ETHANOL AP-HP 96 % (v/v) – 10 mL
solution stérile pour neurolyse et embolisation chimiques

Fiche d'utilisation pour les professionnels de santé

STATUT
Préparation hospitalière
CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) : 76447580
Liste I

PRESENTATION
Ampoule en verre de 10 mL - Étui de 10 ampoules

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION
Les ampoules sont à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C

COMPOSITION
Pour une ampoule de 10 mL :
Éthanol 96 % (v/v) ..... 8,08 g (soit 808 mg/mL)

SOLUTION HYPERTONIQUE
Osmolarité calculée : 16 447 mOsmol/L

UTILISATION(S) THERAPEUTIQUE(S) DECLAREE(S) A L'ANSM
- Neurolyse chimique
- Embolisation chimique (notamment, chimio embolisation de métastases hépatiques, alcoolisation septale dans le cadre du traitement de certaines myocardiopathies hypertrophiques)

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
L'administration d'ETHANOL AP-HP 96 % est un acte médical qui doit être effectué par un praticien spécialisé dans l'usage de ce médicament.

Posologie
La posologie est à adapter pour chaque malade en fonction de l'indication et de la cible.
Quelques données issues de la littérature :
- en neurolyse chimique
  - en cancérologie : jusqu'à 20 mL par injection dans le cancer du pancréas (1) ou le cancer gastro-intestinal haut (2)
  - dans la douleur spastique : injection de 12 mL d'éthanol à 91 % dans le ganglion cœliaque (3) et jusqu'à 60 mL par procédure dans le ganglio sphéno-palatin (4)

A également été décrit une injection rétrobulbaire de 2 mL d'éthanol 96 % dans le traitement des douleurs oculaires réfractaires en cas de glaucome complet ou de cécité (5,6).

- en chimio embolisation
  - dans le carcinome hépatocellulaire, il a été administré une injection percutanée de 2 à 20 mL d'éthanol de titre compris entre 95 et 99,5 %, 2 fois par semaine, avec un maximum de 12 cycles (7).
  - dans l'alcoolisation septale, il a été cité un protocole correspondant à une injection lente (1 mL/min) de 1 à 3 mL (maximum 4 mL) d'éthanol dans l'artère septale. La quantité en éthanol a été calculée d'après l'épaisseur septale (1 mL d'éthanol pour 10 mm d'épaisseur) et en fonction de la zone myocardique mise en évidence lors de l'échocardiographie de contraste (8,9).

Mode d'administration

USAGE LOCAL strict - Ne jamais administrer par voie intraveineuse – Ne pas avaler

- Compte tenu de l'incompatibilité physico-chimique de l'éthanol avec certaines matières plastiques, il est recommandé d'administrer cette solution à l'aide d'une seringue en verre.

- L'injection en intra musculaire est proscrite du fait des lésions irréversibles du muscle (10).

- Dans le cas des neurolyses, l'éthanol est injecté localement, au niveau du nerf cible, sous imagerie pour repérage (échographie, tomodensitométrie), ou à l'aide de techniques d'électrostimulation permettant de repérer l'influx nerveux (technique d'électrophysiologie médicale).

Concernant le traitement des spasticités, les injections sont ainsi réalisées sous électrostimulation, une fois que le repérage a pu être réalisé avec une intensité inférieure à 0,5 MilliAmpère, conformément aux bonnes pratiques des blocs anesthésiques loco régionaux. La plus grande proximité du nerf permet le volume le plus faible (10).

Chez l'enfant, il est conseillé une prudence extrême en dessous de 10 ans mais ces traitements peuvent être utilisés, uniquement au contact du nerf, sur le nerf obturateur spécialement, en privilégiant les indications trophiques et de confort (10).

Les nerfs ayant un faible contingent sensitif et une large prédominance motrice peuvent être traités (obturateur, musculo-cutané…). Ces traitements sont fortement déconseillés sur les nerfs mixtes (tronc du nerf ischiatique, tibial postérieur et fibulaire au membre inférieur, médian et ulnaire au membre supérieur) du fait du risque de troubles sensitifs (10).

Il est recommandé de faire précéder ce traitement d'un bloc moteur pour s'assurer de son effet (10).

Les bénéfices de l'éthanol doivent être discutés d'emblée avec ceux de la chirurgie. En effet, l'alcoolisation induit une fibrose dès la première injection, rendant la chirurgie ultérieure plus difficile. De ce fait, avant une éventuelle deuxième injection, il faudra discuter d'un geste chirurgical, notamment si une neurotomie sélective est envisagée. Des alcoolisations itératives ne gêneraient pas une éventuelle neurectomie (10).

- Dans le cas d'une chimioembolisation de métastase hépatique, l'éthanol est injecté par le praticien pour atrophier le territoire du foie irrigant la métastase cible.

- Concernant l'embolisation dans le cadre d'une myocardiopathie hypertrophique obstructive, l'éthanol est injecté dans une des artères septales antérieures pour induire l'occlusion/nécrose de cette artère, et donc l'ischémie du territoire vascularisé par celle-ci, aboutissant à la réduction du septum interventriculaire antérieur, au niveau de l'hypertrophie (2).

Il s'agit d'une technique endovasculaire ayant comme voie d'entrée l'artère fémorale. Auparavant, une coronarographie permet la visualisation des artères à cibler. Sous échocardiographie de contraste, un ballonnet est positionné et gonflé, ce qui permet de confirmer le choix de l'artère, d'exclure la possibilité de fuite d'éthanol, et de constater une diminution du gradient. L'éthanol est ensuite injecté (1 à 3 mL) en aval du ballon, le ballon est dégonflé, et retiré après 10 minutes environ. Une sonde temporaire de stimulation (ventricule droit) est mise en place en début d'intervention (*cf.* Posologie). L'intervention est réalisée sous anesthésie générale le plus souvent (11).

Tous les gestes décrits ci-dessus à titre informatif, doivent être réalisés par des praticiens compétents pour les techniques de neurolyse et d'embolisation par l'éthanol.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

USAGE LOCAL strict - Ne jamais administrer par voie intraveineuse – Ne pas avaler

Compte tenu de la technicité d'emploi de ce médicament, il convient de réserver cette préparation hospitalière à certains médecins spécialistes ayant l'expérience de l'utilisation de l'éthanol à 96 % en thérapeutique clinique : médecins spécialisés dans la prise en charge de la douleur, anesthésistes-réanimateurs, radiologues, cardiologues interventionnels, oncologues, chirurgiens viscéraux et praticiens de rééducation fonctionnelle, de médecine physique et de réadaptation notamment.
La neurolyse par éthanol qui est un geste potentiellement douloureux peut faire l'objet d'une discussion concernant une analgésie locale ou générale.
Il est déconseillé d'injecter ce médicament chez un malade traité par anticoagulant (10).
En raison d'un risque de passage systèmique de l'éthanol, l'utilisation de ce médicament est dangereuse chez :
- les sujets alcooliques
- chez les femmes enceintes ou allaitant (*Cf*. Grossesse, Allaitement et Fertilité)
- les enfants
- les insuffisants hépatiques
- les épileptiques
- en association avec les médicaments déconseillés (*Cf*. Interactions médicamenteuses)

D'une manière générale, l'utilisation éventuelle de l'éthanol à 96 % doit être évaluée par le médecin prescripteur, prenant en considération le bénéfice potentiel du traitement par rapport au risque pour le malade.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

- **Non évalué dans le thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM** (12)
- **Quelques données supplémentaires** (13)

Bien que ce médicament soit destiné à un USAGE LOCAL strict, les interactions médicamenteuses suivantes peuvent survenir en cas de passage systémique.

Associations déconseillées

+ Dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, méthadone, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), neuroleptiques, anxiolytiques

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ IMAO non sélectifs : majoration des effets hypertenseurs et/ou hyperthermiques de la tyramine

+ Insuline : augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique)

+ Médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool : disulfirame ; céfamandole, céfopérazone, latamofex (antibactériens-céphalosporines), chloramphénicol (antibactérien-phénicolé) ; chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide (antidiabétiques-sulfamides hypoglycémiants); griséofulvine (antifongique); nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole); kétoconazole (antifongique azolé); procarbazine (cytostatique).

+ Metformine : risque majoré d'acidose lactique lors d'intoxication alcoolique aiguë, particulièrement en cas de :
· jeûne ou dénutrition
· d'insuffisance hépatocellulaire

+ Sulfamides hypoglycémiants : effet antabuse, notamment pour chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide

Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation) pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique.

Associations à prendre en compte

+ Anticoagulants oraux : variations possibles de l'effet anticoagulant :
. augmentation en cas d'intoxication aiguë
. diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté)

GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITE

Grossesse

L'éthanol est tératogène, son utilisation durant la grossesse est associée à un risque significatif de toxicité chez le fœtus et le nouveau-né et peut provoquer des anomalies congénitales multiples (retard de croissance, perturbation du système nerveux central, malformations externes).
Compte-tenu de ces effets toxiques et de la durée de traitement (ponctuelle), ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'adolescente ou la femme en âge de procréer, et sans contraception efficace, ni chez la femme enceinte, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique (14–16).

Allaitement

En raison du passage de ce médicament dans le lait maternel, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (17).

Fertilité

L'ingestion d'éthanol affecte la fertilité masculine (atrophie testiculaire, réduction de la libido, diminution de la testostérone). Chez la femme alcoolique, on note une perturbation des cycles menstruels. Par ailleurs, une diminution de l'incidence de conception par cycle a été notée pour des consommations d'alcool même faibles (5 verres par semaine) (14).

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

Effets sur la vigilance

L'éthanol ne figure pas dans les listes mentionnées dans les arrêtés du 8 août 2008 et du 13 mars 2017 relatifs à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits (18,19).
Cependant, la quantité d'alcool contenue dans ce médicament pourrait altérer la capacité du malade à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
L'éthanol est classé en niveau 3, son influence sur la vigilance est importante.

EFFETS INDESIRABLES

- Affections du système nerveux: anesthésie, douleur, douleur dysesthésique persistant jusqu'à 3 mois après le geste, hyperesthésie, paralysie, paresthésie (1,3,4,20,21)
- Affections cardiaques: dans l'alcoolisation septale, décès (1 à 4 % de mortalité), bloc complet nécessitant la mise en place d'un stimulateur permanent (entre 5 % et 30 %), dissection de coronaires, hypotension, infarctus plus étendu (2,20,21)
- Affections vasculaires : œdème distal des membres inférieurs (1)
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration: ébriété, fibrose, flush, nécrose tissulaire (1,5)

Signaler tout effet indésirable
- au CRPV de rattachement
- ou à l'EP de l'AP-HP : infomed.pv@aphp.fr - Tel : 01 46 69 90 63

SURDOSAGE

Plusieurs manifestations peuvent survenir en cas de surdosage, liées à un passage systémique de l'éthanol (13,22).
- Manifestations psychiatriques : instabilité émotionnelle, parole confuse
- Manifestations neuromusculaires : ataxie, coma, léthargie, mauvaise coordination musculaire, tremblement, troubles de la vision
- Manifestations gastro-intestinales : nausée, vomissement
- Manifestations générales : céphalée, hypothermie, vertige
- Manifestations cardio-vasculaires : collapsus cardio-vasculaire
- Manifestations métaboliques : hypoglycémie
- Manifestations respiratoire : dépression respiratoire

Conduite à tenir en cas de surdosage
Surveiller le malade.
Administer un traitement symptomatique.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe et code ATC (non approprié par rapport à l'utilisation thérapeutique) : D-Médicaments dermatologiques. D08-Antiseptiques et désinfectants. D08A-Antiseptiques et désinfectants. D08AX-Autres antiseptiques et désinfectants. D08AX08-Ethanol

Cas particulier de la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) obstructive :
Il s'agit d'une maladie de la structure de la cellule cardiaque (maladie du sarcomère). Le muscle cardiaque devient hypertrophié (épaissi) et ses cellules ont une structure anormale. Il s'agit d'une maladie génétique pouvant se développer à tout âge, particulièrement à l'adolescence et au début de l'âge adulte. De 1 à 2 personnes sur mille naissent avec cette anomalie génétique et la plupart sont asymptomatiques. Il existe plusieurs formes de CMH : le muscle cardiaque peut être touché de façon symétrique ou plus fréquemment asymétrique (certaines parois sont plus souvent atteintes que d'autres). De plus, le muscle hypertrophié (épaissi) peut provoquer un blocage à la sortie du cœur ; on parle alors de maladie obstructive. La cardiomyopathie hypertrophique est la cause première de mort subite chez les jeunes de moins de 40 ans (23).
Les traitements possibles sont l'alcoolisation septale, la myectomie septale et la pose d'un pacemaker (24,25).

Pour toute demande d'information sur nos médicaments,
contactez notre service d'information médicale InfoMed : 01 46 69 90 63 ou infomed.pv@aphp.fr

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. Dig Dis Sci. 2009;54(11):2330-7.
2. Ishiwatari H, Hayashi T, Yoshida M, Ono M, Masuko H, Sato T, et al. Phenol-based endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis for East Asian alcohol-intolerant upper gastrointestinal cancer patients: a pilot study. World J Gastroenterol. 2014;20(30):10512-7.
3. Chu JS, Vansonnenberg E, Kalha I. Acute iatrogenic pancreatitis complicating CT-guided celiac ganglion neurolysis in chronic pancreatitis. J Vasc Interv Radiol. 2014;25(5):803-5.
4. Wang PJ, Shang MY, Qian Z, Shao CW, Wang JH, Zhao XH. CT-guided percutaneous neurolytic celiac plexus block technique. Abdom Imaging. 2006;31(6):710-8.
5. Akhtar N, Tayyab A, Kausar A, Jaffar S. Pain management with retrobulbar alcohol injection in absolute glaucoma. J Pak Med Assoc. 2015;65(6):678-80.
6. Çok OY, Eker HE, Cantürk S, Yaycioğlu R, Ariboğan A, Arslan G. Pain management in blind, painful eyes: clinical experience with retrobulbar alcohol injection in 4 cases. Agri. 2011;23(1):43-6.
7. Belinson S, Yang Y, Chopra R, Shankaran V, Samson D, Aronson N. Local Therapies for Unresectable Primary Hepatocellular Carcinoma. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 (consulté le 19 avr 2022). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148535/

8. Faber L, Seggewiss H, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Gleichmann U, et al. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. Eur J Echocardiogr. 2004;5(5):347-55.

9. Rigopoulos AG, Sakellaropoulos S, Ali M, Mavrogeni S, Manginas A, Pauschinger M, et al. Transcatheter septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a technical guide and review of published results. Heart Fail Rev. 2018;23(6):907-17.

10. AFSSAPS. Traitements médicamenteux de la spasticité. Recommandations de bonnes pratiques. 2009.

11. HAS. Injection intra-artérielle in situ d'agent pharmacologique dans une branche septale de l'artère coronaire, par voie artérielle transcutanée - Réduction du septum interventriculaire par alcoolisation intraartérielle. 2005.

12. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. 2020 (consulté le 12 févr 2021). www.ansm.sante.fr

13. Wolter L, Della Santa V. Prise en charge du patient en intoxication éthylique aigüe. Rev Med Suisse. 14 août 2013;9(394):1461-4.

14. INRS. Éthanol (Fiche toxicologique n°48). (consulté le 19 avr 2022). https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_48

15. AGEPS, Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP. Décret n°2017-550 « Pictogramme femme enceinte » : Impact sur l'étiquetage des préparations hospitalières de l'EP de l'AP-HP. 2018.

16. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 8th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 675–683 p.

17. ANSM. RCP CURÉTHYL 26%, solution injectable IV. (consulté le 18 mai 2022). http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0277311.htm

18. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019563838/

19. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 13 mars 2017 modifiant l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits. https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/3/13/AFSP1708232A/jo/texte

20. Zhou L, Craig J, Parekh N. Current concepts of neurolysis and clinical applications. Journal of The Analgesics. 2015;2:16-22.

21. Le Daré B, Gicquel T. Therapeutic applications of ethanol: a review. J Pharm Pharm Sci. 2019;22(1):525-35.

22. Sterop. Notice : Éthanol 96%, solution à diluer pour perfusion. (consulté le 18 mai 2022). https://cdn.farmaline.be/uploads/LeafletsWithLogo/13_FR/notice_ethanol-96-10-x-10-ml-ampoules.pdf

23. Académie Nationale de Pharmacie. Définition Cardiomyopathie hypertrophique. In (consulté le 2 oct 2020). http://dictionnaire.academie-medecine.fr/search/results?titre=Cardiomyopathie%20hypertrophique

24. Bytyçi I, Nistri S, Mörner S, Henein MY. Alcohol Septal Ablation versus Septal Myectomy Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2020;9(10):E3062.

25. Institut de Cardiologie de Montréal. Cardiomyopathie hypertrophique (CMH). (consulté le 19 avr 2022). https://www.icm-mhi.org/fr/soins-et-services/services-et-cliniques/cardiomyopathie-hypertrophique-cmh