GLUTARALDÉHYDE ET TAMPON AP-HP POUR TANNAGE DE PÉRICARDE solution stérile

Fiche d'utilisation pour les professionnels de santé

STATUT

Préparation hospitalière
CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) : 72518553

PRÉSENTATION

Un coffret contient :
- 3 flacons de 6 mL remplis à 3 mL, en verre ambré, de GLUTARALDÉHYDE AP-HP 25 % (m/V)
- 3 flacons de 100 mL en verre ambré de TAMPON POUR DILUTION DE GLUTARALDEHYDE AP-HP

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

La solution de GLUTARALDÉHYDE AP-HP 25 % (m/V) doit être conservée entre + 2 et + 8 °C afin d'éviter la polymérisation du glutaraldéhyde, responsable d'une diminution de son efficacité.

COMPOSITION

GLUTARALDÉHYDE AP-HP 25 % (m/V)

Composition par flacon :
Solution aqueuse de glutaraldéhyde à 250 mg/mL ..... pour 3 mL
(Soit 750 mg de glutaraldéhyde)

TAMPON pour dilution de GLUTARALDÉHYDE AP-HP

Composition par flacon :
Chlorure de magnésium hexahydraté ..... 400 mg
HEPES (acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique) ..... 113 mg
Hydroxyde de sodium pour ajustement de pH à 7,4
Eau pour préparations injectables ..... pour 100 mL

UTILISATION(S) THÉRAPEUTIQUE(S) DÉCLARÉE(S) A L'ANSM

Tannage de péricarde en chirurgie cardiaque

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

Le tannage est réalisé par immersion du tissu péricardique dans une solution diluée de glutaraldéhyde. La concentration de glutaraldéhyde et la durée d'immersion varient selon les équipes et les protocoles des blocs de chirurgie cardiaque. Il n'existe pas de protocole-type dans la littérature scientifique (1). Voir ci-après Modalités d'utilisation.

Mode d'administration

Modalités de préparation de la solution pour tannage de péricarde

Le mélange glutaraldéhyde-tampon est réalisé extemporanément en respectant les règles d'asepsie selon les modalités suivantes :
- mélanger 2,6 mL de GLUTARALDÉHYDE AP-HP 25 % avec 100 mL de TAMPON POUR DILUTION DE GLUTARALDÉHYDE AP-HP ou TAMPON AP-HP, pour obtenir une solution de glutaraldéhyde à 0,6 % (m/V) ;
- respecter les mesures de protection des manipulateurs (*cf.* Mises en garde et Précautions d'emploi).

Modalités d'utilisation

La concentration finale de la solution diluée de glutaraldéhyde est de 0,6 %. Dans ces conditions et à titre indicatif, la durée d'immersion du tissu péricardique est de 10 à 15 minutes habituellement. Le

tannage est suivi d'un rinçage abondant par une solution stérile de chlorure de sodium 0,9 % (« solution saline »).

Quelques données issues de la littérature :
La concentration en glutaraldéhyde de la solution utilisée pour le tannage varie de 0,3% à 0,6% et la durée d'immersion est généralement comprise entre 10 et 20 min (1). Voici les concentrations et durées de quelques publications :
- Utilisation d'une solution de glutaraldéhyde à 0,625 % dans laquelle est immergé le péricarde pendant 10 à 15 min puis rinçage par une solution saline pendant 1 à 6 min (2–4)
- Utilisation d'une solution de glutaraldéhyde 0,25 % pendant au moins 24 heures (5)
- Utilisation d'une solution de glutaraldéhyde 0,6% dans laquelle est immergée le péricarde pendant 5 min puis rinçage par une solution saline 6 min, 3 fois de suite, soit 18 minutes au total, selon le protocole Ozaki (6).

Modalités de manipulation et d'élimination
Cette préparation hospitalière doit être préparée et manipulée avec précautions (*cf*. Mises en garde et précautions d'emploi et Données de sécurité non clinique).
Élimination des déchets :
Tout produit non utilisé ou déchet doit être détruit conformément à la réglementation en vigueur sur l'élimination des déchets toxiques.

CONTRE-INDICATIONS
Pas de contre-indication connue à ce jour.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
USAGE RÉSERVÉ À LA CHIRURGIE CARDIAQUE – NE PAS ADMINISTRER
Le tannage des pièces opératoires doit être réalisé par des praticiens compétents pour cette technique.
GLUTARALDÉHYDE AP-HP 25 % doit être dilué avec la solution TAMPON AP-HP avant emploi.
Lors de la préparation de la solution diluée, compte tenu de la toxicité du glutaraldéhyde, il est important de prendre des mesures de protection afin de garantir la sécurité du manipulateur : port de lunettes de sécurité, d'un masque et de gants. Il est aussi nécessaire de prévoir une aspiration des émissions des vapeurs de glutaraldéhyde ainsi qu'une ventilation générale des locaux (7).
Les projections cutanées ou oculaires de solutions concentrées de glutaraldéhyde sont responsables de lésions caustiques de la peau et des muqueuses (7). Il existe par ailleurs un risque de sensibilisation cutanée à partir d'une concentration de 0,5 % en glutaraldéhyde (8).
En cas de projection cutanée ou oculaire, effectuer immédiatement un lavage abondant à l'eau pendant au moins 15 minutes et consulter un ophtalmologiste en cas d'atteinte oculaire (7).

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS
• **Non évalué par le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM** (9)

GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITÉ
Grossesse
Glutaraldéhyde
Aucun excès de risque de fausse couche spontanée ou de malformation fœtale n'a été mis en évidence dans deux études finlandaises réalisées chez des infirmières ayant notamment manipulé, pendant leur grossesse, du glutaraldéhyde comme agent de stérilisation (7).

Tampon
Les données non-cliniques ont montré que le chlorure de magnésium est non-tératogène chez le rat lorsqu'il est administré par gavage (10).

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois le suivi de grossesses exposées à l'administration de sels de magnésium par voie intraveineuse est insuffisant pour exclure tout risque (11).

En conséquence, GLUTARALDÉHYDE ET TAMPON AP-HP peut être utilisé pendant la grossesse, si nécessaire.

Allaitement

Il n'y a pas de donnée disponible concernant les effets du GLUTARALDÉHYDE ET TAMPON AP-HP sur l'allaitement (12).

Fertilité

Il n'y a pas de donnée disponible concernant les effets du GLUTARALDÉHYDE ET TAMPON AP-HP sur la fertilité (12).

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

Effets sur la vigilance

GLUTARALDÉHYDE ET TAMPON AP-HP 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 (13,14).
GLUTARALDÉHYDE ET TAMPON AP-HP n'entre pas dans la composition de spécialités commercialisées. Ses effets sur la vigilance n'ont pas été évalués.

EFFETS INDÉSIRABLES

La calcification est un effet indésirable à long terme lié à l'utilisation de glutaraldéhyde comme agent tannant en chirurgie cardiaque. La calcification se définit par l'accumulation anormale de dépôts de calcium dans le tissu, provoquant sa rigidification et donc sa dégénérescence. Le mécanisme de ce phénomène est complexe et partiellement élucidé ; il est en parti dû à la présence de phospholipides tissulaires, de groupements aldéhydes libres (le glutaraldéhyde est libérateur de formaldéhyde) et à l'antigénicité résiduelle du tissu tanné (hormis s'il s'agit de tissu autologue) (15).

Signalez 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

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

• Classe et code ATC : non attribués

• Mécanisme d'action

Le glutaraldéhyde est un agent tannant. Il a la capacité de créer des liaisons intermoléculaires covalentes entre les fibres de collagène d'un tissu. Il réagit avec les fonctions amines du collagène et est responsable d'un phénomène de réticulation ou « cross-linking » (16–18).
Cette réticulation permet au tissu péricardique traité de présenter les propriétés mécaniques requises et de résister à la dégradation enzymatique *in vivo*. En outre, par la création de liaisons entre les molécules de collagène, le glutaraldéhyde masque certains déterminants antigéniques, permettant ainsi de limiter l'antigénicité du tissu (19,20).
Ce produit est utilisé *ex vivo* pour tanner des valves néoformées à partir de tissu péricardique ou des patchs péricardiques. Il est essentiellement utilisé en pédiatrie chez les malades atteints de malformations cardiaques congénitales, pour lesquelles les dispositifs médicaux commercialisés ne sont pas adaptés. Les traitements chirurgicaux concernés sont indispensables à la survie du malade (21). Chez l'adulte, le tannage péricardique au glutaraldéhyde est utilisé pour le traitement chirurgical d'endocardites infectieuses et de valvulopathies rhumatismales (2).

Il existe deux grands types de traitements utilisant préalablement le tannage de péricarde : les procédures de remplacement ou les procédures de réparation (appelées également procédures de reconstruction).

Données de sécurité non clinique

Toxicité du glutaraldéhyde (7) :
Le glutaraldéhyde est toxique par inhalation et en cas d'ingestion. Il provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves, il peut provoquer des symptômes allergiques, dont allergie cutanée, asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation. Il est par ailleurs très toxique pour les organismes aquatiques.

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. Lee C, Lim HG, Lee CH, Kim YJ. Effects of glutaraldehyde concentration and fixation time on material characteristics and calcification of bovine pericardium: implications for the optimal method of fixation of autologous pericardium used for cardiovascular surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017;24:402‑6.

2. Shomura Y, Okada Y, Nasu M, Koyama T, Yuzaki M, Murashita T, et al. Late results of mitral valve repair with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. Ann Thorac Surg. 2013;95(6):2000‑5.

3. Fukunaga N, Sakata R, Koyama T. Reoperative analysis after mitral valve repair with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017;25(6):912‑7.

4. Nishida H, Nakatsuka D, Kawano Y, Hiraiwa N, Takanashi S, Tabata M. Outcomes of totally endoscopic atrial septal defect closure using a glutaraldehyde-treated autologous pericardial patch. Circ J. 2017;81(5):689‑93.

5. Guldner NW, Bastian F, Weigel G, Zimmermann H, Maleika M, Scharfschwerdt M, et al. Nanocoating with titanium reduces iC3b- and granulocyte-activating immune response against glutaraldehyde-fixed bovine pericardium: a new technique to improve biologic heart valve prosthesis durability? J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;143(5):1152‑9.

6. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Takatoh M, Kiyohara N. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155(6):2379‑87.

7. INRS. Glutaraldéhyde (Fiche toxicologique n°171) [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_171&section=pathologieToxicologie

8. Zissu D. Evaluation des effets du glutaraldéhyde sur la santé en milieu professionnel. Cah notes doc - Inst natl sécur. 1999;2110(176):11‑6.

9. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

10. Usami M, Sakemi K, Tsuda M, Ohno Y. Teratogenicity study of magnesium chloride hexahydrate in rats. Eisei Shikenjo Hokoku. 1996;(114):16‑20.

11. ANSM. RCP CHLORURE DE MAGNESIUM 10 % (1g/10 mL) LAVOISIER, solution injectable en ampoule [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62403531&typedoc=R

12. Micromedex®. Glutaraldehyde [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/45B51C/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A5388A/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=414&contentSetId=134&title=GLUTARALDEHYDE&servicesTitle=GLUTARALDEHYDE#

13. 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 [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019563838/

14. 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 [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/3/13/AFSP1708232A/jo/texte

15. Schoen F, Levy R. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. Ann Thorac Surg. 2005;79(3):1072‑80.

16. Nashchekina YuA, Lukonina OA, Darvish DM, Nashchekin AV, Elokhovskii VYu, Yudin VE, et al. Biological and rheological properties of collagen cross-linked with glutaraldehyde. Tech Phys. 2020;65(9):1535‑40.

17. Paul RG, Bailey AJ. Chemical stabilisation of collagen as a biomimetic. Sci World J. 2003;3:138‑55.

18. Filová E, Staňková L, Eckhardt A, Svobodová J, Musílková J, Pala J, et al. Modification of human pericardium by chemical crosslinking. Physiol Res. 2019;69(1):49‑59.

19. Petite H, Menasche P, Huc A. Procédé de réticulation du collagène par introduction de groupes azides ainsi que les tissus et biomatériaux obtenus par mise en oeuvre du procédé. Numéro de publication du brevet 0 301 977 B1. 1992. p. 1‑12.

20. Aguiari P, Fiorese M, Iop L, Gerosa G, Bagno A. Mechanical testing of pericardium for manufacturing prosthetic heart valves. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016;22(1):72‑84.

21. AGEPS, Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP. Enquête d'usage : Glutaraldéhyde et Tampon AP-HP pour tannage de péricarde. 2017.