n = 45), la doxorubicine (n = 33) et la daunorubicine (n = 2). Au total, 53 des 54 patients (98,2 %) évalués n'ont pas eu d'intervention chirurgicale. Pour un seul patient on a dû recourir à un débridement chirurgical malgré l'utilisation de la dexrazoxane.

Les principaux effets indésirables rapportés ont été les nausées (18,8 %), les réactions au site d'injection (27,5 %), les toxicités hématologiques de grades 2 à 4 (diminution de l'hémoglobine : 42,5 %, des globules blancs : 72,5 %, des neutrophiles : 61,5 % et des plaquettes : 26,3 %) et les toxicités hépatiques de grades 2 à 4 (augmentation de l'aspartate aminotransférase [AST] : 36,8 %, de l'alanine aminotransférase [ALT] : 23,9 % et de la bilirubine : 7,8 %). Les auteurs précisent que les effets indésirables pouvaient être reliés à la dexrazoxane, mais aussi à la chimiothérapie reçue. D'autres études ont rapporté une augmentation de la douleur au site d'injection ainsi que la présence de nausées et de vomissements [Conde-Estevez et Mateu-de Antonio, 2014; Fontaine *et al.*, 2012].

Fontaine et ses collaborateurs ont publié en 2012 une étude rétrospective de 41 cas qui avaient été traités avec la dexrazoxane à la suite d'une extravasation aux anthracyclines [Fontaine *et al.*, 2012]. Vingt-huit (28) patients ont présenté une extravasation par voie centrale. Le débridement chirurgical a été évité chez 95 % des 41 patients, dont chez 26 des 28 patients ayant présenté une extravasation par DAV central. Les auteurs concluent que la dexrazoxane est efficace et sécuritaire pour traiter les extravasations par DAV central. L'ONS [2009] et l'ESMO-EONS [2012] recommandent l'utilisation de la dexrazoxane dans les cas d'extravasation aux anthracyclines. Le tableau 7 présente les recommandations des principaux organismes concernant l'utilisation de la dexrazoxane.

Tableau 7 Recommandations d'utilisation de la dexrazoxane en cas d'extravasation

BCCA, 2012	ESMO-EONS, 2012	GONG, 2007	HYCCN, 2013	ONS, 2009	WOSCAN, 2009
ne recommande pas l'utilisation*	daunorubicine doxorubicine épirubicine idarubicine	ne recommande pas l'utilisation	ne recommande pas l'utilisation	daunorubicine doxorubicine épirubicine idarubicine	ne recommande pas l'utilisation†

* La supériorité de la dexrazoxane par rapport au DMSO n'a pas été démontrée.
† Preuve insuffisante pour comparer la dexrazoxane à la technique de *flushout*[4].

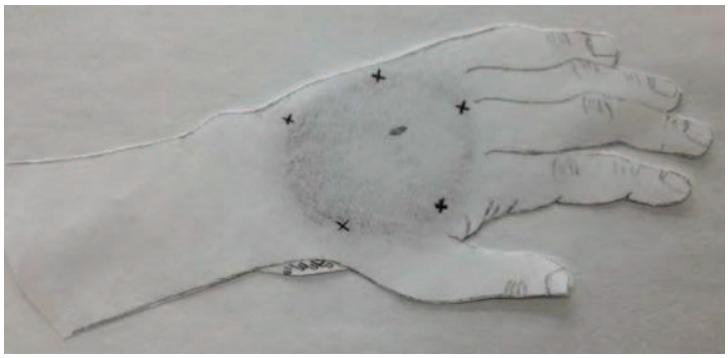
Le DMSO demeure une option de remplacement de la dexrazoxane dans les cas d'extravasation aux anthracyclines si la dexrazoxane n'est pas disponible ou si son administration ne peut commencer dans les six heures suivant l'événement. L'utilisation concomitante du DMSO et de la dexrazoxane n'est pas recommandée [Langer, 2010]. À cet égard, une diminution de l'efficacité de la dexrazoxane lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec le DMSO a été observée chez la souris [Langer *et al.*, 2006]. L'application de compresses sèches froides doit être arrêtée au moins 15 minutes avant le traitement à la dexrazoxane [ESMO-EONS, 2012; EONS, 2007].

6.3.3 Hyaluronidase

L'hyaluronidase est une enzyme qui détruit l'acide hyaluronique, l'acide chondroïtinique et le sulfate de mucoïtine des tissus conjonctifs, permettant ainsi l'absorption de l'agent extravasé dans les tissus touchés [Bertelli *et al.*, 1994]. Des résultats contradictoires sur des modèles animaux ont été obtenus concernant l'avantage de l'utilisation de l'hyaluronidase [Disa *et al.*, 1998; Dorr et Alberts, 1985; Laurie *et al.*, 1984; Cohen, 1979]. Une étude de six patients a été publiée sur l'extravasation aux alcaloïdes de la vinca (vinorelbine : n = 4, vinblastine : n = 1 et vincristine : n = 1) [Bertelli *et al.*, 1994]. Les patients ont reçu 250 unités d'hyaluronidase directement dans le cathéter ou en injections sous-cutanées multiples (6 injections) autour du site de l'extravasation sans l'application de compresses froides. La douleur a été soulagée dans les quelques jours suivant l'extravasation chez tous les patients. La figure 4 présente la technique d'injection recommandée pour l'hyaluronidase.

[4] Technique par *flushout* : sous anesthésie, cinq ou six petites incisions sont faites autour de la zone de l'extravasation. Le tissu sous-cutané est ensuite rincé à l'aide d'une canule d'infiltration et 500 ml d'une solution saline ou d'un composé de lactate de sodium (solution de Hartmann) sont injectés, 20 à 30 ml à la fois, dans chaque incision.

Figure 4 Technique d'injection recommandée pour l'hyaluronidase



Source : Martin, 2013.

Une revue de littérature sur des expériences cliniques à la suite d'extravasations au paclitaxel a été publiée en 2003 [Stanford et Hardwicke, 2003]. L'utilisation de l'hyaluronidase a été associée à des résultats contradictoires. Dubois et ses collaborateurs ont décrit une série de quatre cas; deux patients ont reçu de l'hyaluronidase en injection sous-cutanée autour du site d'extravasation avec des compresses froides et deux patients n'ont eu que des compresses froides [Dubois *et al.*, 1996]. L'utilisation de l'hyaluronidase a entraîné une guérison retardée chez les deux patients traités. En contrepartie, Bertelli et ses collègues ont décrit l'utilisation de l'hyaluronidase comme antidote à l'extravasation au paclitaxel chez cinq patients (250 unités dilué dans 6 ml de NaCl 0,9 % en injection sous-cutanée dans et autour du site de l'extravasation) [Bertelli *et al.*, 1997]. Après un suivi moyen de 21 jours, les symptômes locaux avaient complètement disparu. Le tableau 8 présente les recommandations des principaux organismes concernant l'utilisation de l'hyaluronidase.

Tableau 8 Recommandations d'utilisation de l'hyaluronidase en cas d'extravasation

BCCA, 2012	ESMO-EONS, 2012	GONG, 2007	HYCCN, 2013	ONS, 2009	WOSCAN, 2009
vinblastine	taxanes	vinblastine	vinblastine	vinblastine	cisplatine
vincristine	vinblastine	vincristine	vincristine	vincristine	docétaxel
vinorelbine	vincristine	vinorelbine	vinorelbine	vinorelbine	oxaliplatine
	vinorelbine	paclitaxel			paclitaxel
					vinblastine
					vincristine
					vinorelbine

6.3.4 Thiosulfate de sodium

Le thiosulfate de sodium est une solution qui prévient la destruction tissulaire induite par la méchloréthamine en fournissant un substrat à la réaction d'alkylation dans le tissu sous-cutané [Tsavaris *et al.*, 1992]. Cette liaison formerait un thioester non toxique qui serait ensuite éliminé dans l'urine [Ener *et al.*, 2004]. L'efficacité du thiosulfate de sodium repose principalement sur des données obtenues chez l'animal, sur quelques rapports de cas et sur une seule étude comparative chez l'humain. La méchloréthamine n'est plus disponible commercialement.

Dorr et ses collaborateurs ont étudié l'effet local de cet antidote chez des souris [Dorr *et al.*, 1988]. Deux concentrations de thiosulfate de sodium intradermique (0,17 M et 0,34 M) ont été

utilisées et comparées à d'autres agents (normal salin, hyaluronidase, hydrocortisone, compresses chaudes ou froides et DMSO). Seul le thiosulfate de sodium 0,34 M a diminué significativement les paramètres associés à la lésion. Les auteurs ont aussi établi que la dose à injecter devait être de 2 ml de thiosulfate de sodium isotonique pour chaque mg de méchloréthamine, et ce, immédiatement après l'extravasation.

Owen et ses collègues ont rapporté le cas d'une injection intramusculaire accidentelle de méchloréthamine chez un homme atteint de psoriasis devant recevoir du méthotrexate [Owen *et al.*, 1980]. Cinq doses de 5 ml de thiosulfate de sodium isotonique ont été administrées dans le muscle autour de l'injection erronée environ 5 heures après l'injection de méchloréthamine. Aucune nécrose musculaire, abcès ou ulcération cutanée n'a été observé; seule une légère sensibilité locale au site d'injection a été ressentie. Les auteurs ont conclu que l'utilisation de l'antidote peut être envisagée même si quelques heures se sont écoulées depuis l'incident.

Le thiosulfate de sodium pourrait aussi être utilisé dans le cas de l'extravasation d'un grand volume de cisplatine concentré [Wickham *et al.*, 2006; Ener *et al.*, 2004]. Cette recommandation découle d'un article rapportant trois cas où l'extravasation de cisplatine (concentration supérieure à 0,4 mg/ml) a engendré des lésions importantes [Dorr, 1990]. Puisqu'il avait été démontré que l'administration intraveineuse de thiosulfate de sodium neutralise le cisplatine, les auteurs ont proposé une dose hypothétique de l'antidote en cas d'extravasation d'une grande quantité de cisplatine concentré. Il n'y a aucun rapport de cas chez l'humain de l'utilisation de thiosulfate de sodium comme antidote en cas d'extravasation au cisplatine.

Tsavaris et ses collaborateurs ont publié la seule étude comparative répertoriée traitant de ce cas chez l'humain [Tsavaris *et al.*, 1992]. Une approche conservatrice (injection sous-cutanée d'hydrocortisone et application d'onguent de bétaméthasone et gentamicine, n = 30) était comparée à ce même traitement avec l'ajout d'infiltrations de thiosulfate de sodium 2 % (n = 32). Les agents de chimiothérapie extravasés étaient l'épirubicine (n = 23), la doxorubicine (n = 20), la vinblastine (n = 13) et la mitomycine C (n = 7). Le temps de guérison moyen du groupe ayant reçu le thiosulfate de sodium a été environ la moitié de celui du groupe sans thiosulfate de sodium (épirubicine : 9 contre 16 jours, doxorubicine : 5 contre 21 jours, vinblastine : 4 contre 8 jours, mitomycine : 4 contre 11 jours). La conclusion des auteurs est que l'efficacité de l'approche conventionnelle pourrait être améliorée par l'ajout de thiosulfate de sodium.
Le tableau 9 présente les recommandations des principaux organismes concernant l'utilisation du thiosulfate.

Tableau 9 Recommandations d'utilisation du thiosulfate de sodium en cas d'extravasation

BCCA, 2012	ESMO-EONS, 2012	GONG, 2007	HYCCN, 2013	ONS, 2009	WOSCAN, 2009
méchloréthamine	méchloréthamine	non recommandé	non recommandé	méchloréthamine	méchloréthamine

6.3.5 Corticostéroïdes

L'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique pour le traitement des extravasations a été proposée pour son effet anti-inflammatoire. Cependant, l'injection de dexaméthasone ou d'hydrocortisone n'a pas démontré d'efficacité probante [ESMO-EONS, 2012; WOSCAN, 2009; Ener *et al.*, 2004]. Ainsi, le dommage tissulaire provenant de l'extravasation ne résulterait pas d'un processus inflammatoire.

Une analyse rétrospective a été publiée concernant l'utilisation d'un corticostéroïde oral pour le traitement d'une extravasation d'un grand volume d'oxaliplatine (93 à 104 mg dont la dilution variait entre 0,24 et 0,6 mg/ml) [Kretzschmar *et al.*, 2003]. L'utilisation de la dexaméthasone orale 8 mg 2 fois par jour pour une durée allant jusqu'à 14 jours a démontré des effets bénéfiques sur la diminution de la sévérité de la réaction inflammatoire chez deux patients. Dans une analyse rétrospective de 176 cas d'extravasation aux anthracyclines, un plus grand nombre de patients qui ont reçu l'administration intralésionnelle de corticostéroïdes ont eu recours à un débridement chirurgical comparativement à ceux qui n'ont pas reçu de corticostéroïdes (46 % contre 13 %) [Langer *et al.*, 2009].

Les corticostéroïdes pourraient aussi aggraver le dommage tissulaire d'une extravasation causée par les alcaloïdes de la vinca et les épipodophyllotoxines (étoposide, téniposide) [Dorr et Alberts, 1985].

L'utilisation topique de corticostéroïdes pourrait toutefois aider à diminuer l'inflammation locale. L'utilisation de la crème d'hydrocortisone (1 %) a été adoptée par certains organismes afin de diminuer l'érythème causé par l'extravasation de certains médicaments [BCCA, 2012; WOSCAN, 2009]. Le tableau 10 présente les recommandations des principaux organismes concernant l'utilisation de corticostéroïdes.

Tableau 10 Recommandations d'utilisation de corticostéroïdes topiques en cas d'extravasation

BCCA, 2012	ESMO-EONS, 2012	HYCCN, 2013	GONG, 2007	ONS, 2009	WOSCAN, 2009		
si nécessaire (agent non identifié)	non recommandé	vésicants (sauf les alcaloïdes de la vinca)	non recommandé	non recommandé	azacitidine amsacrine bortézomib busulfan carboplatine carmustine cisplatine dacarbazine dactinomycine daunorubicine	doxorubicine doxorubicine-liposomale docétaxel épirubicine étoposide fluorouracil idarubicine irinotécan oxaliplatine	méthotrexate mitomycine mitoxantrone paclitaxel raltitrexed streptozocine téniposide topotécan trioxide d'arsenic

Le tableau 11 résume l'utilisation des différents antidotes décrits.

Tableau 11 Antidotes disponibles pour le traitement de l'extravasation

Antidote	Dose	Technique d'utilisation	Effet indésirable	Commentaire
DMSO 99 % [BCCA, 2012; Bertelli, 1995; Olver *et al.*, 1988] p. ex. : anthracyclines, mitomycine C	4 gouttes/10 cm^2 aux 6 à 8 heures pour 7 à 14 jours à débuter dans les 10 minutes suivant l'extravasation	-appliquer sur le double de la surface touchée -utiliser un compte-gouttes en verre pour appliquer et étendre à l'aide d'un coton-tige	irritation locale, sécheresse cutanée, démangeaison, desquamation, picotements, rougeurs, sensation de chaleur au site d'application, haleine d'ail	-laisser sécher -ne pas couvrir d'un pansement occlusif (risque de formation de phlyctènes)
Dexrazoxane [TopoTarget, 2011; Mouridsen *et al.*, 2007] p. ex. : anthracyclines	-1 000 mg/m^2 (maximum : 2 000 mg/dose) jours 1-2, 500 mg/m^2 (maximum : 1 000 mg/dose) jour 3 -reconstituer avec de l'eau stérile pour injection et diluer dans du lactate de Ringer pour obtenir une concentration variant entre 1,3 et 3 mg/ml	-administrer dans le bras opposé à l'extravasation -perfusion intraveineuse en 1 heure† (utiliser immédiatement après reconstitution) -débuter le plus tôt possible (maximum de 6 heures) suivant l'extravasation	nausées, réaction au site d'injection, toxicité hématologique (↓ hémoglobine, globules blancs, neutrophiles et plaquettes)*, toxicités hépatiques (↑ AST, ALT et bilirubine)	-éviter l'application de compresses froides 15 minutes avant pour ne pas restreindre l'arrivée du médicament au site d'action -Totect^{MD} non disponible au Canada (utilisation du Zinecard^{MD}) -réduire la dose de 50 % pour Clcr < 40 ml/min
Hyaluronidase [BCCA, 2012; ESMO-EONS, 2012] p. ex. : alcaloïdes de la vinca	-jusqu'à 1 500 unités -Hyalase^{MD} : fiole de 1 500 unités à diluer avec 1 ml d'eau stérile pour injection ou de NaCl 0,9 %	-5 injections sous-cutanées de 0,2 ml en étoile autour du site de l'extravasation avec une aiguille de 25G ou moins -changer l'aiguille à chaque injection	hypodermoclyse, réaction allergique, irritation locale	disponible par le Programme d'accès spécial de Santé Canada
Thiosulfate de sodium [BCCA, 2012; ESMO-EONS, 2012; Schulmeister et Pollack, 2011; Polovich *et al.*, 2005] p. ex. : méchloréthamine	2 ml d'une solution isotonique, soit 0,17 M (1,6 ml sodium thiosulfate 25 % + 8,4 ml d'eau stérile pour injection) pour chaque mg de méchloréthamine extravasé	-injections sous-cutanées au site d'extravasation et autour -doit être administré immédiatement après l'extravasation	n.d.	la méchlorétamine n'est plus disponible commercialement

* Probablement secondaire à la chimiothérapie plutôt qu'à la dexrazoxane elle-même.
† La formulation Totect^{MD} peut être administrée sur une période de 1 à 2 heures. Au contraire, la formulation Zinecard^{MD} est stable pendant 1 heure à la température ambiante à partir du moment de sa reconstitution.
ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; Clcr : clairance de la créatinine; n.d. : non disponible.

6.4 Traitement chirurgical

L'extravasation d'agents vésicants peut progresser vers l'ulcération [Tsavaris *et al.*, 1992]. La présence d'ulcères nécessite souvent un débridement et une greffe de peau. Toutefois, le moment optimal d'une intervention chirurgicale demeure controversé [Wickham *et al.*, 2006]. Il n'existe pas de directives uniformes concernant le traitement chirurgical de l'extravasation. Bien que certains cliniciens suggèrent une intervention chirurgicale précoce pour prévenir une ulcération, une approche conservatrice est le plus souvent recommandée [Boyle et Engelking, 1995; Scuderi et Onesti, 1994; Heckler, 1989; Cox *et al.*, 1988; Rudolph et Larson, 1987; Loth et Eversmann, 1986; Larson, 1982].

Il est recommandé d'effectuer une intervention chirurgicale dans les cas suivants :

- Si un risque de syndrome du compartiment existe (causé par l'extravasation à la suite d'une perfusion ou à de l'œdème tissulaire) [Preuss et Partoft, 1987];
- En présence de douleur locale persistante incontrôlable ou intense [Shenaq *et al.*, 1996; Larson, 1985; Larson, 1982];
- En cas d'extravasation prolongée ou sévère, avec dommages aux structures neurovasculaires, aux tendons, etc. [Coleman *et al.*, 1983; Pitkanen *et al.*, 1983];
- En présence d'ulcération ou de la formation d'escarres [Shenaq *et al.*, 1996; Seyfer et Solimando, 1983];
- Après l'extravasation d'un agent vésicant, en fonction de la quantité et de la localisation du médicament épanché [Preuss et Partoft, 1987].

Le tableau 12 résume les recommandations de prise en charge chirurgicale par les organismes répertoriés.

Tableau 12 Indications de prise en charge chirurgicale en cas d'extravasation

Guide de pratique et consensus	Indication
BCCA, 2012	› Zones étendues de vésicules et ulcérations › Induration progressive et érythème › Douleur persistante
ESMO-EONS, 2012	› Extravasation sévère › Progression malgré une gestion conservatrice
GONG, 2007	› Progression de la douleur malgré une gestion conservatrice
HYCCN, 2013	› En présence de nécrose ou d'ulcération
WOSCAN, 2009	› La zone d'extravasation évolue vers une ulcération malgré un traitement conservateur (l'excision large avec utilisation de greffons peut être indiquée) › Grand volume d'un agent vésicant (technique par *flushout*)

Les opinions divergent concernant le moment idéal pour référer le patient à un plasticien. Ce moment varie entre 4 et 24 heures ou le plus rapidement possible dans le cas d'une extravasation sévère et dans les 4 à 72 heures pour les autres cas selon la source consultée [Gault, 1993; Pitkanen *et al.*, 1983; Larson, 1982]. Une décision rapide concernant la chirurgie devrait être prise dans le cas où la liposuccion ou la technique par *flushout* seraient envisagées [Gault, 1993]. Le moment de l'intervention chirurgicale varie aussi selon les sources entre 2 à 3 et plusieurs semaines après l'extravasation [Montrose, 1987; Seyfer et Solimando, 1983].

Un débridement précoce a été recommandé pour les cas d'extravasation à la suite d'un traitement aux anthracyclines, car ces agents se lient aux graisses (figure 5) [Schulmeister, 2011b; Heitmann *et al.*, 1998].

Figure 5 Débridement chirurgical des tissus touchés

Dix mois après l'extravasation
Source : Schulmeister, 2011b.

7 SUIVI ET DOCUMENTATION DE L'EXTRAVASATION

Chaque incident d'extravasation doit être documenté et rapporté de manière exhaustive afin de colliger l'information détaillée sur l'événement pour un meilleur suivi et pour l'amélioration de la qualité des soins [HYCCN, 2013; WOSCAN, 2009; GONG, 2007]. L'utilisation d'un gabarit contenant tous les éléments à noter peut faciliter la prise d'information et ainsi éviter les oublis (annexe E) [Gonzalez, 2013]. De plus, un rapport d'incident (formulaire AH-223) doit être rédigé. Outre la documentation initiale, un suivi strict de la zone touchée doit être fait et tout changement doit être documenté [BCCA, 2012]. Il est suggéré de faire un suivi aux 24 à 48 heures pendant la première semaine puis toutes les semaines s'il y a amélioration, jusqu'à la disparition des symptômes [De Wit *et al.*, 2013; ESMO-EONS, 2012].

Le patient doit aussi être informé, avant de quitter l'hôpital, des soins à se prodiguer lui-même [ESMO-EONS, 2012]. À cet effet, la ou les fiches conseils sur l'extravasation et les antidotes administrés, s'il y a lieu, pourraient lui être remises (annexes F à I).

DISCUSSION

L'extravasation d'un traitement antinéoplasique est une condition potentiellement grave qui mérite une attention particulière de la part des professionnels de la santé travaillant en oncologie. Cet effet indésirable doit être considéré comme une urgence oncologique. Les signes et les symptômes ainsi que les dommages tissulaires provoqués dans le cas d'une extravasation sont variables en fonction de la nature de l'agent en cause (agent vésicant, irritant ou non irritant), de la quantité et de la localisation de l'extravasation. Une intervention rapide du personnel en place peut contribuer à réduire la gravité des dommages causés.

L'efficacité de l'intervention peut être associée autant au patient et au personnel administrant la chimiothérapie qu'à la procédure d'administration. Les caractéristiques physiques du patient peuvent être un facteur de risque et elles doivent être considérées pour diminuer les possibilités d'extravasation. Ainsi, la condition veineuse, l'obésité, la présence d'une maladie touchant la circulation sanguine ou la prise d'une médication concomitante peuvent influer sur le risque d'extravasation. L'éducation du patient à propos des risques d'extravasation est aussi une étape primordiale puisqu'il sera le premier à en ressentir les signes et symptômes. Le patient doit être incité à rapporter la moindre douleur ou sensation anormale autour du site d'administration ou du DAV. Ainsi, la présence de douleur, d'œdème, d'érythème, d'inconfort ou de sensibilité, d'une sensation de brûlure ou de picotement ou de tout autre changement doit être immédiatement rapportée et notée le plus tôt possible pendant le traitement de chimiothérapie. Une attention particulière doit être portée aux patients qui pourraient avoir de la difficulté à rapporter ces symptômes (barrière de communication de causes multiples).

Le personnel qui travaille auprès de patients recevant des agents vésicants doit être formé et posséder l'expertise concernant la prévention de l'extravasation et relativement à l'élaboration, à la mise en place et à l'application de stratégies de prise en charge de l'extravasation. L'élaboration d'une procédure documentée et facilement accessible permettra de réagir rapidement et elle doit être privilégiée dans les centres administrant de la chimiothérapie. À cet effet, une trousse contenant l'information nécessaire en cas d'extravasation devrait être mise à la disposition du personnel. Une évaluation visuelle peut permettre de détecter la présence d'extravasation. La distinction entre les symptômes de l'extravasation, de l'irritation veineuse et d'une réaction d'hypersensibilité doit être faite pour intervenir adéquatement.

Certains éléments associés à la procédure d'administration doivent être pris en considération. La surveillance de la voie d'administration intraveineuse doit être faite régulièrement. La sélection appropriée du site d'injection est aussi essentielle pour réduire les risques d'extravasation.

Les interventions visant à réduire la morbidité résultant de l'extravasation dans la prise en charge des symptômes telles que l'utilisation d'antidotes et les interventions chirurgicales ne sont pas encore bien déterminées et appliquées de façon claire et uniforme. Bien que la documentation scientifique sur le sujet soit abondante, elle demeure de qualité variable et plusieurs recommandations sont empiriques, anecdotiques et controversées. Ces dernières proviennent en général d'essais sur les animaux, de rapports de cas et d'études non randomisées. Les lignes directrices et les consensus d'experts d'organisations professionnelles en oncologie et d'agences de cancer telles la BCCA, l'EONS, l'ESMO, GONG, le HYCCN, l'ONS et le

WOSCAN ont été consultés. Malgré ces recommandations, plusieurs questions et controverses au sujet de la prise en charge de l'extravasation nécessitent des études plus approfondies.

Le traitement doit commencer aussitôt qu'une extravasation est suspectée dans le but de limiter le plus possible le contact entre l'agent extravasé et les tissus environnants. La prise en charge initiale doit faire en sorte de diminuer la propagation de l'agent au maximum (arrêter la perfusion, éviter de rincer la tubulure, éviter d'appliquer une pression et élever le membre touché). Les méthodes de traitement de l'extravasation varient selon l'agent responsable. Au regard des données probantes disponibles, l'algorithme A-1 suggère un arbre décisionnel à suivre en présence d'extravasation par DAV périphérique, et l'algorithme A-2 dans les cas d'extravasation par DAV central (annexe A).

Divers antidotes tels le DMSO, la dexrazoxane, l'hyaluronidase ou le thiosulfate de sodium peuvent être utilisés pour traiter l'extravasation. La dexrazoxane est le seul agent qui a été évalué dans des études prospectives multicentriques à grande échelle. En dépit de leur utilisation plus courante dans la pratique clinique, les autres traitements pharmacologiques ont été très peu étudiés.

Le DMSO est recommandé pour le traitement de l'extravasation à la mitomycine C et comme option de remplacement de la dexrazoxane pour l'extravasation aux anthracyclines par voie périphérique si la dexrazoxane n'est pas disponible ou si son administration ne peut pas commencer dans les 6 heures suivant l'événement. Par contre, l'utilisation concomitante du DMSO et de la dexrazoxane n'est pas recommandée. On peut aussi se questionner sur l'efficacité du DMSO à une concentration inférieure à 99 %. La concentration à 99 % n'est pas disponible commercialement, mais elle peut être obtenue par une préparation magistrale.

La dexrazoxane est recommandée pour le traitement de l'extravasation aux anthracyclines à partir de résultats publiés dans des études prospectives. Au Canada, seul le Zinecard^{MD} (dexrazoxane) en fiole de 250 ou 500 mg est disponible commercialement pour réduire l'incidence et la gravité de la cardiotoxicité associée à l'administration de la doxorubicine. La dexrazoxane destinée spécifiquement aux cas d'extravasation n'est disponible qu'aux États-Unis (Totect^{MD}) et en Europe (Savène^{MD}). Le Totect^{MD} contient 10 fioles de dexrazoxane de 500 mg, ce qui permet de traiter une extravasation pendant 3 jours avec une seule trousse. Aux États-Unis, le produit est aussi disponible sous forme générique et moins coûteuse. Une controverse existe actuellement aux États-Unis quant au produit à utiliser pour traiter l'extravasation. Les deux produits contiennent le même ingrédient actif, mais leur dilution est différente. Au Canada, puisque seul le Zinecard^{MD} est disponible, une attention particulière doit être portée à sa dilution (reconstituer les fioles de dexrazoxane avec de l'eau stérile puis rediluer dans du lactate de Ringer) et à son administration en fonction des directives particulières de la monographie.

Les études sur l'efficacité de la dexrazoxane ont évalué des patients chez qui l'extravasation avait été prouvée par biopsie, contrairement aux études sur l'utilisation du DMSO. De plus, l'utilisation de la dexrazoxane comme antidote dans ces circonstances est justifiée puisque l'extravasation aux anthracyclines peut être sévère et causer des dommages tissulaires permanents.

Étant donné le coût élevé d'un traitement de 3 jours avec la dexrazoxane (environ 2 500 $) et la faible incidence des extravasations, il serait souhaitable de mettre sur pied un réseau de distribution régional dans le but d'avoir accès au produit en moins de 6 heures, de centraliser la disponibilité de cet antidote et ainsi d'éviter à tous les centres hospitaliers de devoir se munir d'une réserve de 10 fioles de dexrazoxane. Dans cette optique, la dexrazoxane sera ajoutée sur

la liste du Registre provincial des antidotes en 2014, ce qui permettra de localiser rapidement et facilement les centres possédant une quantité suffisante de dexrazoxane pour traiter une extravasation.

Peu de données soutiennent l'utilisation de l'hyaluronidase. Les preuves disponibles suggèrent que celle-ci pourrait être efficace pour le traitement de l'extravasation secondaire aux alcaloïdes de la vinca. L'hyaluronidase n'est pas disponible commercialement au Canada et elle doit donc être obtenue par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Comme pour la dexrazoxane, un réseau de distribution pourrait être mis en place afin d'éviter à tous les centres hospitaliers de devoir garder cet antidote en stock. L'hyaluronidase sera également ajoutée sur la liste du Registre provincial des antidotes en 2014.

Dans le cas du thiosulfate de sodium, il est recommandé de l'utiliser en présence d'extravasation à la méchloréthamine. Par contre, cette médication n'est plus disponible commercialement. Historiquement, le thiosulfate de sodium a aussi été utilisé pour le traitement de l'extravasation au cisplatine. Par contre, aucune étude de cas chez l'humain ne permet de recommander son utilisation.

Selon certains organismes, les corticostéroïdes topiques peuvent être utilisés pour diminuer l'inflammation autour du site de l'extravasation. Par contre, il n'a pas été démontré que l'extravasation est un processus inflammatoire. De plus, il a été rapporté que l'utilisation de corticostéroïdes topiques peut aggraver le dommage tissulaire d'une extravasation causée par les alcaloïdes de la vinca et les épipodophyllotoxines. Quant à l'administration de corticostéroïdes systémiques, elle n'est pas recommandée pour le traitement de l'extravasation.

Il n'existe pas de directives uniformes pour le traitement chirurgical de l'extravasation.
La présence d'érythème continu, d'enflure et de douleur persistante ou celle de vastes zones de nécrose tissulaire ou d'ulcérations de la peau sont des indications pour une prise en charge chirurgicale. La tomodensitométrie et la consultation chirurgicale sont indiquées en présence d'extravasation lors de l'administration par voie centrale, même si aucun plan particulier de traitement n'a été soutenu par des études publiées.

CONCLUSION

L’extravasation est une grave complication potentielle pouvant survenir au cours de l’administration de chimiothérapie. Peu de preuves sont disponibles pour une prise en charge optimale des symptômes de l’extravasation. La publication de quelques lignes directrices traitant de ce sujet peut permettre d’orienter la prévention et le traitement des morbidités possibles attribuables à l’extravasation. À cet égard, il est fortement conseillé que les centres hospitaliers qui administrent des traitements de chimiothérapie élaborent une politique et une procédure portant sur la prévention et le traitement de l'extravasation.

La détermination des facteurs de risque potentiels ainsi que l’application des méthodes de prévention peuvent diminuer les risques d’extravasation. La reconnaissance et la prise en charge des symptômes deviennent essentielles pour les patients qui sont touchés par cette complication. L’enseignement adéquat aux patients à propos des symptômes à surveiller ainsi que la formation du personnel susceptible d’intervenir sont alors essentiels.

L’utilisation de compresses sèches tièdes ou froides ainsi que de divers antidotes déterminés en fonction de l’agent responsable permettent de traiter l’extravasation. L’utilisation du DMSO, de la dexrazoxane, de l’hyaluronidase ou du thiosulfate de sodium est recommandée selon l’agent qui a causé l’extravasation. Une approche chirurgicale doit être considérée lorsque le traitement conservateur avec les antidotes est insuffisant ou en présence de morbidités sévères.

Le suivi des patients permet d’évaluer la progression ou la régression des symptômes et ainsi de prendre les mesures appropriées. Le temps de suivi est variable selon les progrès cliniques observés. L’utilisation d’un gabarit validé permettra d’optimiser la collecte d’information.

Une meilleure connaissance des processus d’extravasation et des traitements disponibles de même que la formation du personnel responsable de l’administration des traitements antinéoplasiques permettront une prise en charge optimale de l’extravasation.

RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour et les lignes directrices publiées par divers organismes (BCCA, ESMO, EONS, GONG, ONS et WOSCAN), le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande (recommandation de grade D à moins d'avis contraire) :

Général

1. Que toutes les chimiothérapies soient administrées dans des centres où le personnel est qualifié;
2. Que le personnel responsable de l'administration de la chimiothérapie reçoive une formation adéquate pour la prévention et la prise en charge de l'extravasation;
3. Qu'une procédure documentée et facilement accessible soit mise en place dans les centres administrant de la chimiothérapie. La présence d'une ou de plusieurs trousses de traitement de l'extravasation est fortement conseillée;
4. Que les patients soient informés du risque possible d'extravasation, des mesures de prévention et qu'ils soient formés à reconnaître les premiers symptômes afin d'en aviser immédiatement le personnel;
5. Que le ou les agents vésicants soient administrés en premier lorsque plusieurs agents différents sont administrés, si le protocole le permet;

Traitement

Extravasation par voie périphérique

6. Que le type de compresse soit utilisé en fonction de l'agent antinéoplasique ayant causé l'extravasation :
   a. Compresse sèche froide (0 ^{o}C, 20 à 30 minutes à la fois et répétée 4 fois par jour pour les 24 à 48 premières heures suivant l'extravasation) :
      i. Agents alkylants
      ii. Agents irritants (à l'exception de l'oxaliplatine)
      iii. Agents non irritants (une seule application, puis au besoin)
      iv. Anthracyclines
      v. Antibiotiques (mitomycine C, dactinomycine, mitoxantrone)
      vi. Amsacrine
      vii. Taxanes
   b. Compresse sèche tiède (44 à 50 ^{o}C, 20 à 30 minutes à la fois et répétée 4 fois par jour pour les 24 à 48 premières heures suivant l'extravasation) :
      i. Alcaloïdes de la vinca
      ii. Oxaliplatine;
7. Que le DMSO (99 %, 4 gouttes/10 cm^2 aux 6 à 8 heures pour 7 à 14 jours à commencer dans les 10 premières minutes suivant l'extravasation) soit utilisé pour le traitement de l'extravasation attribuable aux agents suivants :
   a. Mitomycine C

b. Anthracyclines, à défaut d'une possibilité de traitement avec la dexrazoxane dans les 6 heures suivant l'extravasation;

8. Que la dexrazoxane (1 000 mg/m^2 [maximum : 2 000 mg/dose] aux jours 1 et 2 puis 500 mg/m^2 [maximum : 1 000 mg/dose] au jour 3) soit utilisée pour le traitement de l'extravasation aux anthracyclines (recommandation de grade A). Un réseau de distribution pourrait être mis en place pour faciliter la disponibilité du produit;
9. Que l'hyaluronidase (150 à 1 500 unités (U); 150 U/ml dans la voie ou 1 500 U/ml pour 5 injections de 0,2 ml) soit utilisée pour le traitement de l'extravasation aux alcaloïdes de la vinca. Un réseau de distribution pourrait être mis en place pour faciliter la disponibilité du produit;
10. Que les corticostéroïdes systémiques ne soient pas utilisés pour le traitement de l'extravasation;
11. Que les corticostéroïdes topiques soient utilisés si nécessaire pour le traitement de l'inflammation autour du site de l'extravasation, sauf en présence d'alcaloïdes de la vinca et d'épipodophyllotoxines;
12. Qu'une consultation en chirurgie soit demandée si la condition médicale du patient le justifie;
13. Que les mesures de l'algorithme 1-A soient appliquées pour la prise en charge de l'extravasation par voie périphérique (annexe A);

Extravasation par voie centrale

14. Que le diagnostic soit confirmé par veinographie ou par imagerie;
15. Que la dexrazoxane (1 000 mg/m^2 [maximum : 2 000 mg/dose] aux jours 1 et 2 puis 500 mg/m^2 [maximum : 1 000 mg/dose] au jour 3) soit utilisée pour le traitement de l'extravasation aux anthracyclines (recommandation de grade A);
16. Que les mesures de l'algorithme A-2 soient appliquées pour la prise en charge de l'extravasation par voie centrale (annexe A);

Suivi et documentation

17. Que chaque incident d'extravasation soit documenté dans le dossier médical et rapporté de manière exhaustive. L'utilisation d'un gabarit contenant toute l'information à recueillir est fortement conseillée;
18. Qu'un rapport d'incident soit rédigé (formulaire AH-223), suivant la politique locale de l'établissement;
19. Qu'un suivi soit fait aux 24 à 48 heures pendant la première semaine puis aux semaines si amélioration jusqu'à la disparition des symptômes.

ANNEXE A

Algorithmes pour la prise en charge de l'extravasation

Algorithme A-1 Principes généraux dans le cas d'une extravasation par voie périphérique

<table>
<tr><td colspan="3">Étape 1
Cesser immédiatement l'administration du médicament.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Étape 2
Identifier l'agent en cause et se procurer la trousse d'extravasation.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Étape 3
Détacher la tubulure sans la rincer mais laisser le cathéter en place.
Aspirer le plus de médicament possible au site d'injection avec une seringue par le cathéter.
Si présence de phlyctène, aspirer localement le maximum de liquide à l'aide d'une aiguille de 25G ou 27G et d'une seringue.
Marquer à l'aide d'un crayon la zone d'extravasation et la photographier, si possible.
Enlever le cathéter et éviter de mettre de la pression sur le site.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Étape 4
Aviser immédiatement le médecin</td></tr>
<tr><td colspan="3">Étape 5
Commencer le plus tôt possible la procédure appropriée compte tenu de l'agent responsable de la réaction (annexe D)</td></tr>
<tr><td>Étape 5A
Médicament vésicant ou irritant
BUT : localiser et neutraliser
Agents en cause :
amsacrine*
bendamustine*
busulfan*
carboplatine*
carmustine*
cisplatine*
dacarbazine*
dactinomycine*
daunorubicine†
docétaxel*
doxorubicine†
doxorubicine-liposomale pégylée*
épirubicine†
étoposide*
fluorouracil*
idarubicine†
ifosfamide*
irinotécan*
melphalan*
mitomycine‡
mitoxantrone*
nélarabine*
paclitaxel*
paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine*
streptozocine*
témozolomide*
téniposide*
topotécan*
trabectédine*
trastuzumab emtansine*
1. LOCALISER
Appliquer des compresses sèches froides pendant 20 à 30 minutes à la fois et répéter 4 fois par jour pour les 24 à 48 premières heures suivant l'extravasation.
2. NEUTRALISER
Utiliser l'antidote spécifique à l'agent.</td>
<td>Étape 5B
Médicament vésicant ou irritant
BUT : disperser et diluer
Agents en cause :
oxaliplatine*
vinblastine§
vincristine§
vinorelbine§
1. DISPERSER
Appliquer des compresses sèches tièdes pendant 20 à 30 minutes à la fois et répéter 4 fois par jour pour les 24 à 48 premières heures suivant l'extravasation.
2. DILUER
Utiliser l'antidote spécifique à l'agent.</td>
<td>Étape 5C
Médicament non irritant
Agents en cause :
alemtuzumab
asparaginase
azacitidine
bévacizumab
bléomycine
bortézomib
brentuximab
cabazitaxel
cétuximab
cladribine
clofarabine
cyclophosphamide
cytarabine
éribuline
fludarabine
gemcitabine
interféron
ipilimumab
méthotrexate
ofatumumab
panitumumab
pémétrexed
pertuzumab
raltitrexed
rituximab
temsirolimus
thiotepa
trastuzumab
trioxyde d'arsenic
Appliquer des compresses sèches froides pendant environ 20 à 30 minutes, puis au besoin.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Étape 6
Élever le membre et donner un analgésique contre la douleur.</td></tr>
</table>

* Aucun antidote recommandé.
† Antidote recommandé : dexrazoxane sinon DMSO.
‡ Antidote recommandé : DMSO.
§ Antidote recommandé : hyaluronidase.
Source : ESMO-EONS, 2012.

Algorithme A-2 Principes généraux dans le cas d'une extravasation par voie centrale

<table>
<tr><td colspan="3">Étape 1
Cesser immédiatement l'administration du médicament et détacher la tubulure.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Étape 2
Identifier l'agent extravasé et se procurer la trousse d'extravasation.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Étape 3
Aspirer le plus de médicament possible au site d'injection avec une seringue par le cathéter.
Éviter toute pression autour du site d'injection.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Étape 4
Aviser immédiatement le médecin.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Étape 5
Commencer la procédure appropriée selon l'agent responsable
Injecter de la dexrazoxane le plus tôt possible (maximum 6 heures) suivant l'extravasation avec :
daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, idarubicine.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Étape 6
Identifier la zone d'extravasation : radiographie simple, tomodensitométrie thoracique ou veinographie.</td></tr>
<tr><td>Pleural</td><td>Médiastin</td><td>Sous-cutané</td></tr>
<tr><td>Étape 7 Urgent
Thoracocenthèse ou drain thoracique</td><td>Étape 7 Urgent
Thoracoscopie ou thoracotomie</td><td>Étape 7
Considérer d'autres procédures chirurgicales*</td></tr>
<tr><td colspan="3">Hydratation, analgésique, considérer la prise d'antibiotique et une oxygénothérapie.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Régression progressive des symptômes
Prise en charge ambulatoire</td><td>Aucune régression des symptômes
Faire une tomodensitométrie</td></tr>
<tr><td colspan="2">• Retrait progressif des analgésiques
• Retirer le dispositif veineux central, selon le cas
• Considérer l'insertion d'un nouveau dispositif veineux central controlatéral ou d'un cathéter périphérique pour l'administration des infusions subséquentes</td><td>• Considérer une intervention chirurgicale</td></tr>
</table>

* Si extravasation au site d'injection de l'aiguille du Port-O-Cath, suivre les étapes d'une extravasation par voie périphérique.
Source : ESMO-EONS, 2012.

ANNEXE B

Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO

Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi expérimentaux bien conçus, tels des essais sans répartition aléatoire (non randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels des essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi que des études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

Source : Cook *et al.*, 1992.

ANNEXE C
Éléments à trouver dans une trousse d'extravasation

Tableau C-1 Éléments à trouver dans une trousse d'intervention – Extravasation

Matériel	Quantité	Entreposage
Classification des médicaments selon leur potentiel de dommage cellulaire en cas d'extravasation		
Liste des procédures (algorithmes de traitement) Fiches d'information destinées au personnel infirmier sur le DMSO, la dexrazoxane et l'hyaluronidase Contenu de la trousse		
Formulaire de documentation et de suivi de l'extravasation et formulaire AH-223		
Hyaluronidase 1 500 U pour injection	1 fiole (par l'intermédiaire du Registre provincial des antidotes)	Température ambiante
DMSO 99 %	2 x 100 ml	Température ambiante
Dexrazoxane	Disponibilité par l'intermédiaire du Registre provincial des antidotes	Accès en moins de 6 heures
Chlorure de sodium 0,9 % pour injection	5 x 10 ml	Température ambiante
Eau stérile pour injection	5 x 10 ml	Température ambiante
Seringues	3 x 1 ml 3 x 5 ml 3 x 10 ml	Température ambiante
Aiguilles	6 x 25G et 27G	Température ambiante
Cotons-tiges (tiges en bois)	1 boîte	Température ambiante
Gazes stériles	2 x 2 (4) 4 x 4 (4)	Température ambiante
Crayon feutre à encre permanente	2	Température ambiante
Gants stériles	3 paires	Température ambiante
Compresses	2 x compresses froides 2 x compresses tièdes	2 à 4 °C Température ambiante
Tampons d'alcool ou alcool chlorhexidine	10	Température ambiante
Bouchon d'injection ou bouchon non ventilé	2	Température ambiante

Source : WOSCAN, 2009.

ANNEXE D

Liste des antinéoplasiques et traitement immédiat requis si extravasation

Tableau D-1 Liste des antinéoplasiques et traitement immédiat requis en cas d'extravasation

Médicament	Catégorie	Compresse sèche	Étape à suivre (algorithme A-1)	Traitement (antidote)
Alemtuzumab	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Amsacrine	Vésicant	Froide	5A	Aucun
Asparaginase	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Azacitidine	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Bendamustine	Irritant*	Froide	5A	Aucun
Bévacizumab	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Bléomycine	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Bortézomib	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Brentuximab	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Busulfan	Vésicant	Froide	5A	Aucun
Cabazitaxel	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Carboplatine	Irritant	Froide	5A	Aucun
Carmustine	Vésicant	Froide	5A	Aucun
Cétuximab	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Cisplatine†	Irritant	Froide	5A	Aucun
Cladribine	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Clofarabine	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Cyclophosphamide	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Cytarabine	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Dacarbazine	Irritant	Froide	5A	Aucun
Dactinomycine	Vésicant	Froide	5A	Aucun
Daunorubicine	Vésicant	Froide	5A	**Dexrazoxane si disponible en moins de 6 heures. Sinon, DMSO.**
Docétaxel	Vésicant	Froide	5A	Aucun
Doxorubicine	Vésicant	Froide	5A	**Dexrazoxane si disponible en moins de 6 heures. Sinon, DMSO.**
Doxorubicine liposomale pégylée	Irritant	Froide	5A	Aucun
Épirubicine	Vésicant	Froide	5A	**Dexrazoxane si disponible en moins de 6 heures. Sinon, DMSO.**
Éribuline	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Étoposide	Irritant	Froide	5A	Aucun
Fludarabine	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Fluorouracil	Irritant	Froide	5A	Aucun
Gemcitabine	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Idarubicine	Vésicant	Froide	5A	**Dexrazoxane si disponible en moins de 6 heures. Sinon, DMSO.**
Ifosfamide	Irritant	Froide	5A	Aucun
Interféron	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Ipilimumab	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Irinotecan	Irritant	Froide	5A	Aucun
Melphalan	Irritant	Froide	5A	Aucun
Méthotrexate	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Mitomycine C	Vésicant	Froide	5A	DMSO
Mitoxantrone	Vésicant	Froide	5A	Aucun
Nélarabine	Irritant	Froide	5A	Aucun

Ofatumumab	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Oxaliplatine	Irritant*	Tiède	5B	Aucun
Paclitaxel	Vésicant	Froide	5A	Aucun
Paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine	Irritant*	Froide	5A	Aucun
Panitumumab	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Pemetrexed	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Pertuzumab	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Raltitrexed	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Rituximab	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Streptozocine	Vésicant	Froide	5A	Aucun
Témozolomide	Irritant	Froide	5A	Aucun
Temsirolimus	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Téniposide	Irritant	Froide	5A	Aucun
Thiotepa	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Topotécan	Irritant	Froide	5A	Aucun
Trabectédine	Vésicant	Froide	5A	Aucun
Trastuzumab	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Trastuzumab emtansine	Irritant	Froide	5A	Aucun
Trioxyde d'arsenic	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Vinblastine	Vésicant	Tiède	5B	Hyaluronidase
Vincristine	Vésicant	Tiède	5B	Hyaluronidase
Vinorelbine	Vésicant	Tiède	5B	Hyaluronidase

* Certaines données sont controversées dans la littérature.
† Selon certaines références, le cisplatine est considéré comme vésicant à des concentrations égales ou supérieures à 0,4 mg/ml.
Sources : HYCCN, 2013; BCCA, 2012; ESMO-EONS, 2012; WOSCAN, 2009.

ANNEXE E

Extravasation d'agent cytotoxique – Documentation

Tableau E-1Documentation de l'extravasation par un agent cytotoxique

Cathéter veineux	☐ Dispositif d'accès veineux périphérique court : _____ ☐ Dispositif d'accès veineux central ☐ Cathéter veineux central inséré par voie périphérique ☐ Cathéter tunnelisé ☐ Chambre implantable ☐ Cathéter veineux central court terme (jugulaire, sous-claviaire, fémorale) ☐ Autre : _____ Calibre : _____G
Cathéter sécurisé avec : _____	

Site de la ponction	☐ Bras gauche	☐ Bras droit	☐ Thorax
	☐ Avant-bras	☐ Pli du coude	☐ Dos de la main
	☐ Poignet		
	☐ Autre : _____		

Séquence d'administration :

	Quantité	Nom du médicament	Volume		
1.	mg		ds	ml	☐ Extravasculaire
2.	mg		ds	ml	☐ Extravasculaire
3.	mg		ds	ml	☐ Extravasculaire
4.	mg		ds	ml	☐ Extravasculaire
5.	mg		ds	ml	☐ Extravasculaire

Volume estimé de l'extravasation : _____ ml (approximatif)

Type d'administration : ☐ i.v. ☐ Perfusion par gravité ☐ Pompe à perfusion ☐ Bolus

Apparence du site :_____

_____

Symptômes présentés par le patient : _____

Dimension de la zone touchée :_____ cm x _____ cm

Site encerclé ☐ Oui ☐ Non
Photo ☐ Oui ☐ Non

Moment de la constatation de l'extravasation : Date | AAAA | MM | JJ | Heure : _____
☐ Durant l'administration
☐ Immédiatement après l'administration
☐ _____ heures après l'administration
☐ _____ jours après l'administration

Mesures :

Aspiration de l'agent cytotoxique : ☐ Oui ☐ Non

Quantité aspirée : _____ ml

Antidote administré : ☐ Oui ☐ Non

Identification de l'antidote : _____

Date | AAAA | MM | JJ | Heure : _____

Compresse froide : ☐ Oui ☐ Non

Compresse tiède : ☐ Oui ☐ Non

Mesures additionnelles : _____

_____

☐ Rapport d'incident/d'accident rédigé

Facteur(s) de risque pouvant influer sur la cicatrisation des plaies (p. ex. : diabète) :
_____

_____

Information et instruction au patient : Date | AAAA | MM | JJ |

Fiche d'information remise : ☐ Oui ☐ Non

Antidote/ordonnance remise au patient : ☐ Oui ☐ Non

Consultation chirurgicale : ☐ Oui Date | AAAA | MM | JJ | ☐ Non

Nom du médecin avisé : _____

Prochain suivi : Date | AAAA | MM | JJ | Heure : _____

Documenté par : _____

Date | AAAA | MM | JJ |

Tableau E-2 Suivi de l'extravasation par un agent cytotoxique

	Statut post extravasation	Jour								
		1	3	5	7	14	21*	28*	35*	42*
Date										
Initiales de l'infirmière										
Caractéristiques										
Visite/relance téléphonique										
Couleur de la peau										
Apparence/intégrité										
Température de la peau										
Œdème										
Mobilité										
Douleur										
Fièvre (°C)										
Commentaires										

Se référer à l'échelle de gradation.
* Peut être omis si régression des symptômes.

Tableau E-3Échelle de gradation de l'extravasation par un agent cytotoxique

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Couleur	Normale	Rose	Rouge	Centre décoloré rouge au pourtour	Noirâtre
Intégrité	Normale	Ampoules	Perte de peau superficielle	Perte de peau jusqu'au tissu sous-cutané	Nécrose, muscles et os apparents
Température de la peau	Normale	Tiède	Chaude		
Œdème	Absent	Œdème	Œdème à godet		
Mobilité	Complète	Légèrement limitée	Très limitée	Immobile	
Douleur	Échelle de 0 à 10 (0 = absence de douleur et 10 = douleur maximale imaginable)				
Fièvre	Noter la température maximale des 24 dernières heures				

Sources : BCCA, 2012; EONS, 2007.

ANNEXE F

Fiche d'information à l'intention de l'usager – Extravasation

Autosoins et conseils d'usage en présence d'extravasation
Lors de l'administration de votre chimiothérapie le : _____, il s'est produit une fuite hors de la veine d'un médicament appelé : _____.

Afin de diminuer l'inconfort ou l'irritation, voici quelques conseils à suivre

- ☐ Appliquer une **compresse sèche froide** sur l'endroit indiqué par l'infirmière.

  Fréquence : 4 fois par jour (matin, midi, souper et fin de soirée) pour les _____ prochains jours.

  Durée : laisser la compresse sèche en place de 20 à 30 minutes.

  Votre compresse doit être froide et sèche. Vous pouvez mettre de la glace dans un sac de type Ziploc[MD] ou utiliser un accumulateur de froid (*ice pack*) ou un sac de petits pois surgelés que vous aurez mis dans une serviette afin que votre peau ne soit pas en contact direct avec le froid.

- ☐ Appliquer une **compresse sèche tiède** sur l'endroit indiqué par l'infirmière.

  Fréquence : 4 fois par jour (matin, midi, souper et fin de soirée) pour les _____ prochains jours.

  Durée : laisser la compresse sèche en place de 20 à 30 minutes.

  Votre compresse doit être tiède et sèche. Vous pouvez faire chauffer au four à micro-ondes une débarbouillette ou un sac magique pendant quelques secondes ou mettre une débarbouillette imbibée d'eau tiède dans un sac de type Ziploc[MD].

- ☐ N'appliquer **aucune** compresse.

- ☐ Appliquer le **DMSO** : suivre les instructions sur la fiche d'information à l'intention de l'usager, qui a été remise par le pharmacien.

- ☐ Une infirmière de la clinique vous appellera à votre domicile pour assurer le suivi.

Signature de l'infirmière : _____ Date : _____

Précautions :

- Après une douche, sécher doucement en épongeant le site touché. Ne pas frotter.
- Si vous prenez un bain ou lors des tâches ménagères, éviter de tremper le site dans l'eau. Si cela devait arriver, passer le site sous l'eau propre courante et éponger doucement pour assécher.
- Ne pas appliquer de lotion, de crème ou d'onguent sans en avoir parlé à l'infirmière.
- Ne pas exposer le site au soleil.
- Ne pas porter quoi que ce soit qui pourrait irriter ou causer de la friction :
  - Si le site touché est au bras ou à la main, éviter le port de manches élastiques, montre ou bracelet;
  - Si le site touché est au thorax, éviter le port de bretelles.
- Garder votre bras légèrement surélevé et au repos pour une durée de 48 heures.

Aviser votre infirmière et vous présenter à l'urgence si vous notez :

- Une fièvre de 38,3 °C (101 °F) 1 fois ou de 38 °C (100,4 °F) 2 fois à 1 heure d'intervalle.

Vous devez communiquer avec votre infirmière **dans les plus brefs délais** si vous notez :

- Une augmentation ou l'apparition de douleur;
- Une augmentation ou l'apparition de rougeur;
- L'apparition de démangeaison;
- La présence d'une lésion cutanée (ampoule);
- La rupture de votre peau;
- La présence d'un écoulement;
- Une enflure;
- Une difficulté à bouger la main, le poignet, le coude ou l'épaule du bras qui a subi l'extravasation.

Source : Bélanger, 2007.

ANNEXE G

Fiche d'information – DMSO

À l'intention de l'usager

Indication

Le DMSO vous a été prescrit pour diminuer les dommages possibles qui pourraient avoir été causés par la chimiothérapie qui a fui hors de votre veine et qui s'est retrouvée sous votre peau.

Mode d'emploi

4 fois par jour pour _____ jours

Après avoir appliqué votre compresse sèche froide :

1. Assécher bien votre peau en épongeant délicatement.
2. Appliquer _____ gouttes de DMSO.
3. Étendre le DMSO à l'aide d'un applicateur à bout de coton et tige de bois (coton-tige).
4. Couvrir le double de la surface atteinte.
5. Laisser sécher à l'air libre (ne pas couvrir d'un pansement).

Effets indésirables

Irritation locale, peau sèche, démangeaison, peau qui pèle, picotement, rougeur, sensation de chaleur au site d'application, haleine d'ail, maux de tête, nausées, somnolence, étourdissements.

Aviser votre infirmière et présentez-vous à l'urgence si vous notez :

- Une fièvre de 38,3 °C (101 °F) 1 fois ou de 38 °C (100,4 °F) 2 fois à 1 heure d'intervalle.

Vous devez communiquer avec votre infirmière **dans les plus brefs délais** si vous notez :

- Une augmentation ou l'apparition de douleur;
- Une augmentation ou l'apparition de rougeur;
- L'apparition de démangeaison ;
- La présence d'une lésion cutanée (ampoule) et suspendre l'application de DMSO;
- La rupture de votre peau;
- La présence d'un écoulement;
- Une enflure;
- Une difficulté à bouger la main, le poignet, le coude ou l'épaule du bras qui a subi l'extravasation.

Entreposage

- Garder hors de la portée des enfants.
- Conserver dans son contenant de verre à la température ambiante.

Remarque

- Le DMSO peut endommager le plastique ou les tissus synthétiques.
- Pour usage externe seulement.

Pharmacien : _____

Numéro de téléphone : _____

À l’intention de l’infirmière ou de l'infirmier

Indication

Le DMSO 99 % est l’antidote recommandé en présence d’une extravasation attribuable aux médicaments suivants :

- Mitomycine C (Mutamycin[md])

En remplacement de la dexrazoxane s'il est impossible de l’administrer dans les 6 heures suivant l’extravasation :

- Daunorubicine (Cerubidine[md])
- Doxorubicine (Adriamycin[md])
- Épirubicine (Pharmorubicin[md])
- Idarubicine (Idamycin[md])

Technique d’utilisation

- En usage topique seulement.
- Enlever le cathéter intraveineux avant de procéder à son application.
- Mettre des gants pour éviter l’irritation de la peau.
- Appliquer dans les 10 minutes suivant la détection de l’extravasation.
- Procéder à l’application topique du DMSO.
- Quantité : environ 4 gouttes par 10 cm^2
  Il est important de couvrir le double de la surface atteinte (rougeur)
- Fréquence : aux 6 à 8 heures x 7 à 14 jours.
- Appliquer avec un compte-goutte en verre et étendre avec un applicateur à bout de coton et tige de bois (coton-tige) ou avec une compresse de coton (ne pas utiliser de tige en plastique).
- Laisser sécher à l’air libre (ne pas couvrir le site d’un pansement).

Entreposage

Garder le DMSO 99 % à la température ambiante dans un contenant de verre.

Effets indésirables

Irritation locale, sécheresse cutanée, démangeaison, peau qui pèle, picotement, rougeur, sensation de chaleur au site d’application, haleine d’ail (pouvant durée jusqu’à 72 heures après la fin du traitement), odeur corporelle, maux de tête, nausées, sédation.

Sources : Bertelli *et al.*, 1995; Olver *et al.*, 1988.

ANNEXE H

Fiche d'information – Dexrazoxane

À l'intention de l'usager

Indication

La dexrazoxane vous a été prescrite pour diminuer les dommages possibles qui pourraient être attribuables à la chimiothérapie qui a fui hors de votre veine et qui s'est retrouvée sous votre peau.

Effets indésirables

Nausées, vomissements et diarrhée, fatigue, anorexie, ulcères dans la bouche, douleur au point d'injection. Cependant, la plupart des effets semblent être associés à la chimiothérapie plutôt qu'à la dexrazoxane elle-même.

Aviser votre infirmière et présentez-vous à l'urgence si vous notez :

- Une fièvre de 38,3 °C (101 °F) 1 fois ou de 38 °C (100,4 °F) 2 fois à 1 heure d'intervalle.

Vous devez communiquer avec votre infirmière **dans les plus brefs délais** si vous notez :

- Une augmentation ou l'apparition de douleur;
- Une augmentation ou l'apparition de rougeur;
- L'apparition de démangeaison;
- La présence d'une lésion cutanée (ampoule);
- La rupture de votre peau;
- La présence d'un écoulement;
- Une enflure;
- Une difficulté à bouger la main, le poignet, le coude ou l'épaule du bras qui a subi l'extravasation.

Remarque

- Ne pas oublier d'informer votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes suivi ou traité pour un mauvais fonctionnement du foie ou des reins, si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir ou si vous allaitez.
- Ne pas oublier d'informer votre médecin des médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance, les médicaments en vente libre, les vitamines et les produits de santé naturels.

Pharmacien : _____

Numéro de téléphone : _____

À l’intention de l’infirmière ou de l'infirmier

Indication

La dexrazoxane est l’antidote recommandé en présence d’une extravasation aux médicaments suivants :

- Daunorubicine (Cerubidine[md])
- Doxorubicine (Adriamycin[md])
- Épirubicine (Pharmorubicin[md])
- Idarubicine (Idamycin[md])

Le DMSO 99 % peut être utilisé si la dexrazoxane n’est pas disponible dans les 6 heures suivant l’extravasation.

Technique d’utilisation

- Débuter le plus tôt possible (maximum de 6 heures) suivant l’extravasation.
- Administrer dans le bras opposé à l’extravasation.
- Perfusion i.v. en 1 heure.
- Éviter l’application de compresses froides au moins 15 minutes avant l’administration pour ne pas restreindre l’arrivée du médicament au site d’action.
- Posologie : 1 000 mg/m^2 (maximum : 2 000 mg/dose) aux jours 1 et 2 puis 500 mg/m^2 (maximum : 1 000 mg/dose) au jour 3.
- Réduire la dose de 50 % en cas d’insuffisance rénale (si Clcr < 40ml/min).
- Donner à la même heure chaque jour pendant 3 jours.
- NE doit PAS être utilisé en concomitance avec le DMSO (risque de diminuer l’efficacité).

Entreposage

Poudre lyophilisée pour injection à conserver à une température ambiante stable (15 °C à 30 °C).

Stabilité

La solution reconstituée dans l’eau stérile pour injection est stable pendant 30 minutes à la température ambiante ou pendant 3 heures au maximum si elle est conservée au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C. La solution reconstituée et diluée avec du lactate de Ringer injectable est stable pendant 1 heure à la température ambiante ou pendant 4 heures au maximum si elle est conservée au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C.

Préparation et manipulation

Il est recommandé par le fabricant de la dexrazoxane que des mesures préventives associées aux préparations stériles de médicaments dangereux soient utilisées :

- Préparer la dexrazoxane dans une enceinte de sécurité biologique de classe II;
- Porter un équipement de protection individuelle lors de la manipulation, la préparation et l'administration de la dexrazoxane (gants, masque, jaquette, lunettes);
- Jeter les déchets dans une poubelle marquée « cytotoxique ».

Effets indésirables

Nausées, vomissements et diarrhée, fatigue, anorexie, ulcères dans la bouche, douleur au point d’injection, toxicité hématologique (↓ hémoglobine, globules blancs, neutrophiles et plaquettes; probablement secondaire à la chimiothérapie), toxicités hépatiques (↑ AST, ALT, bilirubine).

Source : Pfizer Canada, 2012.

ANNEXE I

Fiche d'information – Hyaluronidase

À l'intention de l'usager

Indication

L'hyaluronidase vous a été prescrite pour diminuer les dommages qui pourraient avoir été causés par la chimiothérapie qui a fui hors de votre veine et qui s'est retrouvée sous votre peau.

Effets indésirables

Enflure au site d'injection, réaction allergique (éruption cutanée, démangeaison, gonflement autour des yeux), irritation locale, infection, saignement et présence de bleus (ecchymoses).

Aviser votre infirmière et présentez-vous à l'urgence si vous notez :

- Un gonflement autour des yeux;
- Une fièvre de 38,3 °C (101 °F) 1 fois ou de 38 °C (100,4 °F) 2 fois à 1 heure d'intervalle.

Vous devez communiquer avec votre infirmière **dans les plus brefs délais** si vous notez :

- Une augmentation ou l'apparition de douleur;
- Une augmentation ou l'apparition de rougeur;
- L'apparition de démangeaison;
- La présence d'une lésion cutanée (ampoule);
- La rupture de votre peau;
- La présence d'un écoulement;
- Une enflure;
- Une difficulté à bouger la main, le poignet, le coude ou l'épaule du bras ayant subi l'extravasation.

Pharmacien : _____

Numéro de téléphone : _____

À l’intention de l’infirmière ou de l'infirmier

Indication

L’hyaluronidase est l’antidote recommandé en présence d’une extravasation causée par les alcaloïdes de la vinca.

Technique d’utilisation

- Diluer 1 500 unités d’hyaluronidase avec 1 ml d’eau pour injection ou de NaCl 0,9 %.
- Faire 5 injections sous-cutanées de 0,2 ml en étoile autour du site de l’extravasation en changeant l’aiguille (25G ou moins) à chaque injection.

Entreposage

- Garder l’hyaluronidase à la température ambiante.
- La solution doit être utilisée immédiatement après sa préparation.
- Ne doit pas être administré si la poudre est décolorée (doit être de couleur blanche).

Effets indésirables

- Œdème, irritation locale, infection, saignement et présence d’ecchymoses.
- De rares cas de réaction allergique sévère ont été rapportés, commençant par une difficulté respiratoire, un rythme cardiaque accéléré et une transpiration abondante.

Contre-indications

- En présence d’une réaction sévère d’hypersensibilité à l’hyaluronidase.
- Ne pas utiliser Hyalase^{MD} en injection intraveineuse.

Source : Wockhardt UK Ltd, 2011.

RÉFÉRENCES

Alberts DS et Dorr RT. Case report: Topical DMSO for mitomycin-C-induced skin ulceration. Oncol Nurs Forum 1991;18(4):693-5.

Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES). Recueil d'informations pharmaceutiques en oncologie. Montréal, Qc : APES; 2003. Disponible à : http://guide.opq.org/documents/GuideCompletOncologie%20APES200310pdf.pdf.

Atallah E, Salomon M, Schiffer CA, El-Rayes B. The role of venography in the evaluation of malfunctioning central venous access ports (CVAPs). J Clin Oncol 2006;24(18S):Abstract 18535.

Bélanger S. Guide clinique d'administration de chimiothérapie à l'intention des infirmières et infirmiers. Montréal, Qc : Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal; 2007.

Bertelli G. Prevention and management of extravasation of cytotoxic drugs. Drug Saf 1995;12(4):245-55.

Bertelli G, Cafferata MA, Ardizzoni A, Gozza A, Rosso R, Dini D. Skin ulceration potential of paclitaxel in a mouse skin model in vivo. Cancer 1997;79(11):2266-9.

Bertelli G, Gozza A, Forno GB, Vidili MG, Silvestro S, Venturini M, et al. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: A prospective clinical study. J Clin Oncol 1995;13(11):2851-5.

Bertelli G, Dini D, Forno GB, Gozza A, Silvestro S, Venturini M, et al. Hyaluronidase as an antidote to extravasation of Vinca alkaloids: Clinical results. J Cancer Res Clin Oncol 1994;120(8):505-6.

Biffi R, Pozzi S, Agazzi A, Pace U, Floridi A, Cenciarelli S, et al. Use of totally implantable central venous access ports for high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation: Results of a monocentre series of 376 patients. Ann Oncol 2004;15(2):296-300.

Boyle DM et Engelking C. Vesicant extravasation: Myths and realities. Oncol Nurs Forum 1995;22(1):57-67.

Bozkurt AK, Uzel B, Akman C, Ozguroglu M, Molinas Mandel N. Intrathoracic extravasation of antineoplastic agents: Case report and systematic review. Am J Clin Oncol 2003;26(2):121-3.

British Columbia Cancer Agency (BCCA). Prevention and management of extravasation of chemotherapy. Vancouver, BC : BCCA; 2012. Disponible à : http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/B10C0DC3-D799-45E8-8A61-A93F00906737/59243/III_20_ExtravasationManagement_1Jun2013.pdf (consulté le 11 octobre 2013).

Chew L et Chuen VS. Cutaneous reaction associated with weekly docetaxel administration. J Oncol Pharm Pract 2009;15(1):29-34.

Cohen MH. Amelioration of adriamycin skin necrosis: An experimental study. Cancer Treat Rep 1979;63(6):1003-4.

Coleman JJ 3rd, Walker AP, Didolkar MS. Treatment of adriamycin-induced skin ulcers: A prospective controlled study. J Surg Oncol 1983;22(2):129-35.

Conde-Estevez D et Mateu-de Antonio J. Treatment of anthracycline extravasations using dexrazoxane. Clin Transl Oncol 2014;16(1):11-7.

Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992;102(4 Suppl):305S-11S.

Cox K, Stuart-Harris R, Abdini G, Grygiel J, Raghavan D. The management of cytotoxic-drug extravasation: Guide-lines drawn up by a working party for the Clinical Oncological Society of Australia. Med J Aust 1988;148(4):185-9.

Curran CF, Luce JK, Page JA. Doxorubicin-associated flare reactions. Oncol Nurs Forum 1990;17(3):387-9.

David NA. The pharmacology of dimethyl sulfoxide. Annu Rev Pharmacol 1972;12:353-74.

De Wit M, Ortner P, Lipp HP, Sehouli J, Untch M, Ruhnke M, et al. Management of cytotoxic extravasation - ASORS expert opinion for diagnosis, prevention and treatment. Onkologie 2013;36(3):127-35.

Desai MH et Teres D. Prevention of doxorubicin-induced skin ulcers in the rat and pig with dimethyl sulfoxide (DMSO). Cancer Treat Rep 1982;66(6):1371-4.

Disa JJ, Chang RR, Mucci SJ, Goldberg NH. Prevention of adriamycin-induced full-thickness skin loss using hyaluronidase infiltration. Plast Reconstr Surg 1998;101(2):370-4.

Doellman D, Hadaway L, Bowe-Geddes LA, Franklin M, LeDonne J, Papke-O'Donnell L, et al. Infiltration and extravasation: Update on prevention and management. J Infus Nurs 2009;32(4):203-11.

Doornaert M, Monstrey S, Roche N. Extravasation injuries: Current medical and surgical treatment. Acta Chir Belg 2013;113(1):1-7.

Dorr RT. Antidotes to vesicant chemotherapy extravasations. Blood Rev 1990;4(1):41-60.

Dorr RT et Alberts DS. Vinca alkaloid skin toxicity: Antidote and drug disposition studies in the mouse. J Natl Cancer Inst 1985;74(1):113-20.

Dorr RT, Soble M, Alberts DS. Efficacy of sodium thiosulfate as a local antidote to mechlorethamine skin toxicity in the mouse. Cancer Chemother Pharmacol 1988;22(4):299-302.

Dubois A, Fehr M, Bochtler H, Koechli O. Clinical course and management of paclitaxel extravasation. Oncol Rep 1996;3(5):973-4.

Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. Ann Oncol 2004;15(6):858-62.

European Oncology Nursing Society (EONS). Extravasation guidelines 2007: Guidelines implementation toolkit. Bruxelles, Belgique : EONS; 2007. Disponible à : http://www.cancernurse.eu/documents/EONSClinicalGuidelinesSection6-en.pdf#search¼ (consulté le 11 octobre 2013).

Food and Drug Administration (FDA). Dexrazoxane hydrochloride [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2007. Disponible à : http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm129245.htm (consulté le 17 décembre 2013).

Fontaine C, Noens L, Pierre P, De Greve J. Savene® (dexrazoxane) use in clinical practice. Support Care Cancer 2012;20(5):1109-12.

Gault DT. Extravasation injuries. Br J Plast Surg 1993;46(2):91-6.

Gippsland Oncology Nurses Group (GONG). Assessment, prevention and management of extravasation of cytotoxic medications. Traralgon, Australie : GONG; 2007. Disponible à : http://www.gha.net.au/uploadlibrary/393586908extravasation_guidelines0907.pdf (consulté le 11 octobre 2013).

Gonzalez T. Chemotherapy extravasations: Prevention, identification, management, and documentation. Clin J Oncol Nurs 2013;17(1):61-6.

Goodman M et Riley M. Chemotherapy: Principles of administration. Dans : Groenwald S, Frogge MH, Goodman M, Yarbro CH, réd. Cancer nursing: Principles and practice. 4e éd. Sudbury, MA : Jones and Bartlett; 1997 : 317-84.

Goolsby TV et Lombardo FA. Extravasation of chemotherapeutic agents: Prevention and treatment. Semin Oncol 2006;33(1):139-43.

Gorog P et Kovacs IB. Effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on various experimental cutaneous reactions. Pharmacology 1969;2(5):313-9.

Hasinoff BB. The use of dexrazoxane for the prevention of anthracycline extravasation injury. Expert Opin Investig Drugs 2008;17(2):217-23.

Heckler FR. Current thoughts on extravasation injuries. Clin Plast Surg 1989;16(3):557-63.

Heitmann C, Durmus C, Ingianni G. Surgical management after doxorubicin and epirubicin extravasation. J Hand Surg Br 1998;23(5):666-8.

Hirsh JD et Conlon PF. Implementing guidelines for managing extravasation of antineoplastics. Am J Hosp Pharm 1983;40(9):1516-9.

Humber and Yorkshire Coast Cancer Network (HYCCN). Guidelines for the management of chemotherapy extravasation in adults.Willerby, Royaume-Uni : HYCCN; 2013. Disponible à : http://www.hyccn.nhs.uk/Downloads/HYCCN%20guidelines%20for%20the%20management%20of%20chemotherapy%20extravasation%20v1.4%202011.pdf (consulté le 17 octobre 2013).

Ignoffo RJ et Friedman MA. Therapy of local toxicities caused by extravasation of cancer chemotherapeutic drugs. Cancer Treat Rev 1980;7(1):17-27.

Infusion Nurses Society. Infusion Nursing Standards of Practice. J Infus Nurs 2011;341(1 Suppl):S1-110.

Kassner E. Evaluation and treatment of chemotherapy extravasation injuries. J Pediatr Oncol Nurs 2000;17(3):135-48.

Kligman AM. Topical pharmacology and toxicology of dimethyl sulfoxide—Part 1. JAMA 1965;193:796-804.

Kretzschmar A, Pink D, Thuss-Patience P, Dorken B, Reichert P, Eckert R. Extravasations of oxaliplatin. J Clin Oncol 2003;21(21):4068-9.

Langer SW. Extravasation of chemotherapy. Curr Oncol Rep 2010;12(4):242-6.

Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Anthracycline extravasation: A comprehensive review of experimental and clinical treatments. Tumori 2009;95(3):273-82.

Langer SW, Thougaard AV, Sehested M, Jensen PB. Treatment of anthracycline extravasation in mice with dexrazoxane with or without DMSO and hydrocortisone. Cancer Chemother Pharmacol 2006;57(1):125-8.

Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane. Clin Cancer Res 2000;6(9):3680-6.

Langstein HN, Duman H, Seelig D, Butler CE, Evans GR. Retrospective study of the management of chemotherapeutic extravasation injury. Ann Plast Surg 2002;49(4):369-74.

Larson DL. What is the appropriate management of tissue extravasation by antitumor agents? Plast Reconstr Surg 1985;75(3):397-405.

Larson DL. Treatment of tissue extravasation by antitumor agents. Cancer 1982;49(9):1796-9.

Laurie SW, Wilson KL, Kernahan DA, Bauer BS, Vistnes LM. Intravenous extravasation injuries: The effectiveness of hyaluronidase in their treatment. Ann Plast Surg 1984;13(3):191-4.

Loth TS et Eversmann WW Jr. Treatment methods for extravasations of chemotherapeutic agents: A comparative study. J Hand Surg Am 1986;11(3):388-96.

Martin SM. Extravasation management of nonchemotherapeutic medications. J Infus Nurs 2013;36(6):392-6.

Montrose PA. Extravasation management. Semin Oncol Nurs 1987;3(2):128-32.

Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, de Wit M, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): Results from two prospective clinical multicentre studies. Ann Oncol 2007;18(3):546-50.

Narducci F, Jean-Laurent M, Boulanger L, El Bedoui S, Mallet Y, Houpeau JL, et al. Totally implantable venous access port systems and risk factors for complications: A one-year prospective study in a cancer centre. Eur J Surg Oncol 2011;37(10):913-8.

Olver IN, Aisner J, Hament A, Buchanan L, Bishop JF, Kaplan RS. A prospective study of topical dimethyl sulfoxide for treating anthracycline extravasation. J Clin Oncol 1988;6(11):1732-5.

Owen OE, Dellatorre DL, Van Scott EJ, Cohen MR. Accidental intramuscular injection of mechlorethamine. Cancer 1980;45(8):2225-6.

Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group (ESMO-EONS). Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS clinical practice guidelines. Eur J Oncol Nurs 2012;16(5):528-34.

Pfizer Canada. Monographie PrZinecardMD. Dexrazoxane pour injection. Kirkland, Qc : Pfizer Canada inc.; 2012. Disponible à : http://www.pfizer.ca/fr/our_products/products/monograph/197 (consulté le 19 décembre 2013).

Pitkanen J, Asko-Seljavaara S, Grohn P, Sundell B, Heinonen E, Appelqvist P. Adriamycin extravasation: Surgical treatment and possible prevention of skin and soft-tissue injuries. J Surg Oncol 1983;23(4):259-62.

Polovich M, Whitford JM, Olsen MM. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (ONS). 3e éd. Pittsburgh, PA : Oncology Nursing Society (ONS); 2009.

Polovich M, White JM, Kelleher LO. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice. 2e éd. Pittsburgh, PA : Oncology Nursing Society (ONS); 2005.

Preuss P et Partoft S. Cytostatic extravasations. Ann Plast Surg 1987;19(4):323-9.

Raley J, Geisler JP, Buekers TE, Sorosky JI. Docetaxel extravasation causing significant delayed tissue injury. Gynecol Oncol 2000;78(2):259-60.

Rapid Aid Ltd. Our Rapid Relief™ Products [site Web]. Mississauga, ON : Rapid Aid Ltd; 2013. Disponible à : http://rapidaid.com/home/products/index.html (consulté le 6 janvier 2014).

Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: Mechanism of action and antineoplastic activity. Semin Oncol 1998;25(2 Suppl 5):4-12.

Reeves D. Management of anthracycline extravasation injuries. Ann Pharmacother 2007;41(7):1238-42.

Richardson DS et Johnson SA. Anthracyclines in haematology: Preclinical studies, toxicity and delivery systems. Blood Rev 1997;11(4):201-23.

Rittenberg CN, Gralla RJ, Rehmeyer TA. Assessing and managing venous irritation associated with vinorelbine tartrate (Navelbine). Oncol Nurs Forum 1995;22(4):707-10.

Rudolph R et Larson DL. Etiology and treatment of chemotherapeutic agent extravasation injuries: A review. J Clin Oncol 1987;5(7):1116-26.

Sauerland C, Engelking C, Wickham R, Corbi D. Vesicant extravasation part I: Mechanisms, pathogenesis, and nursing care to reduce risk. Oncol Nurs Forum 2006;33(6):1134-41.

Schrijvers DL. Extravasation: A dreaded complication of chemotherapy. Ann Oncol 2003;14(Suppl 3):iii26-30.

Schulmeister L. Extravasation management: Clinical update. Semin Oncol Nurs 2011a;27(1):82-90.

Schulmeister L. Vesicant chemotherapy extravasation management. Br J Nurs 2011b;20(19):S5-S12.

Schulmeister L. Extravasation management. Semin Oncol Nurs 2007;23(3):184-90.

Schulmeister L et Pollack CV Jr. Images in emergency medicine. Swollen hand. Anthracycline chemotherapy extravasation. Ann Emerg Med 2011;57(4):417, 22.

Scuderi N et Onesti MG. Antitumor agents: Extravasation, management, and surgical treatment. Ann Plast Surg 1994;32(1):39-44.

Seyfer AE et Solimando DA Jr. Toxic lesions of the hand associated with chemotherapy. J Hand Surg Am 1983;8(1):39-42.

Shenaq SM, Abbase EH, Friedman JD. Soft-tissue reconstruction following extravasation of chemotherapeutic agents. Surg Oncol Clin N Am 1996;5(4):825-45.

Spiegel RJ. The acute toxicities of chemotherapy. Cancer Treat Rev 1981;8(3):197-207.

Stanford BL et Hardwicke F. A review of clinical experience with paclitaxel extravasations. Support Care Cancer 2003;11(5):270-7.

TopoTarget. Totect®: Patient information. Copenhague, Danemark : TopoTarget A/S; 2011. Disponible à : http://www.totect.com/pdf/prescribing_information.pdf (consulté le 2 août 2013).

Tsavaris NB, Komitsopoulou P, Karagiaouris P, Loukatou P, Tzannou I, Mylonakis N, Kosmidis P. Prevention of tissue necrosis due to accidental extravasation of cytostatic drugs by a conservative approach. Cancer Chemother Pharmacol 1992;30(4):330-3.

Viale PH. Chemotherapy and cutaneous toxicities: Implications for oncology nurses. Semin Oncol Nurs 2006;22(3):144-51.

West of Scotland Cancer Advisory Network Clinical Leads Group (WOSCAN). Chemotherapy extravasation guideline. Glasgow, Écosse : WOSCAN; 2009. Disponible à : http://www.beatson.scot.nhs.uk/content/mediaassets/doc/Extravasation%20guidance.pdf (consulté le 11 octobre 2013).

Wickham R, Engelking C, Sauerland C, Corbi D. Vesicant extravasation part II: Evidence-based management and continuing controversies. Oncol Nurs Forum 2006;33(6):1143-50.

Wiseman LR et Spencer CM. Dexrazoxane. A review of its use as a cardioprotective agent in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. Drugs 1998;56(3):385-403.

Wockhardt UK Ltd. Summary of product characteristics: Hyalase 1500 I.U. Powder for Solution for Injection/Infusion [site Web]. 2011. Wrexham, Royaume-Uni : Wockhardt UK Ltd; 2011. Disponible à : http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/7315/SPC (consulté le 19 décembre 2013).

Yildizeli B, Lacin T, Batirel HF, Yuksel M. Complications and management of long-term central venous access catheters and ports. J Vasc Access 2004;5(4):174-8.

Yosowitz P, Ekland DA, Shaw RC, Parsons RW. Peripheral intravenous infiltration necrosis. Ann Surg 1975;182(5):553-6.