

Proposition d'une marche à suivre pour la gestion et la prévention d'extravasation d'agents non cytotoxiques

Jean-Christophe Devaud, Thérèse Sigrist, Claudia Zaugg, Bertrand Guignard,
André Pannatier, Pascal Bonnabry

Résumé

Objectifs : Revoir la documentation scientifique et proposer une marche à suivre lors d'extravasation d'agents non cytotoxiques.

Problématique : La documentation scientifique concernant l'extravasation d'agents non cytotoxiques est limitée. Un groupe de travail multidisciplinaire au sein des Hôpitaux universitaires genevois a été créé afin de déterminer les différents facteurs de risques d'extravasation et d'élaborer une démarche de prise en charge lors d'extravasation d'agents non cytotoxiques.

Discussion : Afin d'éviter de lourdes conséquences pour le patient, le pharmacien se doit de connaître la marche à suivre ainsi que les mesures spécifiques à appliquer lors d'extravasation de certaines substances. La gestion et le suivi des extravasations passent par une bonne connaissance des mécanismes des dommages tissulaires provoqués par une molécule ainsi que des différents facteurs de risques associés. La nature de la molécule injectée (irritante ou vésicante), l'administration (la voie, le volume, la durée et le site), le type de patient ainsi que le personnel soignant sont tous des éléments pouvant influencer la probabilité d'avoir une extravasation symptomatique.

Conclusion : Cette procédure a permis de standardiser la prise en charge des patients lors d'extravasation avec des agents non cytotoxiques. Les professionnels de la santé dans ce milieu hospitalier ont accès à ces informations sur le site internet de l'établissement.

Mots-clés : Extravasation, médicaments non cytotoxiques, gestion

Introduction et mise en perspective

L'extravasation représente une injection inappropriée ou non intentionnelle de médicaments dans les espaces périvasculaires ou sous-cutanés plutôt que dans le compartiment vasculaire cible¹⁻³. La fréquence des extravasations varie dans la littérature médicale, mais il est admis qu'elles surviennent dans 10 à 30 % des cas. La plupart des extravasations survenant avec des produits non cytotoxiques entraînent généralement peu de séquelles

aux tissus. On a rapporté néanmoins des dommages graves, nécessitant un débridement chirurgical avec greffe tissulaire ou une amputation de membre^{2,4}.

Afin de faire le point sur cette problématique, un groupe de travail multidisciplinaire réunissant des dermatologues, des angiologues, des pharmaciens et des infirmiers a été créé. Les différents facteurs pouvant augmenter les risques d'une extravasation ont été déterminés en vue de l'élaboration d'une marche à suivre pragmatique de prise en charge lors d'extravasation.

Le type et l'étendue des dommages aux tissus dépendent des propriétés de la molécule active, des excipients ainsi que de la quantité extravasée. Ceci est défini par la concentration de la solution et la quantité de médicament extravasée. Ces substances peuvent être classées en trois catégories distinctes : non irritantes, irritantes ou vésicantes. Une substance non irritante est un composé qui ne provoque pas d'inflammation ni de dommages au site d'administration. À l'inverse, une substance irritante peut produire une douleur au site d'injection, une sensation de brûlure ou des signes locaux d'inflammation, voire des phlébites, sans pour autant donner lieu à des nécroses. Un agent vésicant peut entraîner une irritation intravasculaire, une ulcération et une nécrose.

Le résultat final de l'extravasation d'une substance vésicante peut être une dystrophie ou une atrophie, la formation d'une cicatrice, des dommages aux nerfs, aux

Jean-Christophe Devaud, pharmacien d'hôpital, responsable de fabrication par lots et doctorant, pharmacie du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Suisse

Thérèse Sigrist, pharmacienne d'hôpital en assistance pharmaceutique, pharmacie des Hôpitaux universitaires genevois, Suisse

Claudia Zaugg, pharmacienne d'hôpital et clinique, pharmacie de l'Hôpital cantonal d'Aarau, Suisse

Bertrand Guignard, pharmacien d'hôpital en assistance pharmaceutique, Ph.D., pharmacie des Hôpitaux universitaires genevois, Suisse

André Pannatier, pharmacien chef de service, Ph.D., pharmacie du Centre hospitalier universitaire vaudois, Suisse

Pascal Bonnabry, pharmacien chef de service, Ph.D., pharmacie des Hôpitaux universitaires genevois, Suisse

muscles, aux ligaments ou aux articulations, voire la perte de fonction d'un membre. Un débridement, une greffe de peau ou une amputation peuvent s'avérer nécessaires. Nous présentons une proposition de marche à suivre pour la gestion et la prévention d'extravasation d'agents non cytotoxiques.

Résultats et discussion

Facteurs de risques influençant les dégâts provoqués par une extravasation

Facteurs de risque associés à la molécule : Le potentiel vésicant ou irritant du principe actif ou des excipients, qui dépend également de la concentration, de l'osmolarité (> 290 mOsm), du pH (en dehors de la fourchette 5,5-8,5)^{5,6}.

Facteurs de risque associés à l'administration : Durée de l'exposition à la suite d'une extravasation (p. ex. une extravasation sur voie centrale qui ne se voit pas tout de suite), volume extravasé qui va parfois à l'encontre de la concentration (p. ex. un faible volume administré pour une forte concentration de principe actif ou des excipients et inversement), site d'injection

(p. ex. cathéters veineux centraux et structures anatomiques environnantes vulnérables avec risque que l'extravasation passe inaperçue) et profondeur d'insertion du cathéter (p. ex. risque que la lumière proximale se retrouve en dehors de la veine).

Facteurs de risque associés au patient : âge (p. ex. diminution de la sensation de la douleur), état nutritionnel (p. ex. fragilité des veines), anatomie (p. ex. veines difficiles, réduction du flux lymphatique et de la circulation veineuse, phénomène de rappel), absence de collaboration du patient (p. ex. les enfants), altération de l'état de conscience (p. ex. état confusionnel d'une personne âgée), certaines pathologies (p. ex. thrombopénie induite par héparine, insuffisance cardiaque droite, cancer, syndrome de la veine cave supérieure, maladie de Raynaud).

Facteurs de risque associés au personnel soignant : manque de formation pour reconnaître une extravasation, diminution de la vigilance (p. ex. fatigue), sous-estimation des séquelles potentielles, sélection d'un site non favorable à l'injection (p. ex. sites difficiles à piquer), technique d'injection non optimale, injections multiples

Tableau I : Actions proposées pour la protection des renseignements personnels en recherche clinique et évaluative

Etapes	Description	N	I	V	
Procédure générale d'urgence	1	Stopper immédiatement l'injection/la perfusion et demander de l'aide	✓	✓	✓
	2	Marquer la zone d'extravasation avec un stylo (si possible prendre également une photo) et prévenir le médecin	✓	✓	✓
	3	Mettre des gants stériles (si ce n'est pas déjà fait)	✓	✓	✓
	4	Retirer la seringue/la tubulure en laissant en place l'aiguille/le venflon et prélever autant que possible de liquide extravasé avec une seringue de 5 ml. Déterminer la classe du médicament extravasé (N/I/V). (Attention ! ne pas appliquer de pression sur la zone de l'extravasation)	✓	✓	✓
	5	Retirer lentement la voie veineuse tout en aspirant 3 à 5 mL de sang	✓	✓	✓
	6	Si des cloques apparaissent : aspirer avec une seringue de 1 mL, munie d'une canule sous-cutanée et utiliser du matériel neuf à chaque nouvelle tentative d'aspiration	-	✓	✓
	7	Élever le membre et l'immobiliser	✓	✓	✓
Procédure spécifique	8	Commencer par les mesures spécifiques appropriées à la substance extravasée (tableau disponible sur http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/extravasation_non_cyto.pdf)	-	✓	✓
Description, suivi et monitoring	9	Décrire l'extravasation de manière détaillée	✓	✓	✓
	10	Informers le patient et ses proches	✓	✓	✓
	11	Contrôler régulièrement	✓	✓	✓
	12	Consulter un chirurgien plastique dans les 72 heures	-	-	✓

Spécialités : N = non irritant ; I = irritant ; V = vésicant

✓ : Mesure à mettre en œuvre

- : Aucune mesure à mettre en œuvre

Tableau II : Prise en charge d'extravasation de médicaments non cytotoxiques

Médicaments	pH	Osmolalité [mOsm/kg]	Classe	Compresses Chaud/ Froid	Remarque sur le produit extravasé
Aciclovir	~ 11	150-200	V	Froid	Dommages pH alcalin, nécrose cutanée
Adrénaline 1 mg/mL	2,2-4	285-315	I	Chaud	Nécrose tissulaire (vasoconstriction)
Aminophylline 24 mg/mL	8,6-9	114	V	Chaud	Dommages pH alcalin
Amphotéricine	7,4-7,7	46	V	Froid	Irritation d'origine chimique
Ca chlorure 88 mg/mL	5,3	1748	V	Chaud	Nécrose tissulaire
Ca glubionate 137,5 mg/mL	5,8	1305	V	Chaud	Phlébogène et nécrose tissulaire
Diazépam 5 mg/mL	6,2-7	7775	V	Chaud	Excipients en cause : éthanol + propylène glycol
Digoxine 0,25 mg/mL	6,7-7,3	-	V	Froid	Excipients en cause : éthanol + propylène glycol
Dobutamine 5 mg/mL	3	302	I	Chaud	Nécrose tissulaire (vasoconstriction)
Dopamine 5 mg/mL	2,5-5	311	I	Chaud	Nécrose tissulaire (vasoconstriction)
Foscarnet 24 mg/mL	7,2-7,6	290	I	Froid	Phlébites/artérite (chimique)
Ganciclovir	~11	-	V	Froid	Nécrose cutanée
Saline hypertonique	5-7	-> 3400	V	Froid	Nécrose tissulaire (hyperosmolaire)
Nutrition parentérale	5-7	> 900	V	Froid	Dommages combinés entre osmolarité, pH et ions
Phénobarbital 65 mg/mL	8,5-10,5	-	I	Froid	Nécrose tissulaire (pH alcalin)
Phentolamine 10 mg/mL	4,5-6,5	-	I	Froid	Effet recherché contre vasoconstricteurs
Prométhazine 25 mg/mL	4-5,5	291	V	Froid	Irritation d'origine chimique
Phénytoïne 15 mg/mL	11-13,5	224	V	Chaud	pH alcalin excipients en cause : éthanol + propylène glycol
Potassium Chlorure 7,45 %	5-7	2000	V	Chaud	Phlébogène (hyperosmolaire)
Sodium Bicarbonate 8,4 %	7-8,5	1555	V	Chaud	Nécrose tissulaire si extravasation (hyperosmolaire)
Vancomycine	2,5-4,58	57	I	Froid	Phlébogène

I = irritant ; V = vésicant

au même site à cause de l'impossibilité de se retrouver dans une veine, immobilisation insuffisante du bras lors de l'injection (p. ex. enfant qui bouge lors de l'injection), absence de prise en compte des commentaires du patient, manque d'information donnée au patient, surveillance insuffisante des perfusions.

Mécanismes des dommages tissulaires

Les mécanismes de dommages associés à l'extravasation peuvent être expliqués par des phénomènes de nature ischémique et des phénomènes de toxicité cellulaire directe. Les solutions concentrées d'électrolytes peuvent causer une dépolarisation des cellules avec contraction prolongée de la musculature lisse pré- et postcapillaire, entraînant ainsi une ischémie et des dommages tissulaires².

Les substances vasoactives provoquent une vasoconstriction importante, qui entraîne une ischémie puis des dommages tissulaires². On a également avancé le fait qu'une substance vasoconstrictrice peut entraîner une pression de retour dans la veine, qui provoque une fuite au site de l'insertion de l'aiguille ou du venflon et conduire à une extravasation⁷. Dans le cas des solutions hyperosmolaires, il y a formation d'un œdème, puis, par compression, d'une ischémie avec nécrose tissulaire⁸. La compression mécanique provoquée par un volume extravasé accroît la pression intratissulaire, comprime les veines et, dans certains cas, même les artères, ce qui donne lieu à une nécrose des tissus par ischémie⁸. Dans le cas des solutions acido-basiques, des pH extrêmes vont perturber l'homéostasie de la cellule⁵. Des modifications de pH affectent, entre autres, la conformation des

protéines, les réactions enzymatiques, la communication intercellulaire ou le système immunitaire.

Gestion des extravasations

Les mesures non spécifiques lors d'une extravasation sont décrites dans le tableau I⁸. Idéalement, cette marche à suivre doit être **mise en place dans les 10 minutes** qui suivent l'extravasation.

Les mesures spécifiques non pharmacologiques pour quelques molécules extravasées sont présentées dans le tableau II⁷⁻⁹. Les compresses sèches, chaudes et froides ne peuvent pas être utilisées dans tous les cas d'extravasation. Les compresses réfrigérées sèches permettent de diminuer la diffusion du produit ainsi que son activité chimique rémanente et de délimiter la zone d'extravasation. Les compresses chaudes sèches favorisent une augmentation du flux sanguin, ce qui augmente la distribution et l'absorption au site des tissus touchés et diminue simultanément les concentrations locales de la substance extravasée.

Parmi les traitements médicamenteux, le diméthylsulfoxyde (DMSO) augmente la perméabilité des tissus, ce qui accélère la distribution systémique du médicament extravasé⁷⁻⁹. Le DMSO est également pourvu d'un effet anti-inflammatoire au travers de la captation de radicaux libres. Il existe actuellement un consensus sur la méthode à suivre lors d'extravasation de molécules vésicantes, qui recommande d'appliquer une solution de DMSO (99 %) toutes les huit heures au moyen d'une gaze stérile sans appliquer de pression et de laisser les tissus atteints à l'air ambiant (attention, ne pas couvrir) tout en continuant le traitement au minimum pendant sept jours⁸. Un flush salin de NaCl 0,9 % (effectué uniquement par un chirurgien plasticien) permet la dilution et le rinçage du médicament et par conséquent une diminution du risque de dommages causés par l'extravasation.

La phentolamine permet de réduire la réponse vasoconstrictrice aux extravasations de vasopresseurs (adrénaline, noradrénaline) par un blocage simultané des récepteurs vasculaires alpha1 et alpha2 postjonctionnels^{10,12}. L'information officielle recommande d'injecter 5 à 10 mg de phentolamine dans 10 mL de solution saline au site d'extravasation dans les 12 heures qui suivent l'incident. Plus contestée, l'hyaluronidase est parfois utilisée pour l'extravasation de solution hyperosmolaire. En dégradant l'acide hyaluronique, elle permet d'augmenter la perméabilité des tissus, qui absorbent alors les fluides, ce qui entraîne la diffusion du médicament extravasé. Un consensus se dégage actuellement pour recommander d'injecter jusqu'à 1500 UI (dans 2 mL d'eau pour préparation injectable) d'hyaluronidase (selon la taille de l'extravasation) par voie sous-cutanée autour de la zone affectée à raison de 0,1 à 0,2 mL en six à huit fois en sous-cutané autour de la circonférence de la zone

d'extravasation^{10,12}. Les corticostéroïdes ne sont pas indiqués lors d'une extravasation, car celle-ci n'est que rarement accompagnée d'un processus inflammatoire.

Suivi des extravasations

Il est important d'adapter le suivi et la surveillance après l'extravasation en fonction du risque potentiel d'un produit donné. La littérature médicale est contradictoire quant aux intervalles de surveillance qu'il faudrait appliquer⁸. Cependant, après l'extravasation d'un produit vésicant, il est généralement admis qu'il faudrait contrôler le site toutes les quatre heures pendant 24 heures et par la suite, une fois par jour. De plus, il est important de contrôler d'autres paramètres que l'aspect visuel, comme la fonctionnalité des articulations et la sensibilité neurologique, puisque des nécroses sous-cutanées étendues peuvent survenir sans apparition d'érythème.

Pour les produits vésicants, il est également nécessaire de consulter un chirurgien plastique dans les 72 heures après l'extravasation pour s'assurer que des structures sensibles (tendons, muscles, etc.) n'ont pas été touchées. Après une extravasation d'un produit irritant, il faudrait en général contrôler le site une fois par jour. Toutefois, selon le site atteint, la vulnérabilité du patient ou le type de produit irritant (ex. amines), il peut être nécessaire d'augmenter la fréquence des contrôles jusqu'à toutes les quatre heures.

En l'absence de complications (ulcère, nécrose, atteinte de structures profondes) et dans le cas d'une évolution favorable qui s'étend sur 10 jours, il ne devrait pas être nécessaire de maintenir la surveillance ou les traitements. Pour les patients qui continuent à avoir des douleurs localisées et qui ne répondent pas au traitement habituel, un traitement chirurgical pourra être envisagé. En fonction des symptômes, on peut recommander de faire appel à un physiothérapeute pour le suivi (évaluation de la fonctionnalité musculaire et neurologique). En fin de compte, les extravasations qui sont produites doivent être soigneusement décrites, en particulier l'évolution (la prise de photographies est recommandée) et les résultats des traitements et des mesures prises.

Prévention des extravasations

L'adhésion à des lignes directrices concernant l'injection parentérale de médicaments (cytotoxiques ou non) peut réduire le risque d'extravasation^{2,8,11,13,14}. Avant d'injecter un médicament à un patient, il faut toujours se demander quel est le risque potentiel que peut entraîner une extravasation (c.-à-d. à quelle catégorie appartient le médicament injecté). Les substances à risque (c.-à-d. vésicant) devraient être injectées par du personnel bien formé et habitué à le faire. Les patients devraient être informés de l'éventualité d'une extravasation, de ses symptômes et des risques encourus.

Lors de l'administration intraveineuse, le retour de sang doit être positif (aspiration de sang dans la seringue

pour confirmer la présence de l'aiguille dans la veine) et l'injection doit être possible sans résistance. Dans le cas d'un accès veineux central, il faut toujours administrer une substance vésicante au travers de la lumière distale. Avec les accès veineux périphériques, il est recommandé d'établir un nouvel accès pour les substances vésicantes, en préférant une grosse veine au milieu de l'avant bras (p. ex : veine céphalique, antébrachiale médiane ou basilique), et en évitant les veines sur le dos de la main, du poignet, et de la fosse antécubitale du bras. Une immobilisation du membre et un site d'injection clairement visible permettent de diminuer le risque d'extravasation.

Conclusion

La revue des différents paramètres et facteurs augmentant le risque d'extravasation de produits non cytotoxiques et la discussion avec les différents spécialistes cliniques ont permis l'élaboration d'une marche à suivre lorsqu'une extravasation se présente dans notre établissement. La mise à disposition des informations sur le site internet et dans les techniques de soins infirmiers permet une meilleure sensibilisation et prise en charge de cette problématique.

Il est également important, sur le plan institutionnel, d'avoir en place une description détaillée du suivi de chaque extravasation. Le dispositif utilisé pour l'administration, la voie choisie, le produit injecté, le site touché, l'âge du patient, l'âge de la voie veineuse ainsi que la répercussion clinique le cas échéant (p. ex. le débridement) sont des éléments à consigner. Pour éviter de lourdes conséquences pour le patient, il est important que le pharmacien connaisse la marche à suivre ainsi que les mesures spécifiques à appliquer lors d'extravasation de certaines substances.

Remerciements aux personnes du groupe de travail

Béatrice Junod, Victoria Rollason, Sandrine Decosterd, Christa Prins, Helia Robert-Ebadi

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :
Jean-Christophe Devaud
Pharmacie du Centre hospitalier universitaire vaudois
BH04, rue du Bugnon 46
1011 Lausanne, Suisse
Téléphone : 41 79 556 6206
Télécopieur : 41 21 314 4992
Courriel : jean-christophe.devaud@chuv.ch
ou Bertrand.Guignard@hcuge.ch

Références

1. Buck ML. Treatment of intravenous extravasations. *Pediatr Pharm* 1998;4:1-4.
2. Schummer W, Schummer C, Bayer O, Muller A, Bredle D, Karzai W. Extravasation injury in the perioperative setting. *Anesth Analg* 2005;100:722-7.

3. Allwood M, Stanley A, Wright P. *The cytotoxics handbook*. 4^e éd. Oxford: Radcliffe Medical Press; 2002. 496 p.
4. The National Extravasation Information Service. [en ligne] <http://www.extravasation.org.uk/home.html> (site visité le 5 mars 2012).
5. Fromm LA, Graham DL. Oxacillin-induced tissue necrosis. *Ann Pharmacother* 1999;33:1060-2.
6. Gil ME, Mateu J. Treatment of extravasation from parenteral nutrition solution. *Ann Pharmacother* 1998;32:51-5.
7. Clifton-Koepfel R. Wound Care After Peripheral Intravenous Extravasation: What Is the Evidence? *Newborn & Infant Nursing Reviews* 2006;6:202-11.
8. Mader I, Fürst-Weger PR, Mader RM, Nogler-Semenitz E, Wassertheurer S. Extravasation of cytotoxic agents. *Compendium for prevention and management*. Wien:Springer Wien New York 2003. 1^e éd. 250 p.
9. Ramasethu J. Pharmacology Review: Prevention and Management of Extravasation Injuries in Neonates. *NeoReviews* 2004;5:491-7.
10. Chen JL, O'Shea M. Extravasation Injury Associated with Low-Dose Dopamine. *Ann Pharmacother* 1998;32:545-8.
11. Weinstein SM. *Principles and Practice of Intravenous Therapy*. 7^e éd. Philadelphia: Lippincott; 2001. 762 p.
12. NHS Grampian Guidance for the Safe Use of Cytotoxic Chemotherapy in Grampian, Orkney and Shetland. [en ligne] http://www.nhsgrampian.org/grampianfoi/files/Cytotoxic_Guidelines_Dec2005_1.pdf (site visité le 5 mars 2012).
13. Bellin MF, Jakobse JA, Tomassin I, Thomsen HS, Morcos SK, Thomsen HS et coll. Contrast medium extravasation injury: guidelines for prevention and management. *Eur Radiol* 2002; 12:2807-12.
14. Kumar RJ, Pegg SP, Kimble RM. Management of extravasation injuries. *ANZ J Surg* 2001; 75:285-9

A proposal for preventing and managing the extravasation of non-cytotoxic agents

Abstract

Objectives: To review the scientific literature and to suggest steps to follow during the extravasation of non-cytotoxic agents.

Problem: The scientific literature for the extravasation of non-cytotoxic agents is limited. A multidisciplinary workgroup at the Geneva university hospitals was created to determine the different risk factors for extravasation and to develop a procedure to follow during the extravasation of non-cytotoxic agents.

Discussion: To avoid harmful consequences to the patient, the pharmacist should know the steps to follow in addition to the specific measures to apply during the extravasation of certain substances. Proper knowledge of the mechanism of tissue damage induced by each substance and knowledge of associated risk factors are needed for the management and follow-up of extravasations. The nature of the injected substance (whether an irritant or vesicant), administration issues (route, volume, duration, site), the type of patient as well as healthcare providers—these are all factors that can influence the probability of symptomatic extravasation.

Conclusion: This procedure standardized the management of patients during extravasation with non-cytotoxic agents. Healthcare professionals in this hospital have access to this information on the hospital's website.

Key words: extravasation, non-cytotoxic medications, management