

**ETUDE PREALABLE A LA MISE EN PLACE  
D'UNE PROCEDURE REGIONALE DE PRISE EN  
CHARGE DES EXTRAVASATIONS**

LOEUILLET Caroline  
CHU BREST - Hôpital Morvan

# ETUDE PREALABLE A LA MISE EN PLACE D'UNE PROCEDURE REGIONALE DE PRISE EN CHARGE DES EXTRAVASATIONS

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Introduction .....                                                                             | 2  |
| I. Classification des anticancéreux selon leurs risques potentiels liés à l'extravasation..... | 3  |
| II. Traitements des extravasations :.....                                                      | 5  |
| A. Traitement non pharmacologique : application de chaud et de froid .....                     | 5  |
| B. Traitements pharmacologiques : .....                                                        | 5  |
| C. Traitement chirurgical. ....                                                                | 9  |
| III. Cas particulier des extravasations sur chambres implantables .....                        | 10 |
| IV. Proposition de conduite à tenir en cas d'extravasation.....                                | 11 |
| Conclusion .....                                                                               | 12 |

## Introduction

L'extravasation est une fuite accidentelle d'un médicament dans les tissus sous-cutanés ou intradermiques lors d'une administration intraveineuse. Elle peut, selon le produit en cause et la zone lésée, entraîner des lésions allant de la simple irritation jusqu'à l'ulcère dans les cas les plus graves. Elle peut alors être la cause d'un report de cure de chimiothérapies, d'une hospitalisation prolongée ou bien même d'une intervention chirurgicale.

Le taux d'extravasation constamment cité dans la littérature se situe entre 0,1 et 6% [2, 27, 62, 63]. Au centre de pharmacovigilance de Brest, une seule déclaration d'extravasation a été enregistrée depuis 2005. Même si c'est un incident qui est peu fréquent, il reste surtout sous-déclaré.

Il existe peu d'études comparatives des différents antidotes utilisés en cas d'extravasation du fait de la faible incidence de cet incident : on ne retrouve que des études sur des séries non contrôlées et de faible taille, des cas rapportés ou des études chez l'animal [27].

De ce fait, il n'y a actuellement aucune recommandation clairement établie, le traitement de ces complications se faisant la plupart du temps de façon empirique. Les protocoles publiés par différents établissements ont chacun une prise en charge différente avec, on le verra, certains produits qui font l'objet de controverse quand à leur efficacité [4, 12, 13, 23, 34, 48, 60, 64, 73].

Le but de ce travail est de réaliser une revue de la littérature existante afin d'élaborer un protocole de prise en charge des extravasations. Ce protocole sera ensuite soumis au Collège des Pharmaciens Oncologues de Bretagne (COPOB) puis il sera discuté et validé par une équipe multidisciplinaire au sein du réseau OncoBretagne afin qu'il soit appliqué au niveau régional.

## I. Classification des anticancéreux selon leurs risques potentiels liés à l'extravasation.

Les conséquences d'une extravasation sont dépendantes du caractère vésicant, irritant ou non vésicant de la molécule extravasée :

- Les produits vésicants créent des lésions progressives des tissus, pouvant aller de la simple rougeur, à la formation de cloques, de nécroses, d'ulcères ou bien même l'atteinte des tendons, des ligaments, des nerfs voir de l'os,
- Les produits irritants créent des réactions inflammatoires locales sans évolutions nécrotiques,
- Les produits non vésicants n'ont pas d'effet sur les tissus.

En se basant sur les différentes classifications retrouvées dans la littérature [2, 12, 23 34, 60, 62, 75], on peut constater que les anthracyclines et les vinca-alcaloïdes sont systématiquement classés comme produits vésicants. En revanche, d'autres molécules sont, suivant l'auteur, classées comme irritantes ou vésicantes :

- Oxaliplatine:

On retrouve dans la littérature deux cas rapportés de nécrose suite à une extravasation d'oxaliplatine [5, 37]. Il semble donc que ce soit un produit vésicant. Cependant, une autre publication réfute le caractère vésicant de l'oxaliplatine, les lésions ressemblant à un érysipèle et régressant suite à un traitement par corticoïdes [39].

- Cisplatine:

Il semble avoir des propriétés vésicantes lorsqu'un volume supérieur à 20 mL est extravasé à la concentration de 0,5 mg/mL [22].

- Carboplatine:

A part une publication démontrant l'effet nécrosant du carboplatine à forte dose chez la souris [54], aucun cas rapporté d'ulcération due à une extravasation de carboplatine n'a été publié. Cependant, les autres sels de platine étant vésicants, il est légitime de penser que le carboplatine possède aussi des propriétés vésicantes.

- Paclitaxel:

Une revue des différents cas rapportés de la littérature conclut à un caractère vésicant du paclitaxel [67].

- Docetaxel:

On retrouve dans la littérature des cas rapportés d'extravasation de docetaxel [6, 33, 61] qui concluent au caractère vésicant de cette molécule.

- Actinomycine-D, amsacrine:

Leur caractère vésicant a été prouvé chez la souris [66].

- Mitomycine C:

Son effet vésicant a été prouvé [9]. Elle peut provoquer des ulcérations distantes et retardées [1, 56, 59].

- Mitoxantrone:

La mitoxantrone a été décrite comme responsable de nécroses cutanées [49].

*En appliquant le principe de précaution, nous proposons de classer comme vésicantes toutes les molécules ayant au moins un cas rapporté de nécrose dans la littérature. Le classement retenu est le suivant :*

- *Les anthracyclines : doxorubicine, daunorubicine, idarubicine, épirubicine ;*
- *Les vinca-alcaloïdes : vincristine, vinblastine, vindésine, vinorelbine ;*
- *Les taxanes : docetaxel, paclitaxel ;*
- *Les sels de platine : oxaliplatine, cisplatine, carboplatine ;*
- *Les inhibiteurs de topoisomérase II autres que les anthracyclines : amsacrine, actinomycine-D, mitoxantrone ;*
- *La mitomycine C.*

Il est à noter que parmi ces différentes substances vésicantes, les anthracyclines causent les lésions les plus sévères car elles se lient à l'ADN et sont absorbées localement. Après la mort cellulaire, elles sont relarguées, causant des morts cellulaires répétitives pouvant amener à l'installation de dommages chroniques ; on peut ainsi retrouver des doses élevées de doxorubicine plusieurs mois après une extravasation au sein de la lésion [21]. De plus, il existe un phénomène de rappel en cas de réintroduction d'une anthracycline après une extravasation non traitée [74].

## II. Traitements des extravasations :

### A. Traitement non pharmacologique : application de chaud et de froid

Une étude chez la souris a permis de démontrer que l'application de froid en cas d'extravasation de doxorubicine réduit significativement la toxicité cutanée tandis qu'une application de chaud la potentialise <sup>[19]</sup>. Il a également été montré qu'une application de 45 minutes obtenait la meilleure protection contre l'ulcération.

A l'inverse, une étude chez la souris a démontré qu'une application locale de chaud sur la peau diminue de manière significative l'ulcération induite par la vincristine. En revanche, l'application locale de froid augmente significativement la taille des ulcères provoqués par la vinblastine, la vindésine et la vincristine <sup>[20]</sup>.

Les anthracyclines se liant à l'ADN, il semble logique de vouloir stopper leur dispersion en provoquant une vasoconstriction par l'application de froid. Les vinca-alcaloïdes ne se liant pas à l'ADN, on peut augmenter leur élimination en créant une vasodilatation par application de chaud.

L'administration de froid pour les anthracyclines et de chaud pour les vinca-alcaloïdes de façon intermittente sur 24 à 48 h, suivant la tolérance, est donc le schéma le plus adapté <sup>[31]</sup>.

***Nous proposons donc une application de 45 minutes de froid pour les anthracyclines et de chaud pour les vinca-alcaloïdes, toutes les 8 heures, sur une période de 24 à 48 heures.***

### B. Traitements pharmacologiques :

#### 1. les corticoïdes

L'inflammation ne semble pas jouer un rôle important dans le phénomène d'extravasation. En effet, une étude chez la souris a démontré l'inefficacité d'une utilisation de corticostéroïdes en local et en intraveineux ainsi qu'une toxicité accrue pour la peau <sup>[17]</sup>.

***Nous proposons donc de ne pas utiliser de corticoïdes dans notre protocole, que ce soit en local ou en systémique.***

#### 2. Le Diméthyl sulfoxyde (DMSO) associé ou non à la vitamine E ( $\alpha$ -tocopherol)

La destruction cellulaire consécutive à l'action des anthracyclines entraîne une libération de radicaux libres. C'est pour cette raison que des piègeurs de radicaux libres tels que le DMSO ou la vitamine E ont été testés dans le traitement de l'extravasation des anthracyclines.

L'utilisation du DMSO reste aujourd'hui controversée car les publications retrouvées dans la littérature ont des résultats contradictoires :

- chez la souris, il n'a démontré aucune efficacité dans le traitement de l'extravasation de doxorubicine, qu'il soit ou non associé à l' $\alpha$ -tocophérol [18].
- chez le rat et le cochon, il a en revanche démontré son efficacité, qu'il soit ou non associé à l' $\alpha$ -tocopherol [16, 69].
- trois études chez l'homme ont démontré son efficacité dans le traitement de l'extravasation de différents anticancéreux :
  - une étude ouverte, prospective, incluant 17 patients ayant eu une extravasation d'anthracyclines ont été traité par du DMSO à 99% 4 fois par jour pendant 14 jours. Aucun de ces patients n'a eu recours à la chirurgie [58],
  - une étude ouverte, prospective, incluant 144 patients ayant eu une extravasation de divers anticancéreux ont été traités par du DMSO à 99% toutes les 8 heures pendant 7 jours associé à une application de froid 1h trois fois par jour pendant trois jours. Un seul patient a souffert d'une ulcération [8],
  - une étude ouverte, prospective, incluant 8 patients ayant eu une extravasation d'anthracyclines ou de mitomycine ont été traité par un mélange de 10% d' $\alpha$ -tocopherol et de 90% de DMSO. Aucun de ces patients n'a eu d'ulcération de la peau [53].

Ces trois publications rapportent une bonne tolérance du DMSO avec seulement quelques sensations de brûlure et d'irritation. Cependant, deux cas rapportés font état de douleurs intenses après un traitement par DMSO ayant nécessité l'arrêt de ce dernier [14, 51].

De plus, comme nous le verrons plus tard, le DMSO diminue l'efficacité d'un médicament ayant l'AMM dans le traitement des extravasations des anthracyclines, le Savene®, lorsqu'il est administré de façon concomitante avec celui-ci.

Enfin, nous rencontrons des difficultés pour nous approvisionner en DMSO du fait de ses présentations actuelles sur le marché :

- la matière première : elle est vendue non stérile,
- le produit thérapeutique annexe utilisé pour la conservation cellulaire : ce n'est pas un médicament,
- l'ATU : elle n'a l'autorisation d'utilisation que pour les extravasations d'anthracyclines. Or, le DMSO entraînant une perte d'efficacité du Savene®, il aurait été intéressant de pouvoir l'utiliser dans les extravasations de produits vésicants autres que les anthracyclines, ce que ne permet pas l'ATU.

***En raison des divergences de résultat concernant son efficacité, de sa toxicité cutanée, de son interaction avec le Savene® et de ses difficultés d'approvisionnement, nous proposons de ne pas utiliser de DMSO dans notre protocole.***

### 3. La hyaluronidase

Cette molécule a la capacité d'augmenter la perméabilité des tissus, permettant ainsi la résorption des produits extravasés. Elle a démontré son efficacité dans le traitement des extravasations des vinca-alcaloïdes [7], tandis que son utilisation est plus controversée pour le paclitaxel [24].

Malheureusement cette molécule n'est actuellement plus commercialisée en France.

***Pour cette raison, nous ne pouvons retenir l'utilisation de la hyaluronidase dans notre protocole.***

### 4. Le thiosulfate de sodium

Il a montré son efficacité dans la toxicité cutanée du cisplatine [35] chez la souris.

Il est actuellement indisponible sur le marché mais sa commercialisation sera reprise en janvier 2008 par l'AGEPS.

***Cependant, devant le faible nombre d'études, dont aucune chez l'homme, nous proposons de ne pas inclure le thiosulfate de sodium dans notre protocole.***

### 5. Le dexrazoxane (Savene®)

C'est le premier médicament qui a obtenu une AMM européenne en 2006 dans le traitement de l'extravasation des anthracyclines. Il a également obtenu le statut de médicament orphelin. Cette molécule est déjà utilisée dans le traitement de la cardiotoxicité liée aux anthracyclines sous le nom de spécialité Cardioxane®.

Le mécanisme d'action du dexrazoxane intervenant dans le traitement des extravasations des anthracyclines n'est pas clairement élucidé. Il se peut qu'il agisse grâce à l'une ou l'autre de ses deux propriétés suivantes :

1. c'est un cytotoxique : il inhibe la topoisomérase II qui est également la cible des anthracyclines,

2. c'est un chélateur du fer. Or les anthracyclines se lient aussi au fer, formant un complexe qui, en présence d'oxygène, entraîne la formation de radicaux libres. En se liant au fer, il empêche la formation du complexe fer-anthracycline.

Des études pré-cliniques chez la souris ont démontré son efficacité dans le traitement de l'extravasation des anthracyclines [43]. Il a également été montré que les résultats étaient plus importants si le traitement était effectué sur trois jours consécutifs et dans les six heures suivant l'extravasation [44].

Une troisième étude a permis de confirmer une inefficacité des corticoïdes et du DMSO et de démontrer une perte d'efficacité du dexrazoxane lorsqu'il est associé à ces derniers [45]:

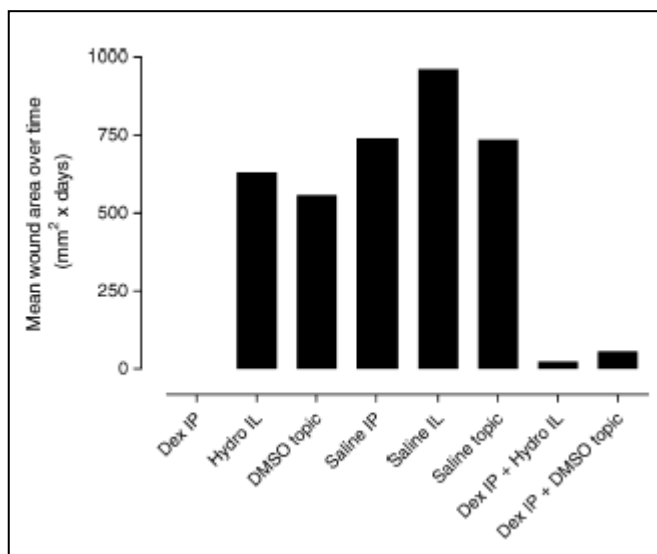


Figure 1 :

Effets du Savène®, de l'hydrocortisone et du DMSO sur la taille moyenne de la lésion cutanée après administration de daunorubicine en SC.

On retrouve aussi dans la littérature 7 cas rapportés [10, 26, 28, 36, 42] de patients ayant reçu du dexrazoxane plus ou moins associé à du DMSO, de la cortisone ou des applications de froid suite à une extravasation d'anthracyclines. Seulement un des patients a eu recours à une chirurgie suite à une extravasation massive.

L'obtention de l'AMM européenne du Savene® repose sur deux études de phase II-III, prospectives, ouvertes, multicentriques [55]. Elles ont inclus au total 54 patients ayant eu une extravasation d'anthracyclines. Le Savene® était administré dans les six heures suivant l'extravasation à la dose de 1000 mg/m². Une deuxième dose de 1000 mg/m² était administrée à la même heure à J2 tandis que la dose du troisième jour était de 500 mg/m². Un seul patient a eu recours à la chirurgie, deux patients ont eu des séquelles à long terme, 41 % d'entre eux ont nécessité une hospitalisation et 71% ont pu continuer leur traitement de chimiothérapie sans report de cure.

***Au vu de ces résultats, nous proposons de retenir l'utilisation du Savene® dans le traitement des extravasations des anthracyclines selon les recommandations suivantes :***

- ***il doit être administré dans les six heures suivant l'extravasation à la dose de 1000 mg/m², le traitement étant poursuivi à J2 et à J3 avec des doses de 1000 mg/m² et 500 mg/m² respectivement,***
- ***il doit y avoir 15 minutes de délai entre l'application de froid et l'administration de Savene® pour permettre un débit sanguin suffisant,***
- ***l'utilisation de corticoïdes et de DMSO est strictement contre-indiquée.***

Le Savene® est actuellement passé en commission de transparence, est agréé aux collectivités, mais il n'est pas encore passé à la commission du CEPS donc on ne sait pas si il sera remboursé. Le prix d'une cure est de 9750 € ce qui nécessitera un achat mutualisé de un ou deux kits sur l'ensemble de la Bretagne.

## C. Traitement chirurgical.

### 1. la technique d'infiltration-aspiration-lavage, aussi appelée technique de wash-out ou de flush-out :

C'est une technique qui doit être mise en œuvre dans les six heures suivant l'extravasation. Elle consiste à percer la peau de la zone atteinte perpendiculairement avec une aiguille selon une forme dite « en pomme d'arrosoir ». La deuxième étape consiste à piquer en périphérie, en sous-cutané et tangentiellement et d'infiltrer du NaCl 0,9% qui ressort alors par les points de piqûre préalablement réalisés. La troisième étape consiste à aspirer le liquide restant, soit avec une aiguille, soit avec une canule de liposuction, puis de réaliser de nouveau l'étape d'infiltration et d'aspiration jusqu'à ce que 300 à 500 mL de NaCl 0,9% aient été utilisés [29, 41].

Des publications ayant utilisé une technique sensiblement similaire, ont montré une réelle efficacité de ce protocole puisqu'aucun des 62 patients inclus au total dans ces études n'a eu recours à la chirurgie [30, 38, 57, 71].

### 2. Le débridement

Le débridement consiste à retirer de la plaie les tissus nécrotiques qui recouvrent complètement ou partiellement la plaie.

La fermeture de la plaie se fait en général dans les deux-trois jours qui suivent par les deux méthodes suivantes, selon la gravité de la lésion :

- soit une greffe de la couche superficielle de la peau,
- soit une greffe de lambeau (peau avec une partie du tissu sous-jacent) pour les cas les plus graves.

La technique du débridement a montré une efficacité supérieure à l'utilisation d'antidotes dans un modèle de rat [52].

Certains auteurs recommandent un débridement précoce [32, 50], tandis que d'autres recommandent d'effectuer un débridement uniquement si une douleur persiste [46]. Von heimbürg recommande d'effectuer un flush-out dans les 24 heures et de réserver le débridement aux lésions du dos de la main ou de la fosse cubitale pour lesquels on observe les lésions les plus graves [72]. D'andrea recommande aussi d'effectuer un wash-out et réserve le débridement aux patients ayant une nécrose persistante après le wash-out [15].

Une étude a comparé l'efficacité de différentes prises en charge d'extravasation de doxorubicine chez le rat [76]:

- infiltration d'1 mL de sérum physiologique (groupe 1),
- infiltration d'1 mL de vitamine C (groupe 2),
- une technique de succion (groupe 3),
- une succion suivie d'un wash-out de sérum physiologique (groupe 4),
- une succion suivie d'un wash-out de vitamine C (groupe 5),
- une excision chirurgicale précoce (groupe 6).

Les résultats montrent une inefficacité de l'infiltration de sérum physiologique et de la succion seule, tandis que la succion suivie d'un wash-out de sérum

physiologique ou de vitamine C s'avère plus efficace qu'une infiltration seule de vitamine C ou qu'une excision précoce de la nécrose.

***Nous proposons donc de réaliser un wash-out pour les extravasations de produits vésicants, après avis chirurgical. Le patient sera ensuite suivi de façon régulière et on pratiquera un débridement uniquement en cas de persistance d'une douleur ou d'une lésion dans les deux à trois semaines suivant le wash-out. La fermeture sera ensuite faite dans les jours suivants, la greffe de lambeau étant réservée aux cas les plus graves.***

### **III. Cas particulier des extravasations sur chambres implantables**

L'utilisation de chambres implantables pour injecter des produits vésicants est recommandée pour diminuer l'incidence des extravasations.

Cependant, le risque d'extravasation persiste et on retrouve dans la littérature des cas d'extravasations sur chambre implantable qui ont des répercussions gravissimes pour le patient, telles qu'une atteinte médiastinale ou pleurale [3, 25, 70].

Il est rapporté une fréquence de 3 à 6% d'extravasations chez des patients ayant des chambres implantables [11, 47, 68].

Il existe différentes écoles pour le traitement d'extravasations sur chambres implantables :

- certains recommandent de faire immédiatement une excision du tissu nécrotique [4],
- d'autres ont une approche plus conservative, réalisant un flush-out plus ou moins associé aux autres traitements des extravasations tels que l'application de froid ou l'administration de dexrazoxane [25, 65, 70].

Il n'existe pas actuellement de procédure spécifique aux extravasations sur chambres implantables mais Kurul propose d'utiliser exactement le même protocole que celui utilisé pour les extravasations en périphérique [40].

***Nous proposons d'utiliser le même protocole en cas d'extravasation lors d'une administration en périphérique ou sur une chambre implantable.***

## IV. Proposition de conduite à tenir en cas d'extravasation

Au vu des résultats de la littérature, nous avons rédigé un protocole qui se déroule en deux étapes (cf Annexe):

- une étape commune pour l'ensemble des produits extravasés :
  - arrêt immédiat de la perfusion,
  - aspiration si possible de 3 à 5 mL de sang
  - injection de NaCl 0,9% puis aspiration du liquide infiltré.
- une seconde étape réservée aux produits vésicants :
  1. wash-out après avis chirurgical
  2. on distingue 3 cas :
    - *les anthracyclines* : application de froid suivi de l'injection de Savene<sup>®</sup>,
    - *les vinca-alcaloïdes* : application de chaud,
    - *les autres vésicants* : aucune mesure spécifique. En effet, la littérature donnant des résultats discordants, nous préférons nous abstenir plutôt que d'appliquer un traitement qui pourrait être délétère.

Cependant, ce protocole n'est qu'une première ébauche qui doit ensuite être discuté en réunion pluridisciplinaire car des questions subsistent :

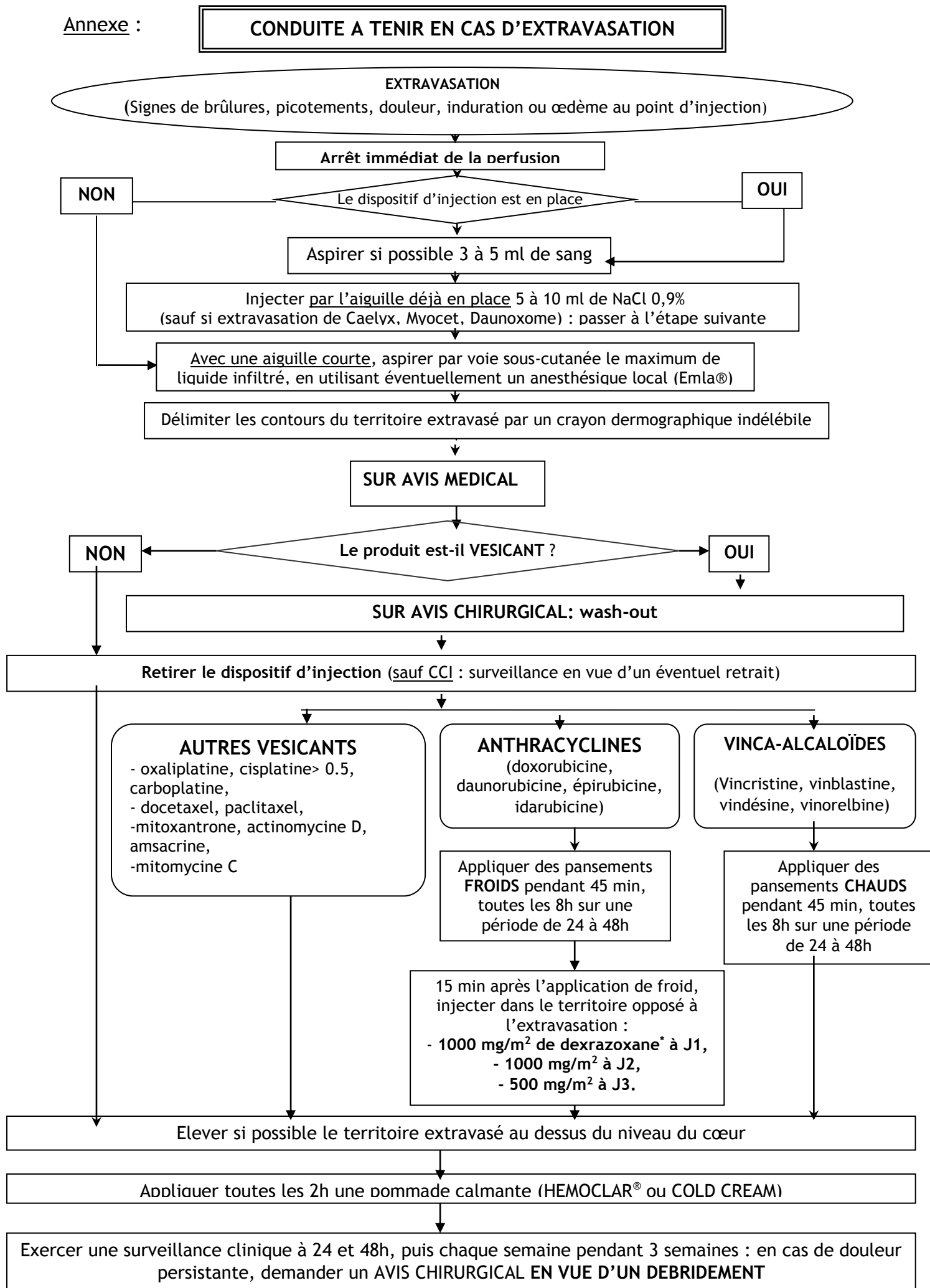
1. la classification des produits vésicants est-elle validée ?
2. doit-on définitivement supprimer l'utilisation du DMSO dans le traitement de l'extravasation ?
3. doit-on appliquer un protocole spécifique pour les produits vésicants autres que les anthracyclines et les vinca-alcaloïdes ?
4. le flush-out est-il utilisable en routine ?
5. doit-on faire un protocole spécifique en cas d'extravasation sur chambre implantable ? Si oui, lequel ?
6. doit-on systématiquement retirer la chambre implantable après une extravasation ou peut-on la laisser en place ?

## Conclusion

Une revue de la littérature concernant la prise en charge thérapeutique des extravasations a permis d'établir une conduite à tenir en cas d'extravasation présentée sous forme de logigramme. Ce document doit être étudié par l'ensemble des pharmaciens oncologues de Bretagne au sein du COPOB. Il sera ensuite soumis à une équipe multidisciplinaire composée de chirurgiens, d'oncologues, d'infirmières, de pharmacologues et de pharmaciens. Une fois le contenu validé, après d'éventuelles modifications, il sera soumis au comité scientifique d'OncoBretagne pour être diffusé au niveau régional.

L'étape suivante serait de définir la composition d'un kit utilisable en cas d'extravasation qui serait mis à disposition dans les unités de soins réalisant des chimiothérapies, permettant ainsi de faciliter l'application de notre protocole.

Enfin, une feuille de déclaration des cas d'extravasations pourrait être élaborée afin d'encourager leur déclaration systématique. Ce retour d'information permettrait ainsi d'améliorer la prévention de ces incidents et la connaissance des critères diagnostiques d'une extravasation. De plus, elle permettrait une mise à jour continue de la procédure en fonction de l'expérience acquise.



\*seul le Savene® a l'AMM dans le traitement des extravasations des anthracyclines

## Bibliographie

---

- [1] Aizawa H, Tagami H  
Delayed tissue necrosis due to mitomycin C  
*Acta Derm Venereol.* 1987;67:364-6.
- [2] Albanell J, Baselga J  
Systemic therapy emergencies  
*Semin Oncol.* 2000;27:347-61.
- [3] Bach F, Videbaek C, Holst-Christensen J et al  
Cytostatic extravasation: a serious complication of long-term venous access  
*Cancer.* 1991; 68:538-9.
- [4] Baune B, Lafleuriet MT, Schrive I et al  
L'extravasation lors de la chimiothérapie anticancéreuse par voie veineuse  
*J Pharm Clin.* 1995;14:20-25.
- [5] Baur M, Kienzer HR, Rath T et al  
Extravasation of oxaliplatin (Eloxatin®) - Clinical course  
*Onkologie.* 2000;23:468-71.
- [6] Berghammer P, Pöhl R, Baur M et al  
Docetaxel extravasation  
*Support Care Cancer.* 2001;9:131-4.
- [7] Bertelli G, Dini D, Forno GB et al  
Hyaluronidase as an antidote to extravasation of vinca alkaloids: clinical results  
*J Cancer Res Clin Oncol.* 1994;120:505-6.
- [8] Bertelli G, Gozza A, Forno GB 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;13:2851-5.
- [9] Bikkers TH, Verweij J, van Geel An et al  
Severe tissue necrosis due to extravasation of mitomycin  
*Ned Tijdschr Geneesk.* 1987;131:588-90.
- [10] Bos AME, van der Graaf WTA, Willemse PHB  
A new conservative approach to extravasation of anthracyclines with dimethylsulfoxide and dexrazoxane  
*Acta Oncologica.* 2001;40:541-2.
- [11] Brothers TE, Von Moll LK, Niederhuber JE et al  
Experience with subcutaneous infusion ports in three hundred patients  
*Surg Gynecol Obstet.* 1988;166:295-301.

- [12] Cartier E, Cotteau A, Pourrat M et al**  
Intérêt d'une trousse d'urgence en cas d'extravasation ou d'incident lors de la manipulation d'un anticancéreux  
*Thérapeutique et pratique hospitalières* 2003 ;14 :2-5
- [13] Cazin JL, Gosselin P, Demaille MC**  
Conduite à tenir devant une extravasation d'anticancéreux  
*J pharm Clin.* 2003 ;22 :5-7.
- [14] Creus N, Mateu J, Masso J et al**  
Toxicity to topical dimethyl sulfoxide (DMSO) when used as an extravasation antidote  
*Pharm World Sci.* 2002;24:175-6.
- [15] D'andrea F, Onesti MG, Nicoletti GF et al**  
Surgical treatment of ulcers caused by extravasation of cytotoxic drugs  
*Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2004;38:288-92.
- [16] Desai MB, Teres D**  
Prevention of doxorubicin-induced skin ulcers in the rat and pig with dimethyl sulfoxide (DMSO)  
*Cancer Treat Rep.* 1982;66:1371-4.
- [17] Dorr RT, Alberts DS, Chen HS**  
The limited role of corticosteroids in ameliorating experimental doxorubicin skin toxicity in the mouse  
*Cancer Chemother Pharmacol.* 1980;5:17-20.
- [18] Dorr RT, Alberts DS**  
Failure of DMSO and vitamine E to prevent doxorubicin skin ulceration in the mouse  
*Cancer Treat Rep.* 1983;67:499-501.
- [19] Dorr RT, Alberts DS, Stone A**  
Cold protection and heat enhancement of doxorubicin skin toxicity in the mouse  
*Cancer Treat Rep.* 1985;69:431-7.
- [20] Dorr RT, Alberts DS**  
Vinca alkaloid skin toxicity: antidote and drug disposition studies in the mouse  
*J Natl Cancer Inst.* 1985;74:113-20.
- [21] Dorr RT, Dordal MS, Koenig LM et al**  
High levels of doxorubicin in the tissues of a patient experiencing extravasation during a 4-day infusion  
*Cancer.* 1989;64:2462-4.
- [22] Dorr RT**  
Pharmacological management of vesicant chemotherapy extravasations  
*In Dorr RT, Von Hoff DD(eds):Cancer Chemotherapy Handbook, 2nd ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange 1994:115.*

**[23] Dossiers du CNHIM**

Attitude pratique en cas d'extravasation d'anticancéreux  
*5ème édition, 2004 : 32-6.*

**[24] Du Bois A, Fehr MK, Bochtler H et al**

Clinical course and management of paclitaxel extravasation  
*Oncol Rep. 1996;3:973-4.*

**[25] Dührsen U, Heinrichs V, Beecken WD et al**

Local and systemic sequelae of mediastinal daunorubicin extravasation in a patient with acute myelomonocytic leukaemia  
*Ann Oncol. 1997;8:1167-9.*

**[26] El Saghir N, Otroock Z, Mufarrij A et al**

Dexrazoxane for anthracycline extravasation and GM-CSF for skin ulceration and wound healing  
*Lancet Oncol. 2004;5:320-1.*

**[27] Ener RA, Meglathery SB, Styler M**

Extravasation of systemic hemato-oncological therapies  
*Ann Oncol. 2004;15:858-62.*

**[28] Frost A, Gmehling D, Azemar M et al**

Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane-clinical experience  
*Onkologie. 2006;29:314-8.*

**[29] Gault D**

Extravasation injuries  
*Br J Plast Surg. 1993 ;46 :91-6.*

**[30] Giunta R**

Early subcutaneous wash-out in acute extravasations  
*Ann Oncol. 2004;15:1146.*

**[31] Harwood K, Gonin R**

Short term vs long term local cooling after doxorubicin extravasation: an ECOG study  
*Proc Am Soc Clin Oncol 1994;13-1544 (Abstract).*

**[32] Heitmann C, Durmus C, Ingianni G**

Surgical management after doxorubicin and epirubicin extravasation  
*J Hand Surg. 1998;5:666-8.*

**[33] Ho CH, Yang CH, Chu CY**

Vesicant-type reaction due to docetaxel extravasation  
*Acta Derm Venereol. 2003;83:467-8.*

**[34] Hôpitaux universitaires de Genève**

Extravasation de cytostatiques : procédure de prise en charge  
*Juillet 2005/version 2.*

**[35] Howell SB, Taetle R**

Effect of sodium thiosulfate on cis-dichlorodiammineplatinum (II) toxicity and antitumor activity in L1210 leukemia  
*Cancer Treat Rep.* 1980;64:611-6.

**[36] Jensen JN, Lock-Andersen J, Langer SW et al**

Dexrazoxane-a promising antidote in the treatment of accidental extravasation of anthracyclines  
*Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2003;37:174-5.

**[37] Kennedy JG, Donahue JP, Hoang B et al**

Vesicant characteristics of oxaliplatin following antecubital extravasation  
*Clin Oncol.* 2003;15:237-9.

**[38] Khan MS, Holmes JD**

Reducing the morbidity from extravasation injuries  
*Ann Plast Surg.* 2002;48:628-32.

**[39] Kretzschmar A, Pink D, Thuss-Patience P et al**

Extravasations of oxaliplatin  
*J Clin Oncol.* 2003;21:4068-9.

**[40] Kurul S, Saip P, Aydin T**

Totally implantable venous-access ports: local problems and extravasation injury  
*Lancet Oncol.* 2002;3:684-92.

**[41] Lambert F, Couturaud B, Arnaud E et al**

Extravasations iatrogènes de solutés cytotoxiques ou hyperosmolaires. Prise en charge thérapeutique.  
*Encycl Med Chir-Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique*, 1999 ;5 :45-149.

**[42] Langer SW, Sehested M, Jensen PB et al**

Dexrazoxane in anthracycline extravasation  
*J Clin Oncol.* 2000 ;18 :3064-5.

**[43] Langer SW, Sehested M, Jensen PB**

Treatment of Anthracycline extravasation with dexrazoxane  
*Clin Cancer Res.* 2000;6:3680-6.

**[44] Langer SW, Sehested M, Jensen PB**

Dexrazoxane is a potent and specific inhibitor of anthracycline induced subcutaneous lesions in mice  
*Ann Oncol.* 2001;12:405-10.

**[45] Langer SW, Thougard SV, Sehested M et al**

Treatment of anthracycline extravasation in mice with dexrazoxane with or without DMSO and hydrocortisone  
*Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;57:125-8.

**[46] Larson DL**

What is the appropriate management of tissue extravasation by antitumor agents?  
*Plast Reconstr Surg.* 1985;75:397-405.

**[47] Lemmers NW, Gels ME, Sleijfer DT et al**

Complications of venous access ports in 132 patients with disseminated testicular cancer treated with polychemotherapy  
*J Clin Oncol.* 1996;14:2916-22.

**[48] Lenoir B, Grosso V**

Protocoles d'extravasation au CH de Flers  
*Pharm Hosp Fr.* 1998 ;123 :21-4.

**[49] Levin M, Caravone D, Geiser C**

Mitoxantrone extravasation and tissue necrosis  
*Am J Health Syst Pharm.* 1996;53:1192-4.

**[50] Linder RM, Upton J, Osteen R.**

Management of extensive doxorubicin hydrochloride extravasation injuries  
*J Hand Surg.* 1983;8:32-8.

**[51] Llinares ME, Bermudez M, Fuster JL**

Toxicity to topical dimethyl sulfoxide in a pediatric patient with anthracycline extravasation  
*Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 22:49-52.

**[52] Loth TS, Eversmann WW Jr**

Treatment methods for extravasations of chemotherapeutic agents: a comparative study  
*J Hand Surg;* 1986;11:388-96.

**[53] Ludwig CU, Stoll HR, Obrist R et al**

Prevention of cytotoxic drug induced skin ulcers with dimethyl sulfoxide (DMSO) and alpha-tocopherole.  
*Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987 ;23 :327-9.

**[54] Marnocha RS, Hutson PR**

Intradermal carboplatin and ifosfamide extravasation in the mouse  
*Cancer.* 1992;70:850-3.

**[55] Mouridsen HT, Landger SW, Buter J et al**

Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies  
*Ann Oncol.* 2007;18:546-50.

**[56] Murakami Y, Shibata S, Koso S et al**

Delayed tissue necrosis associated with mitomycin-C administration  
*J Dermatol.* 2000;27:413-5.

- [57] Napoli P, Corradino B, Badalamenti G et al**  
Surgical treatment of extravasation injuries  
*J Surg Oncol.* 2005;91:264-9.
- [58] Olver IN, Aisner J, Hament A et al**  
A prospective study of dimethyl sulfoxide for treating anthracycline extravasation  
*J Clin Oncol.* 1988;6:1732-5.
- [59] Patel JS, Krusa M.**  
Distant and delayed mitomycin C  
*Pharmacotherapy* 1999;19:1002-5.
- [60] Pons N, Letellier D, Iltis A et al**  
Prise en charge d'une extravasation de médicaments cytotoxiques  
*J Pharm Clin.* 1996 ;15:51-2.
- [61] Raley J, Geisler JP, Buckers TE et al**  
Docetaxel extravasation causing significant delayed tissue injury  
*Gynecol Oncol.* 2000;78:259-60.
- [62] Sauerland C, Engelking C, Wickham R et al**  
Vesicant extravasation part I: Mechanisms, pathogenesis, and nursing care to reduce risk.  
*Oncol Nurs Forum.* 2006;33:1134-41.
- [63] Schrijvers DL**  
Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy  
*Ann Oncol.* 2003;14suppl 3:iii26-30.
- [64] Schrijvers D**  
Extravasation of cytotoxic agents: what to do?  
*EJHP Practice.* 2006;12:72-3.
- [65] Schummer W, Schummer C, Bayer O et al**  
Extravasation injury in the perioperative setting  
*Anesth Analg.* 2005;100:722-7.
- [66] Soble MJ, Dorr RT, Plezia P, Breckenridge S**  
Dose-dependent skin ulcers in mice treated with DNA-binding antitumor antibiotics  
*Cancer Chemother Pharmacol.* 1987;20:33-6.
- [67] Stanford BL, Hardwicke F**  
A review of clinical experience with paclitaxel extravasations  
*Support Care Cancer.* 2003;11:270-7.
- [68] Strum S, McDermed J, Korn A et al**  
Improved methods for venous access: the Port-A-Cath, a totally implanted catheter system  
*J Clin Oncol.* 1986;4:596-603.

- [69] Svingen BA, Powis G, Appel PL et al**  
Protection against adriamycin-induced skin necrosis in the rat by dimethyl sulfoxide and  $\alpha$ -tocophérol  
*Cancer Res.* 1981; 41:3395-9.
- [70] Uges J, Vollaard A, Wilms E et al**  
Intrapleural extravasation of epirubicin, 5-flurouracil, and cyclophosphamide, treated with dexrazoxane  
*Int J Clin Oncol.* 2006;11:467-70.
- [71] Vandeweyer E, Deraemaeker R**  
Early surgical suction and washout for treatment of cytotoxic drug extravasations  
*Acta Chir Belg.* 2000;100:37-8.
- [72] von Heimburg D, Pallua N**  
Early and late treatment of iatrogenic injection damage  
*Chirurg.* 1998;69:1378-82.
- [73] Wickham R, Engelking C, Sauerland C et al**  
Vesicant extravasation part II: Evidence-based management and continuing controversies  
*Oncol Nurs Forum.* 2006;33:1143-50.
- [74] Wilson J, Carder P, Gooi J et al**  
Recall phenomenon following epirubicin  
*Clin oncol.* 1999;11:424-5.
- [75] [www.extravasation.org.uk](http://www.extravasation.org.uk)**
- [76] Yilmaz M, Demirdover C, Mola F**  
Treatment options in extravasation injury: an experimental study in rats  
*Plast Reconstr Surg.* 2002;109:2418-23.