

Traitement d'une extravasation de phénytoïne avec la phentolamine

Annick Châteauvert, Katherine Labrecque, Daniel Morissette, Anik Rioux et Geneviève Larouche

INTRODUCTION

L'extravasation, un épanchement de liquide intraveineux dans le tissu interstitiel, est une complication bien connue, mais peu fréquente de l'administration de médicaments par voie intraveineuse¹. Le problème est d'autant plus important lors de l'utilisation de médicaments vésicants et irritants, car ce phénomène peut mener à des dommages tissulaires allant jusqu'à la nécrose. La documentation scientifique cite une incidence entre moins de 1 % et 11 %, mais l'incidence réelle est probablement plus élevée car l'extravasation des médicaments non-vésicants n'est habituellement pas rapportée². Le présent rapport discute de l'évolution d'un cas d'extravasation de phénytoïne traité fortuitement avec de la phentolamine, un antagoniste α -adrénergique utilisé lors d'extravasation de vasopresseurs.

RÉSUMÉ DU CAS

Un homme de 77 ans est admis à l'urgence à 19h05. Lors de l'admission, il présente des convulsions fines et généralisées ainsi que des vomissements et de la diarrhée. L'évaluation clinique révèle une température rectale de 39,5°C et une tension artérielle élevée (190/80 mm Hg). Les divers tests de laboratoire ont révélé les anomalies suivantes : pH = 7,34, HCO³⁻ = 13,6 mmol/L, PO₄²⁻ = 0,50 mmol/L, osmolalité plasmatique = 388 mOsm/L, Cl⁻ = 152 mmol/L, Na⁺ = 181 mmol/L, glycémie = 8,6 mmol/L. Les autres valeurs de laboratoire étaient normales. Les antécédents du patient sont un déficit intellectuel modéré, une histoire de convulsions secondaire à une hypernatrémie et un diabète insipide non contrôlé. Son poids est d'environ 75 kg. L'histoire médicamenteuse est la suivante : carbamazépine CR 300 mg bid, procyclidine 2,5 mg bid, halopéridol 2 mg hs,

chlorpromazine 25 mg bid, clonazepam 0,5 mg hs, docusate de sodium 200 mg bid, sennoside 8,6 mg hs, glycérine supp. prn. La présence ou non d'allergie n'est pas connue.

L'équipe traitante diagnostique un status epilepticus causé par une hypernatrémie secondaire à un diabète insipide. Lors de son arrivée à l'urgence, afin de contrôler les convulsions, le médecin administre du lorazepam intraveineux en doses répétées jusqu'à une dose totale de 8 mg. À 19h45, étant donné la persistance des mouvements fins et saccadés, une perfusion de 1 g de phénytoïne dilué dans 100 mL de NaCl 0,9 % est administrée en 30 min au niveau du cathéter intraveineux installé à la main gauche du patient. Par la suite, en raison de l'état de conscience diminué, le patient est intubé en séquence rapide à l'aide de rocuronium, de lidocaïne, de midazolam et de succinylcholine. À 21h50, une dose de 100 mg de phénytoïne intraveineux est administrée afin de compléter la dose de charge pour un total de 1100 mg, donc 15 mg/kg. À 1h00, le patient est transféré à l'unité des soins intensifs. À ce moment, le personnel traitant note que la main gauche du patient est bleutée et présente de légères ecchymoses avec de l'œdème. C'est la première mention dans les notes d'un problème au niveau de la main gauche. À 7h50, la main gauche du patient est froide, œdémateuse, légèrement cyanosée et cette atteinte semble plus ou moins bien délimitée (voir figure 1). Suite à ces observations, l'équipe traitante soupçonne une extravasation, le soluté est immédiatement retiré et le bras du patient est élevé. Une extravasation secondaire à la phénytoïne est suspectée suite à la confirmation avec le personnel ayant administré le bolus de phénytoïne, la veille. L'équipe décide d'administrer de la phentolamine par voie sous-cutanée à 9h15, croyant que cet antidote pouvait être utilisé lors de ces cas. La

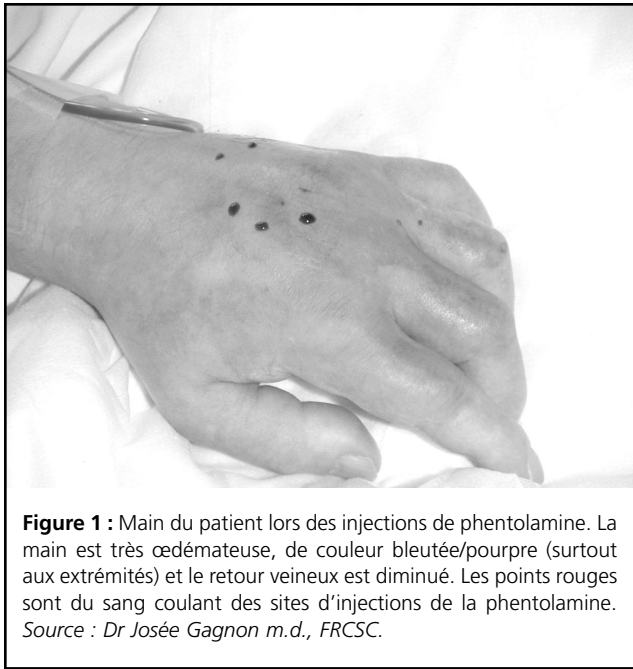


Figure 1 : Main du patient lors des injections de phentolamine. La main est très œdémateuse, de couleur bleutée/pourpre (surtout aux extrémités) et le retour veineux est diminué. Les points rouges sont du sang coulant des sites d'injections de la phentolamine.
Source : Dr Josée Gagnon m.d., FRCSC.

dose utilisée est de 10 mg de phentolamine diluée dans 10 mL de NaCl 0.9 %, pour une concentration finale de 1 mg/mL. Le médecin intensiviste procède à une douzaine d'injections sous-cutanées d'environ 0,2 mL chacune, réparties de manière à couvrir adéquatement la région atteinte. Une nette amélioration de l'état de la main gauche est observée par le médecin très rapidement, soit en moins de 60 min. En effet, l'œdème a diminué de façon significative, la couleur bleutée de la main s'est estompée et elle est moins froide. Le lendemain, les symptômes sont presque entièrement résorbés. La main a repris une coloration normale, l'œdème est disparu. Aucun effet indésirable systémique suite à l'administration de la phentolamine n'est observé. Le patient décède au jour 5, suite aux complications de l'hypernatrémie.

DISCUSSION

Les réactions d'extravasations suite à l'administration d'antinéoplasiques sont bien décrites dans la documentation scientifique, mais plusieurs autres médicaments peuvent aussi être responsables d'extravasations de sévérités diverses. Le tableau 1 présente une liste non exhaustive des agents autre que la chimiothérapie plus à risque de provoquer des extravasations²⁻²⁰.

Outre le médicament lui-même, les facteurs prédisposants aux complications d'une extravasation sont une osmolarité élevée, un pH élevé ou bas, une vitesse de perfusion élevée, une longue durée de perfusion, une longue durée de traitement, une

Tableau 1 : Médicaments (autre que les antinéoplasiques) susceptibles d'engendrer une extravasation et/ou une nécrose des tissus²⁻²⁰

Solutions à osmolarité ou pH élevé

Acide valproïque (Epival)	Pénicilline G
Acide éthacrynique (Edecrin)	Phénytoïne (Dilantin)
Aminophylline	Piperacilline (Pipracil, Tazocin)
Amphotéricine B (Abelcet, AmBisome, Fungizone)	Produits de contraste (radiologie)
Ciprofloxacine (Cipro)	Prométhazine (Phénergan)
Cloxacilline (Cloxa)	Trométhamine (THAM)
Diazoxide (Hyperstat)	Solutions d'électrolytes
Digoxine (Lanoxin)	Chlorure de calcium
Dimenhydrinate (Gravol)	Chlorure de potassium
Doxycycline	Gluconate de calcium
Erythromycine	Sulfate de magnésium
Esmolol (Brévisbloc)	Soluté de NaCl 3 %
Flumazénil (Anexate)	Bicarbonate de sodium
Foscarnet 24 mg/mL	Dextrose (>10%)
Lorazepam (Ativan)	Solutions APT*
Mannitol (Osmitol)	Acides aminés-dextrose
Métoprolol (Lopresor)	Vancomycine (Vancocin)
Nitroprussiate (Nipride)	Vasopressine (Pressyn)

Vasopresseurs

Dobutamine (Dobutrex)	Norépinéphrine (Levophed)
Dopamine (Intropin)	Phényléphrine (Néo-Synéphrine)
Épinéphrine (Adrenalin)	

* APT = alimentation parentérale totale.

concentration élevée du médicament, la quantité ou le volume de médicament présent dans le tissu interstitiel, la présence de médicament résiduel dans la veine (une perfusion de médicament doit être rincée avec au moins 10 mL de solution saline), l'utilisation d'une pompe à perfusion à pression positive, une mauvaise intégrité des veines du patient et une technique d'injection inappropriée. Le type de canule utilisé est aussi important à considérer. En effet, il est recommandé d'utiliser un cathéter de petit calibre en plastique (polyéthylène) et d'éviter les cathéters de métal. Lors du choix du site d'injection, il faut favoriser la plus grosse veine possible et éviter les extrémités (mains, pieds). De plus, le camouflage du site d'injection (par un pansement, par exemple) et le manque de monitoring étroit sont aussi des facteurs de risque^{2,10,12,14}.

D'autre part, certaines caractéristiques des patients ont été associées à un risque plus élevé de développer une extravasation, notons l'âge (personnes âgées plus à risque), le sexe féminin, l'incapacité du patient à verbaliser (jeunes enfants ou patients inconscients,

comateux, sous anesthésie générale ou sous réanimation cardiovasculaire) et la présence de certaines co-morbidités (incluant la diabète, une maladie vasculaire périphérique, une maladie cardiovasculaire, phénomène de Raynaud). Les dommages sévères sont plus fréquents chez les jeunes enfants que chez les adultes ^{3,9,14}.

La phénytoïne, un anticonvulsivant abondamment étudié, possède un potentiel irritant bien connu ^{2,7-11,21}. Par conséquent, il est recommandé de privilégier la voie orale et dans les cas où celle-ci s'avère impossible, la voie intraveineuse doit être envisagée. Les réactions locales observées lors d'extravasation due à la phénytoïne sont diverses : douleur, sensation de brûlure, décoloration de la peau (bleutée), érythème et œdème, formation de vésicules, thrombophlébite, ischémie, nécrose tissulaire pouvant mener à une fasciotomie, une greffe cutanée ou même l'amputation du membre affecté. Ces réactions peuvent être attribuées au solvant inclus dans la préparation, soit le propylène glycol et au pH élevé de la solution (environ 12). Ceux-ci sont irritants pour le tissu vasculaire et cette irritation peut être douloureuse. L'irritation du site d'injection se produirait chez 25 % des patients recevant de la phénytoïne par voie intraveineuse ¹⁰. Il semble aussi que les facteurs suivants sont associés avec une augmentation du risque d'extravasation dues à la phénytoïne : le nombre d'injections de phénytoïne au même site (plus de deux injections), la vitesse d'injection (supérieure à 25 mg/min), la taille du cathéter utilisé (plus petit que 20), l'administration dans de petites veines (extrémités), l'âge du patient (personnes âgées), le sexe féminin et le présence de maladie cardiovasculaire ^{8,9,21}. Dans le présent cas, le patient présentait des facteurs de risque soit son âge (77 ans), son incapacité à communiquer (inconscient), le nombre d'injections de phénytoïne dans le même site et le site d'administration de la phénytoïne (la main).

Pour éviter la toxicité systémique (surtout troubles cardiaques, hypotension), la vitesse de perfusion de la phénytoïne recommandée doit être inférieure à 50 mg/min. Toutefois, chez les patients âgés ou présentant des maladies cardio-vasculaires, une vitesse de 10 à 20 mg/min serait à privilégier. La perfusion devrait être suivie de l'administration d'un soluté salin stérile afin de minimiser l'irritation de la veine. Il est également recommandé d'éviter de réfrigérer la solution et de débiter la perfusion immédiatement après la préparation de la solution. Certains chercheurs suggèrent l'utilisation de filtre terminal de 0,22 à 0,45 µm pour éviter la formation de cristaux ^{11,21}. Par ailleurs, la fosphénytoïne, un pro-médicament de la phénytoïne

présentant une plus grande solubilité, pourrait être privilégiée, car son utilisation serait associée à une plus faible incidence d'effets indésirables au site d'injection (douleur, brûlure, œdème, dommage aux tissus mous) ^{10,20}. Par contre, son utilisation clinique est très peu répandue en raison de son coût plus élevé.

De façon générale, lors d'administration de médicament par la voie intraveineuse, il est très important de surveiller étroitement les signes et symptômes d'extravasation afin de pouvoir intervenir précocement, s'il y a lieu. Les signes cliniques d'une extravasation sont l'œdème, l'induration, le blanchiment de la peau, la douleur, un retour capillaire et un pouls diminués ainsi qu'une peau froide. Les mécanismes par lesquels l'extravasation d'un médicament engendre de la nécrose tissulaire ne sont pas bien connus. Par contre, plusieurs hypothèses sont envisageables pour expliquer ce phénomène. En effet, il est probable que des dommages cellulaires soient causés par des solutions hyperosmolaires, des acides ou des bases fortes, des agents vasoconstricteurs puissants ou des substances irritantes ². De plus, des toxicités cellulaires directes peuvent être engendrées par des agents antinéoplasiques par la production de radicaux libres ²². Finalement, des compressions tissulaires mécaniques et la contamination bactérienne sont d'autres causes possibles pouvant mener à des dommages tissulaires ². Lorsqu'il y a extravasation, il est d'abord important d'agir rapidement afin de minimiser les complications. Les mesures d'interventions sont d'abord de cesser la perfusion et de reprendre l'administration du traitement à un autre site d'injection. Par la suite, certaines références recommandent l'élévation du membre affecté au niveau du cœur ou selon le confort du patient. Il faut ensuite évaluer la pertinence d'une intervention pharmacologique (antidote). De plus, il est recommandé d'observer de près l'évolution de la région affectée fréquemment (à un intervalle de 15 à 30 min au début, puis selon le cas/la sévérité de l'atteinte par la suite). En ce qui a trait aux compresses humides, elles sont à proscrire afin d'éviter la macération des tissus endommagés. Enfin, l'application de chaleur ou de froid ne semble pas utile pour éviter les complications suite aux extravasations de médicaments, elles sont donc aussi à éviter. Selon certains, l'application de corticostéroïdes par voie topique pourrait aider à soulager certains symptômes (érythème, tension au niveau de la peau) ^{2,4,6,11,14,16,18,21,23,24}.

Lors d'une extravasation due à la phénytoïne, le traitement pharmacologique recommandé est l'hyaluronidase, une enzyme hydrolysant l'acide hyaluronique du tissu sous-cutané. Ceci augmente la

perméabilité tissulaire, facilitant ainsi la dispersion et l'absorption des agents hyperosmolaires et irritants. Cet agent est indiqué dans l'extravasation de plusieurs autres médicaments, en tant qu'adjuvant aux mesures non-pharmacologiques citées précédemment^{23,25}. Depuis août 2002, ce produit n'est toutefois plus disponible, ce qui laisse le personnel médical sans alternative reconnue pour une extravasation due à la phénytoïne²⁶. La compagnie Wyeth-Ayerst a retiré officiellement l'hyaluronidase (Wydase) pour des raisons fiscales et la fermeture d'une usine de fabrication. Par contre, il est à noter que l'hyaluronidase était extraite du tissu testiculaire de bovin et que ceci représentait un risque potentiel de contamination des pathogènes bovins, notamment l'encéphalopathie bovine spongiforme²⁶.

Parmi les autres options de traitement pour l'extravasation des médicaments en général, notons l'onguent de nitroglycérine 2 % (Nitrol), un vasodilatateur qui facilite la résorption des médicaments dans le système vasculaire. Cet agent pourrait être utilisé dans les cas où l'hyaluronidase et la phentolamine ne peuvent pas être utilisés ou n'ont pas apporté l'efficacité escomptée^{13,16,23}. Un autre agent, la chondroïtine sulfatase est doté de propriétés similaires à celles de l'hyaluronidase en plus de dépolymériser la chondroïtine sulfate, un constituant de l'espace tissulaire. Tout comme l'hyaluronidase, cet agent permet la dispersion des médicaments et donc une absorption plus rapide. Ce médicament pourrait être une alternative à l'utilisation de l'hyaluronidase, mais n'est cependant pas disponible pour l'instant au Canada^{12,14}. De plus, dans certaines situations, un traitement chirurgical est à préconiser dans les cas d'extravasation d'une grande quantité d'infiltrat de haute concentration près des sites plus à risque (mains, articulations). Celui-ci consiste, sous anesthésie générale, à effectuer quelques incisions autour de la région de l'extravasation et à aspirer l'agent en cause à l'aide d'une seringue. Le chirurgien injecte ensuite une solution saline afin de nettoyer le site affecté^{3,16,23,27}.

Pour sa part, la phentolamine est indiquée pour traiter l'extravasation de médicament de la classe des vasopresseurs (p.ex., norépinéphrine), pouvant engendrer une ischémie tissulaire. En effet, la phentolamine est un bloqueur α -adrénergique, elle devrait être utilisée le plus tôt possible après l'incident d'extravasation. La vasodilatation causée faciliterait la résorption de l'agent en cause dans le tissu interstitiel plus rapidement, limitant ainsi les dommages tissulaires. L'utilisation de la phentolamine pour le traitement d'une extravasation de phénytoïne n'est pas rapportée dans la documentation scientifique à ce jour. Dans le cas présent, les doses et la


méthode d'administration ont été similaires à celles lors d'une extravasation due aux vasopresseurs^{13,16,20,23}. Son utilisation s'est avérée bénéfique dans le présent cas. En effet, comme mentionné précédemment, la condition du patient s'est rapidement et grandement améliorée suivant l'administration de la phentolamine.

Peu d'antidotes sont disponibles à l'heure actuelle pour le traitement des extravasations. L'établissement d'un protocole de mesures générales et d'un suivi lors d'un événement pour les médicaments de chimiothérapie, ainsi que les autres, doit à tout prix être mis en place dans chacun des centres hospitaliers afin d'éviter les complications sévères pouvant s'en suivre. L'utilisation de la phentolamine, bien que non documentée dans les situations d'extravasation de phénytoïne, s'est avérée efficace dans le cas présent. Un approfondissement de son utilisation lors d'extravasation de divers médicaments autre que les vasopresseurs semble intéressante.

Références

1. *Le grand dictionnaire terminologique*. Québec (QC) : Office québécois de la langue française; [cité le 13 mai 2004]. Disponible au : http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r_motclef/index800_1.asp
2. Jameson J, O'Donnell J. Guidelines for extravasation of intravenous drugs. *Infusion* 1983;7:157-65.
3. Vandeweyer E, Heymans O, Deraemaeker R. Extravasation injuries and emergency suction as treatment. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:109-10.
4. Zenk K. Management of intravenous extravasations. *Infusion* 1981;5:77-9.
5. Hadaway LC. I.v. infiltration: not just a peripheral problem. *Nursing* 1999;29(9):41-7.
6. Wood LS, Gullo SM. IV vesicants: how to avoid extravasation. *Am J Nurs* 1993;93(4):42-6.
7. Montgomery LA, Hanrahan K, Kottman K, Otto A, Barrett T, Hermiston B. Guideline for i.v. infiltrations in pediatric patients. *Pediatr Nurs* 1999;25(2):167-9,173-80.
8. Kilarski DJ, Buchanan C, Von Behren L. Soft-tissue damage associated with intravenous phenytoin. *N Engl J Med* 1984;311(18):1186-7.
9. Spengler RF, Arrowsmith JB, Kilarski DJ, Buchanan C, Von Behren L, et al. Severe soft-tissue injury following intravenous infusion of phenytoin. *Arch Intern Med* 1988;148:1329-33.
10. Anderson GD, Lin Y, Temkin NR, Fischer JH, Winn HR. Incidence of intravenous site reactions in neurotrauma patients receiving valproate or phenytoin. *Ann Pharmacother* 2000;34:697-702.
11. Rao VK, Feldman PD, Dibbell DG. Extravasation injury to the hand by intravenous phenytoin. Report of three cases. *J Neurosurg* 1988;68:967-9.
12. Gil ME, Mateu J. Treatment of extravasation from parenteral nutrition solution. *Ann Pharmacother* 1998;32:51-5.
13. Chen JL, O'Shea M. Extravasation injury associated with low-dose dopamine. *Ann Pharmacother* 1998;32:545-8.
14. Fromm LA, Graham DL. Oxacillin-induced tissue necrosis. *Ann Pharmacother* 1999;33:1060-2.






As a Pharmacist, you're a patient's best resource.

Tell them about CATIE.
We provide reliable, unbiased, and up-to-date HIV/AIDS treatment information. Helping you, by helping your patients make informed decisions.
1-800-263-1638
www.catie.ca

Tous les services de CATIE sont offerts en français et en anglais.



Canadian AIDS Treatment Information Exchange
Réseau canadien d'info-traitements sida

15. Malesker MA, Malone PM, Cingle CM, Cochran RM 2nd. Extravasation of i.v. promethazine. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1742-3.
16. Cohan RH, Ellis JH, Garner WL. Extravasation of radiographic contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Radiology* 1996;200:593-604.
17. Dukes MNG, rédacteur. Meyler's side effects of drugs. 13^e édition. Amsterdam (Pays-Bas) : Elsevier; 1996.
18. Sacks GD, Mir TL, Lee M. Skin necrosis induced by extravation of glycerol-containing peripheral parenteral nutrition formulation. *J Miss State Med Assoc* 1999;40:307-11.
19. Kahn JM, Kress JP, Hall JB. Necrosis after extravasation of low-dose vasopressin administered for septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1899-901.
20. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa (ON) : Association des pharmaciens du Canada; 2004.
21. Meek PD, Davis SN, Collins DM, Gidal BE, Rutecki PA, Burstein AH, et al. Guidelines for nonemergency use of parenteral phenytoin products: proceedings of an expert panel consensus process. *Arch Intern Med* 1999;159:2639-44.
22. Fenchel K, Karthaus M. Cytotoxic drug extravasation. *Antibiot Chemother* 2000;50:144-8.
23. Durocher M, Lebel D, Boulé L. *Extravasation de médicaments et solutions aux soins intensifs pédiatriques*. Montréal (QC) : Hôpital Sainte-Justine, Département de pharmacie et Unité de soins intensifs pédiatriques; septembre 1998.
24. Lang EV. Treatment to minimize skin or subcutaneous injury if extravasation occurs. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:277-8.
25. Lacy CF, Armstrong LL, Ingram NB, Lance LL. *Drug information handbook*. 6^e édition. Hudson (QC): Lexi-Comp Inc; 1998-1999.
26. Beckwith CM. Hyaluronidase injection. Washington (DC) : American Society of Health-System Pharmacists; 2002 [cité le 28 novembre 2002]. Disponible au : <http://www.ashp.org/shortage/hyaluronidase.cfm?CFID=2144564&CFTOKEN=19895598>
27. Vandeweyer E, Deraemaeker R. Early surgical suction and washout for treatment of cytotoxic drug extravasations. *Acta Chir Belg* 2000;100:37-8.

Annick Châteauvert est étudiant en pharmacie dans la faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec).

Katherine Labrecque est étudiant en pharmacie dans la faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec).

Daniel Morissette est étudiant en pharmacie dans la faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec).

Anik Rioux, B.Pharm., M.Sc., travaille au Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, Enfant-Jésus Hospital, Québec (Québec) et est affiliée à la faculté de pharmacie, Université Laval.

Geneviève Larouche, B.Pharm., M.Sc., travaille au Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, Enfant-Jésus Hospital, Québec (Québec) et est affiliée à la faculté de pharmacie, Université Laval.

Addresser tout correspondance au :

Anik Rioux
Centre hospitalier affilié universitaire de Québec
Hôpital Enfant-Jésus
Département de pharmacie
1401 18^e rue
Québec (Québec)
G1J 1Z4

courriel : anikrioux@yahoo.ca

Remerciement

Nous tenons à remercier D^e Josée Gagnon pour la photo de la main du patient décrit dans ce cas.

