

FRAGMENTS D'ANTICORPS SPÉCIFIQUES CONTRE LA DIGOXINE (DigiFab^{md})

La consultation de la monographie du Guide canadien des antidotes en toxicologie d'urgence est suggérée pour l'utilisation de ce médicament à titre d'antidote, en complément d'information. Elle est disponible sur le site Web suivant : <https://www.ciusss-capitalnationale.gouv.qc.ca/anticorps-specifique-de-la-digoxine>

Le Guide canadien des antidotes est également disponible sous forme d'application mobile.

Classification : Antidote de la digoxine

Mécanisme d'action :

Après une injection I.V. de DigiFab^{md}, la digoxine libre est rapidement liée aux fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine (fragments Fab) pour former un complexe Fab-digoxine éliminé au niveau rénal. Ainsi, les concentrations sériques de digoxine libre diminuent rapidement. On observe ensuite un gradient de concentration qui favorise la dissociation de la digoxine de ses sites de liaison tissulaires et sa liaison subséquente aux fragments Fab.

Profil d'action :

Réponse thérapeutique initiale : 30 minutes
Réponse thérapeutique complète : environ 4 heures
Élimination :

- Fonction rénale normale :
Demi-vie = 15 à 20 heures
Les niveaux de complexe anticorps-digoxine deviennent généralement indétectables après 5 à 7 jours.
- Fonction rénale altérée :
L'excrétion du complexe Fab-digoxine est retardée en insuffisance rénale, la demi-vie peut être doublée.

Indications :

Intoxication **aiguë** ou **chronique** à la digoxine potentiellement fatale incluant un des éléments suivants :

- bradyarythmie progressive symptomatique;
- bloc AV du 2e ou 3e degré résistant à l'atropine;
- tachycardie ou fibrillation ventriculaire;
- digoxinémie > 6,5 mmol/L ≥ 6 heures après l'ingestion;
- kaliémie ≥ 5 mmol/L ;
- ingestion de ≥ 0,3 mg/kg par un enfant ;
- ingestion de ≥ 10 mg par un adulte.

Posologie :

Chaque fiole de DigiFab^{md} (40 mg/fiole) lie environ 0,5 mg de digoxine. La dose calculée doit généralement être arrondie à la hausse afin d'administrer un nombre entier de fioles.

Formule 1	Dose de DigiFab (# fioles) = $\frac{\text{digoxinémie (nmol/l)} \times 0,781 \times \text{poids (kg)}}{100}$ Maximum = 20 fioles
Formule 2	Dose de DigiFad (# fioles) = $\frac{\text{dose ingérée (mg)} \times 0,8}{0,5 \text{ mg/fiole}}$ Où : 0,8 représente la biodisponibilité de la digoxine en comprimés 0,5 mg/fiole représente la quantité de digoxine neutralisée par fiole de DigiFab ^{md} Maximum = 20 fioles

- Intoxication aiguë :
 - **Digoxinémie disponible \geq 6 heures après l'ingestion** :
 - **Avec atteinte hémodynamique** : administrer le nombre de fioles obtenu avec la **Formule 1**.
 - **Sans atteinte hémodynamique** : administrer 25 % du nombre théorique de fioles obtenu avec la **Formule 1** et titrer selon la réponse jusqu'à l'atteinte de la dose totale calculée en administrant ces doses toutes les 30 minutes.
 - **Digoxinémie non disponible ou si $<$ 6 heures après l'ingestion, avec atteinte hémodynamique** :
 - **Dose ingérée connue** : administrer le nombre de fioles obtenu avec la **Formule 2**.
 - **Dose ingérée inconnue** :
 - o Arrêt cardiaque : administrer 10 fioles en bolus, puis répéter 5 à 10 fioles au besoin de 3 à 5 minutes plus tard.
 - o Instabilité hémodynamique : administrer 2 à 4 fioles, puis répéter au besoin toutes les 15 à 30 minutes.
- Intoxication chronique :
 - **Avec atteinte hémodynamique** : administrer le nombre de fioles obtenu avec la **Formule 1**.
 - **Sans atteinte hémodynamique** : administrer 2 fioles, puis répéter au besoin 30 minutes plus tard. Il se peut toutefois que l'effet soit sous-optimal à cause de l'état de santé préalable du patient.
 - Si la concentration plasmatique de digoxine n'est pas connue, une dose de 6 fioles (228mg) chez l'adulte permet habituellement de corriger la plupart des cas d'intoxication.

Présentation :

Fiole de 40 mg de poudre

Préparation suggérée et administration :

- **Reconstituer chaque fiole de 40 mg avec 4 mL d'eau stérile pour injection** (solution à 9,5 mg/mL). Mélanger doucement, ne pas agiter.
- Administrer la dose par voie **I.V. en 30 minutes**. La dose de DigiFab^{md} doit être rediluée dans 50 à 100 mL de NaCl 0,9% avant l'administration.
- Le médecin peut recourir à l'injection I.V. bolus seulement dans les situations où un arrêt cardiaque devient imminent.
- * Comparativement au Digibind^{md}, la recommandation d'utiliser un filtre de 0,22 micron avant de perfuser ou d'injecter l'antidigoxine par voie I.V. n'est plus inscrite dans la monographie du DigiFab^{md}

Stabilité et compatibilité :

- Conserver les fioles intactes au réfrigérateur. Stable pendant 30 jours à 30°C.
- Stable pendant 4 heures au réfrigérateur lorsque reconstitué.
- Compatible avec le NaCl 0,9%.

Précautions :

- **L'incidence de réactions allergiques associées au DigiFab^{md} est rare. Par contre, il est suggéré de surveiller l'avènement de symptômes d'allergie chez les patients présentant des antécédents d'allergie aux protéines de mouton (d'où dérive la molécule), d'allergie à la papaye ou s'il y a eu administration antérieure de DigiFab^{md}. L'adrénaline doit être immédiatement disponible lors de l'administration de DigiFab^{md}. Une dose-test cutanée peut être effectuée, lorsque la situation le permet, chez les patients à risque de présenter une réaction allergique (diluer 0,1 mL de solution reconstituée de DigiFab^{md} avec 9,9 mL de NaCl 0,9%). Cependant, ce test est difficilement réalisable dans un contexte d'intoxication puisqu'il doit être inspecté 20 minutes après l'injection.**
- **Surveiller la kaliémie régulièrement pendant quelques heures (surtout dans les 4 premières heures) car une baisse rapide de la kaliémie peut survenir à la suite de la réactivation de la pompe Na K ATPase.**
- **Vérifier la recrudescence de symptômes d'insuffisance cardiaque et d'une réponse ventriculaire rapide dans un contexte de fibrillation auriculaire à la suite de la perte de l'effet de digoxine.**
- **Tant que l'antidote n'est pas éliminé de l'organisme, il est inutile de doser la digoxinémie.** En effet, les complexes Fab-digoxine interfèrent avec le dosage de la digoxine car on ne peut distinguer la digoxine libre de celle liée aux fragments Fab. Il faut donc attendre au moins 4 jours avant de procéder à une digoxinémie.
- **Une dose inadéquate de l'antidote, une erreur de diagnostic ou la présence d'une intoxication mixte sont souvent à l'origine d'une réponse partielle ou d'un échec au DigiFab^{md}.**