

Toxicologie
clinique



Bulletin d'information toxicologique

Volume 28, numéro 1, janvier 2012

Le Bulletin d'information toxicologique est une publication conjointe de l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec et du Centre antipoison du Québec.

Centre de santé et de services sociaux
de la Vieille-Capitale

Centre affilié universitaire

Centre antipoison du Québec

Institut national
de santé publique

Québec



Centre de toxicologie

Rédacteur en chef

Pierre-André Dubé, M. Sc., pharmacien
Institut national de santé publique du Québec

Rédacteur en chef adjoint

René Blais, M.D., directeur médical
Centre antipoison du Québec

Secrétaire à la rédaction

Nicole Dubé, agente administrative
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le portail de l'équipe de toxicologie clinique à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de l'Institut national de santé publique du Québec ou du Centre antipoison du Québec.

ISSN : 1927-0801 (EN ligne)

©Gouvernement du Québec (2012)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



FRAGMENTS D'ANTICORPS SPÉCIFIQUES DE LA DIGOXINE : LE CANADA PASSE DU DIGIBIND AU DIGIFAB

Pierre-André Dubé, M. Sc.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

Introduction

Depuis le 31 décembre 1995, seul le Digibind^{MD} de la société pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK) inc. était accessible au Canada pour le traitement d'intoxication par un glycoside cardiaque. Cependant, le 31 octobre 2011, la société publiait un avis d'abandon de leur produit Digibind^{MD} qui est entré en vigueur en novembre 2011.

Le relais du produit remplaçant est maintenant assuré par la société américaine BTG International inc. avec leur produit DigiFab^{MD}. Celui-ci est approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) depuis le 31 août 2001 et est distribué aux États-Unis depuis février 2002. L'utilisation de ce produit est autorisée également au Royaume-Uni et en Suisse. BTG International inc. a donc acquis la propriété intellectuelle pour l'utilisation de DigiFab^{MD} (Protherics PLC en 2008) et de Digibind^{MD} (GlaxoSmithKline inc. en 2010).

En février 2010, la société pharmaceutique Laboratoires Paladin inc., située à Montréal, a racheté les droits exclusifs de commercialisation et de vente au Canada pour DigiFab^{MD} à BTG International inc. Le lancement officiel du produit au Canada a été annoncé par communiqué de presse le 12 décembre 2011.

Présentation

Le DigiFab^{MD} est offert sous forme de préparation lyophilisée, purifiée et stérile de fragments d'immunoglobuline Fab (monovalent) antidigoxine d'origine ovine. Chaque fiole contient 40 mg de protéines Fab antidigoxine, 75 mg de mannitol, 2 mg d'acétate de sodium et aucun agent de conservation. (*À titre comparatif, le Digibind^{MD} contenait 38 mg de protéines Fab antidigoxine, 75 mg de sorbitol, 28 mg de chlorure de sodium et aucun agent de conservation*). Le DigiFab^{MD} doit être conservé à une température comprise entre 2 et 8 °C.

Le DIN du DigiFab^{MD} attribué par Santé Canada est le 02361043. Cependant, le produit ne peut être fourni par les divers grossistes. Les pharmaciens doivent donc s'approvisionner en contactant directement le distributeur (Laboratoires Paladin inc.).

Le coût d'une fiole est actuellement de 779,81 \$ CAD. Le distributeur pourrait autoriser un crédit pour un retour de fioles non utilisées après la date d'expiration, mais seulement après évaluation de la demande, et ce, au cas par cas.

Stockage

Tout établissement de santé fournissant des services d'urgence devrait stocker au moins 20 fioles de fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine.

Indications

Selon le Centre antipoison du Québec (CAPQ), les fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine sont indiqués dans un contexte d'intoxication potentiellement létale à la digoxine ou à d'autres substances contenant des glycosides cardiaques (plantes, digitoxine, venin de bufo, etc.) :

- ◆ bradyarythmie progressive symptomatique;
- ◆ bloc AV du 2^e ou 3^e degré résistant à l'atropine;
- ◆ tachycardie ou fibrillation ventriculaire;
- ◆ digoxinémie > 6,5 nmol/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.

Tableau 1 – Doses approximatives de DigiFab^{MD} (en nombre de fioles)

Formule 1	Nombre théorique de fioles = (digoxinémie [nmol/L] x 0,00781) x poids (kg) Maximum = 20 fioles
Formule 2	Nombre théorique de fioles = digoxine ingérée (mg) x 1,6 Maximum = 20 fioles

Intoxication aigüe

- ◆ Digoxinémie disponible ≥ 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 :
 - Arrêt cardiaque : administrer 10 fioles en bolus, puis répéter 5 à 10 fioles au besoin de 3 à 5 minutes plus tard.
 - 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.

Tableau 2 – Doses approximatives de DigiFab^{MD} (en mg) calculées d'après la concentration sérique à l'équilibre de digoxine chez le nourrisson et le jeune enfant

Poids du patient (kg)	Concentration sérique de digoxine						
	1 ng/ml 1,3 nmol/L	2 ng/ml 2,6 nmol/L	4 ng/ml 5,1 nmol/L	8 ng/ml 10,2 nmol/L	12 ng/ml 15,4 nmol/L	16 ng/ml 20,5 nmol/L	20 ng/ml 25,6 nmol/L
1	0,4 mg*	1 mg*	1,5 mg*	3 mg*	5 mg	6,5 mg	8 mg
3	1 mg*	2,5 mg*	5 mg	10 mg	14 mg	19 mg	24 mg
5	2 mg*	4 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg	40 mg
10	4 mg	8 mg	16 mg	32 mg	48 mg	64 mg	80 mg
20	8 mg	16 mg	32 mg	64 mg	96 mg	128 mg	160 mg

* Afin de faciliter l'administration de cette faible dose avec une seringue à tuberculine, il est préférable de diluer le contenu de la fiole reconstituée (voir Reconstitution) avec 36 ml de NaCl 0,9 % pour obtenir une concentration finale de 1 mg/ml.

Dose (en mg) = (digoxinémie [nmol/L] x 0,00781) x poids (kg) x 40

Pour la posologie de DigiFab^{MD} relative à l'intoxication par un glycoside cardiaque autre que la digoxine, veuillez vous référer au Centre antipoison et à la monographie de produit.

Reconstitution

Chaque fiole de DigiFab^{MD} doit être reconstituée avec 4 ml d'eau stérile pour injection. Mélanger doucement, ne pas agiter. Une fiole reconstituée donne 4 ml d'une concentration finale de 10 mg/ml de protéines Fab antidigoxine. La fiole est stable 4 heures au réfrigérateur après reconstitution.

Administration

- ◆ **Bolus IV** : uniquement lorsque la situation est très urgente (arrêt cardiaque imminent). Administrer la dose IV directe en 2 à 3 minutes.
- ◆ **Perfusion IV intermittente** : diluer la dose de DigiFab^{MD} afin d'obtenir un soluté ou une seringue avec une concentration finale de 1 à 9,5 mg/ml (p. ex., dans 50 à 100 ml NaCl 0,9 %). Administrer IV en 30 minutes à l'aide d'une pompe volumétrique.
 - ◇ Comparativement au Digibind^{MD}, la recommandation d'utiliser un filtre de 0,22 micron avant de perfuser ou d'injecter l'antidigoxine par voie IV n'est plus inscrite dans la monographie du DigiFab^{MD}.
- ◆ Chez les nourrissons et les jeunes enfants nécessitant des doses faibles, administrer le contenu non dilué avec une seringue à tuberculine. Pour les doses très faibles, il est préférable de diluer le contenu de la fiole reconstituée avec 36 ml de NaCl 0,9 % pour obtenir une concentration finale de 1 mg/ml.

Compatibilité

- ◆ Diluants compatibles : Eau stérile pour injection, NaCl 0,9 %.
- ◆ Médicaments compatibles en dérivation-Y : Aucune donnée disponible.

Effets indésirables

Hypokaliémie possible (surtout dans les quatre premières heures de traitement), tachycardie (surtout si fibrillation auriculaire), exacerbation de l'insuffisance cardiaque préexistante, réaction allergique (rare).

Conclusion

En conclusion, le passage du Digibind^{MD} au DigiFab^{MD} ne devrait pas avoir d'impact majeur sur la pratique clinique actuelle. Espérons seulement que ce monopole grandissant sur la fabrication de fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine n'entraînera pas de ruptures d'approvisionnement à l'échelle nord-américaine ou mondiale.

Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé
Rédacteur en chef – Bulletin d'information toxicologique
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage, Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

Références

Bailey B, Blais R, Gaudreault P, Gosselin S, Laliberté M. Les antidotes en toxicologie d'urgence. 3 éd. Centre antipoison du Québec; 2009.

BTG wins maiden european approval for Digifab - update. RTTNews Global Financial Newswires 2010-04-02; [En ligne] <http://www.rttnews.com/ArticleView.aspx?Id=1200965> (consulté le 2011-12-12).

Communiqué de presse: Laboratoires Paladin annonce le lancement de Digifab au Canada. Laboratoires Paladin inc. 2011-12-12; [En ligne] http://cnrp.marketwire.com/cnrp_files/20111212-palf1212.pdf. (consulté le 2011-12-12).

Monographie de produit - DigiFab. BTG International Inc 2011-05-09; [En ligne] <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00013382> (consulté le 2011-12-12).

Our products. BTG International Inc 2011; [En ligne] <http://www.btgplc.com/products/our-products> (consulté le 2011-12-12).