

FRAGMENTS D'ANTICORPS SPÉCIFIQUES DE 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-capitalenationale.gouv.qc.ca/antidotes/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 l'administration de DigiFab^{md}, la digoxine libre est liée aux fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine (fragments Fab) pour former un complexe Fab-digoxine éliminé au niveau rénal. Les concentrations sériques de digoxine libre diminuent rapidement. Un gradient de concentration favorise ensuite la dissociation de la digoxine de ses sites de liaison tissulaires et sa liaison aux fragments Fab.

Profil d'action :

- Délai d'action : 20 minutes
- Pic d'action : environ 4 heures
- Demi-vie : 15 à 20 heures
- Les niveaux du complexe Fab-digoxine deviennent généralement indétectables après 5 à 7 jours. L'élimination du complexe Fab-digoxine est réduite en insuffisance rénale, la demi-vie peut être 10 fois supérieure.

Indications :

- Intoxication **aiguë** ou **chronique** potentiellement létale à la digoxine ou à une autre substance contenant des glycosides cardiaques (plantes, digitoxine, venin de bufo, etc.) incluant un des éléments suivants :
 - Bradycardie progressive symptomatique;
 - Bloc AV du 2^e ou 3^e degré résistant à l'atropine;
 - Tachycardie ou fibrillation ventriculaire;
 - Digoxinémie > 12,8 nmol/L plus de 6 heures après l'ingestion aiguë sans coingestion de cardiotoxiques pour les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques ;
 - Kaliémie \geq 5 mmol/L lors d'une intoxication aiguë ;
 - Intoxication mixte impliquant d'autres cardiotoxiques (ex. : bloquant des canaux calciques, bêtabloqueur) même si l'intoxication digitalique ne semble pas très sévère, particulièrement si on prévoit administrer du calcium.

Posologie :

- Intoxication aiguë :

Arrêt cardiaque imminent ou présent

Administrer 10 fioles I.V. direct en 2 à 3 minutes.

La dose peut être répétée après 3 à 5 minutes en administrant 5 à 10 fioles.

Avec atteinte hémodynamique

Lorsqu'une digoxinémie 6h ou plus après l'ingestion peut être obtenue :

Nombre de fioles = (digoxinémie (nmol/L) x 0,00781) x poids (kg).

Arrondir au nombre plus élevé suivant de fioles.

Administrer le nombre de fioles calculé I.V. dans 100 mL de NaCl 0,9% en 30 minutes.

Si un arrêt cardiaque devient imminent, administrer I.V. direct en 2 à 3 minutes.

Lorsque qu'une digoxinémie 6h ou plus après l'ingestion ne peut pas être obtenue :

Administrer 2 à 4 fioles I.V. dans 100 mL de NaCl 0,9% en 30 minutes.

La dose peut être répétée aux 15 à 30 minutes.

Sans atteinte hémodynamique

Nombre de fioles = (digoxinémie (nmol/L) x 0,00781) x poids (kg).

Arrondir au nombre plus élevé suivant de fioles.

Administrer 25% du nombre de fioles calculé I.V. dans 100 mL de NaCl 0,9% en 30 minutes.

La dose peut être répétée aux 30 minutes jusqu'à l'atteinte du nombre total de fioles calculé.

- **Intoxication chronique :**

Administrer 1 fiole I.V. dans 100 mL de NaCl 0,9% en 30 minutes.

La dose peut être répétée.

Consulter le centre antipoison.

Pour les intoxications par des dérivés digitaliques autres que la digoxine, consulter le centre antipoison.

Pour les patients obèses, aucune information ne suggère de modifier la dose.

Le poids maximal utilisé pour le calcul de la dose selon la monographie est de 100 kg, mais aucune dose maximale n'est spécifiée.

Présentation :

Fiole de 40 mg

Préparation et administration suggérée:

- Reconstituer chaque fiole avec 4 mL d'eau stérile pour injection (concentration finale 10 mg/mL).
- Mélanger doucement, rouler entre les mains jusqu'à dissolution complète en une solution limpide et incolore. Ne pas agiter afin d'éviter la formation de bulles.
- Diluer la dose requise dans 100 mL de NaCl 0,9% et administrer I.V. en 30 minutes.
Sauf si arrêt cardiaque imminent ou présent: administrer I.V. direct en 2 à 3 minutes.

Stabilité et compatibilité :

- La fiole se conserve au réfrigérateur.
- La fiole reconstituée est stable pendant 4 heures au réfrigérateur.
- Solutés compatibles en dérivation: NaCl 0,9%.
- Éviter l'administration en dérivation avec tout médicament.

Précautions :

- L'incidence de **réactions allergiques** associées au DigiFab^{md} est rare. Par contre, il est suggéré de surveiller les symptômes d'allergie chez les patients présentant des antécédents d'allergie aux protéines de mouton, d'allergie à la papaye ou s'il y a eu administration antérieure de DigiFab^{md}. Une dose-test cutanée peut être effectuée chez les patients à risque de présenter une réaction allergique lorsque la situation le permet. Dose test : 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 aiguë puisqu'il doit être inspecté 20 minutes après l'injection. L'adrénaline doit être immédiatement disponible lors de l'administration de DigiFab^{md}.
- L'**hyperkaliémie** peut être causée par une intoxication digitalique aiguë, mais elle peut aussi être présente chez le patient en intoxication chronique secondaire à une détérioration de sa fonction rénale. Dans les deux situations, l'administration de calcium I.V. est déconseillée.
- **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.
- **La réponse clinique adéquate comprend un ECG et des signes vitaux stables.** Pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, des récives de toxicité peuvent survenir plus tardivement et ce plus de 48h après l'administration.
- Les complexes Fab-digoxine interfèrent avec le dosage de la digoxine. La digoxine libre ne peut pas être distinguée de celle liée aux fragments Fab. La digoxinémie est donc faussement élevée et non interprétable. **Tant que l'antidote n'est pas éliminé, il est inutile de doser la digoxinémie.** Il faut attendre au moins 4 jours avant de mesurer la 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}.
- Surveiller 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.