

Diagnostic et traitement de l'insuffisance cardiaque à l'urgence

par Jean-François Mathieu

Un patient de 60 ans arrive à l'urgence en détresse respiratoire. Il a peine à parler, sa fréquence respiratoire est de 40 par minute, et il est cyanosé. Il a une dyspnée aiguë rapidement progressive et ne ressent aucune douleur thoracique. Parmi les médicaments découverts chez lui par les ambulanciers, on trouve de la metformine, du glyburide, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide.

Vous notez une tachycardie régulière de 116 par minute, une pression artérielle de 185/105 mmHg, des râles crépitants humides aux deux hémipages pulmonaires inférieures et une saturométrie périphérique de 83 %. S'agirait-il d'un œdème pulmonaire aigu cardiogénique ?

L'ŒDÈME PULMONAIRE AIGU par insuffisance ventriculaire gauche décompensée est l'un des tableaux cliniques les plus dramatiques de toutes les manifestations possibles de l'insuffisance cardiaque. De nombreux facteurs sont susceptibles de la déclencher (*tableau I*).

Les caractéristiques cliniques de l'insuffisance cardiaque décompensée

Les patients ayant un œdème pulmonaire aigu cardiogénique, quelle qu'en soit la cause, présentent les signes et symptômes de l'insuffisance ventriculaire gauche. Parmi ceux-ci, notons la dyspnée pouvant aller jusqu'à la détresse respiratoire, des expectorations spumeuses blanches ou rosées (signalant une pression hydrostatique pulmonaire élevée et le passage de sang des capillaires pulmonaires aux alvéoles), la présence de râles pulmonaires humides, avec ou sans bruit de galop à l'auscultation cardiaque. Un bruit de galop de type B₃ (correspondant au remplissage ventriculaire passif) s'entend surtout dans les cas de dysfonction ventriculaire gauche systolique contractile, alors qu'un B₄ (correspondant à la systole auriculaire) s'entend chez des patients ayant un rythme sinusal qui présentent une dysfonction

Le Dr Jean-François Mathieu, omnipraticien, exerce à l'urgence de l'Institut de cardiologie de Montréal et à l'unité des soins intensifs et coronariens du Centre hospitalier de Verdun.

T A B L E A U I

Problèmes médicaux sous-jacents et facteurs déclenchants de l'insuffisance cardiaque^{1,2}

- Infarctus aigu du myocarde (ou ischémie myocardique)
- Tachyarythmie paroxystique (comme la fibrillation auriculaire)
- Crise hypertensive
- Valvulopathie aiguë (dysfonction mitrale associée à un infarctus du myocarde) ou chronique (sténose valvulaire aortique)
- Cardiomyopathie dilatée (pouvant faire suite à une myocardite virale ou à l'alcoolisme chronique)
- Cardiomyopathie hypertrophique
- Anémie chez une personne prédisposée
- Abandon du médicament prescrit (comme les diurétiques et les antihypertenseurs)
- Non-respect de la restriction liquidienne
- Augmentation de la charge en sodium
- Prescription de médicaments qui altèrent la fonction myocardique (comme la prescription de certains anticalciques [vérapamil et diltiazem, par exemple] à des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche systolique avec fraction d'éjection affaïssée)

diastolique (ischémie myocardique, hypertrophie ventriculaire gauche, etc.)³. Les patients sont souvent tachycardiques et hypertendus (hyperadrénergisme secondaire et activation neurohormonale), et peuvent présenter des arythmies comme la fibrillation auriculaire et les extrasystoles ventriculaires (jusqu'à la tachycardie ventriculaire). On peut quelquefois retrouver des antécédents de dyspnée d'effort augmentée, d'orthopnée et de dyspnée paroxystique nocturne. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque droite, on observera une distension des veines jugulaires, un œdème périphérique des membres inférieurs (le plus souvent symétrique) et plus tard, une hépatomégalie ou même de l'ascite¹.

Investigation de base et diagnostic différentiel

Le diagnostic de l'œdème pulmonaire aigu par insuffisance cardiaque décompensée se pose sur la base des données découvertes à l'examen clinique et radiologique¹. La gravité du tableau clinique nous oblige souvent à recourir à un appareil radiologique mobile, avec lequel on ne peut prendre que des clichés pulmonaires antéropostérieurs (AP), ce qui peut nous amener à surestimer la taille de la silhouette cardiaque. Malgré cette contrainte technique, nous pouvons néanmoins avoir une idée de la présence ou de l'absence d'une cardiomégalie importante. En présence d'une importante cardiomégalie, une insuffisance cardiaque par dysfonction ventriculaire gauche systolique contractile apparaît plus probable. Par opposition, un cœur de taille normale nous oriente plutôt vers une dysfonction diastolique comme mécanisme à l'origine de la décompensation.

Il faut évidemment obtenir un électrocardiogramme (ECG). Il nous renseignera d'abord sur le rythme (sinusal ou autre) et la fréquence cardiaque du patient. Il pourra

également indiquer la présence ou l'absence de signes d'infarctus aigu ou ancien, d'ischémie myocardique ou d'hypertrophie ventriculaire gauche. En conséquence, l'ECG peut nous aider à mieux saisir la maladie de base ou le facteur déclenchant de la décompensation cardiaque. Par exemple, la présence de surélévations des segments ST dans des dérivations contiguës correspondant à une même paroi, ou encore d'un bloc de branche gauche *de novo*, évoque un infarctus aigu du myocarde comme cause de la décompensation et nous amènera à considérer une thrombolyse (dans un contexte de douleur associée), ou encore le recours urgent à une angioplastie. D'autre part, la présence d'ondes Q, d'un aspect QS dans les dérivations antéroseptales ou d'une mauvaise progression de l'onde R dans les dérivations précordiales peut évoquer un infarctus ancien, une perte de masse musculaire contractile et une dysfonction ventriculaire gauche systolique secondaire. Par opposition, la présence de critères d'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) peut évoquer une hypertension artérielle (HTA) de longue date (jusque-là non diagnostiquée ou traitée de façon sous-optimale), une sténose valvulaire aortique, ou encore une cardiomyopathie hypertrophique (CMH)^{4,5}. Si l'ECG révèle la présence de critères d'HVG, on peut présumer que le mécanisme de décompensation est une dysfonction diastolique en raison des maladies sous-jacentes associées à ce problème (HTA et CMH, par exemple)⁵.

Il faut prescrire un bilan sanguin de base, ce qui nous aidera dans le traitement du patient et nous permettra d'exclure certains facteurs déclenchants de la défaillance cardiaque ou prédisposant aux arythmies malignes (*tableau II*). L'administration de diurétiques peut provoquer une hypokaliémie et une hypomagnésémie pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT et favoriser l'apparition

Les patients ayant un œdème pulmonaire aigu cardiogénique, quelle qu'en soit la cause, présentent les signes et symptômes de l'insuffisance ventriculaire gauche.

Un bruit de galop de type B₃ s'entend surtout dans les cas de dysfonction ventriculaire gauche systolique contractile, alors qu'un B₄ s'entend chez des patients ayant un rythme sinusal qui présentent une dysfonction diastolique.

L'ECG peut nous aider à mieux saisir la maladie de base ou le facteur déclenchant de la décompensation cardiaque.

T A B L E A U II

Bilan sanguin de base

- Formule sanguine complète (FSC)
- Taux d'urée
- Taux de créatinine
- Na
- K
- Mg
- Troponine
- CPK
- CK-MB
- Gaz artériel
- AST-LDH

d'arythmies ventriculaires malignes comme la torsade de pointes.

Dans le diagnostic différentiel, il faut considérer les autres causes fréquentes de détresse respiratoire comme l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) décompensée, une pneumonie ou une embolie pulmonaire. Évidemment, le cliché pulmonaire devient alors un élément essentiel du bilan pour objectiver la présence ou l'absence d'œdème pulmonaire. Le second volet du diagnostic différentiel consiste à détermi-

ner la cause de l'œdème pulmonaire (cardiogénique ou non cardiogénique). En d'autres termes, l'œdème pulmonaire est-il attribuable à une décompensation cardiaque, ou encore le résultat d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA)¹? C'est alors qu'apparaît toute l'importance des facteurs ayant déclenché les difficultés respiratoires et l'œdème pulmonaire du patient (par exemple, un infarctus du myocarde pour un œdème pulmonaire cardiogénique ou une septicémie pour un SDRA)⁶.

E N C A D R É

Définition et physiopathologie de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque se définit par l'incapacité du cœur à maintenir un débit cardiaque adéquat pour satisfaire aux demandes métaboliques de l'organisme⁷. La baisse du débit cardiaque entraîne une élévation de la pression diastolique du ventricule gauche, qui se répercute en amont par une augmentation de la pression veineuse pulmonaire et une augmentation de la pression capillaire pulmonaire pouvant entraîner l'apparition d'un œdème pulmonaire. La baisse du débit cardiaque peut également entraîner une hypoperfusion périphérique de certains organes vitaux comme le cerveau (confusion, léthargie) et le rein (baisse de la diurèse, insuffisance rénale aiguë prérénale), et ultimement dégénérer en choc cardiogénique⁷.

L'insuffisance cardiaque peut être due à des anomalies de contraction myocardique (dysfonction systolique), à des anomalies de relaxation ventriculaire (dysfonction diastolique), ou encore à une association des deux⁷.

Chez un patient atteint d'insuffisance cardiaque, une variété de mécanismes compensatoires neurohormonaux sont mis en branle afin de tenter de maintenir le débit cardiaque (une rétention hydrosodée [relation entre la précharge et le volume d'éjection], par exemple). L'activation neurohormonale a aussi pour effet d'augmenter la résistance vasculaire périphérique, ce qui tend à élever la pression artérielle. L'augmentation de la postcharge qui en résulte est cependant nocive et tend à abaisser le débit cardiaque. Cette activation neurohormonale est le résultat d'une hyperactivité du système nerveux sympathique avec augmentation des niveaux de catécholamines circulantes, et d'une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone⁷. Les catécholamines vont augmenter la contractilité myocardique et causer une vasoconstriction périphérique. L'angiotensine II produira également une vasoconstriction périphérique, alors que l'aldostérone entraînera une rétention hydrosodée. Bien que tous ces mécanismes dits de compensation aient pour but de réagir à la baisse du débit cardiaque et (ou) à une chute de la pression artérielle, leurs actions à plus long terme tendront à être nocives pour le muscle cardiaque. En outre, il appert que les catécholamines pourraient présenter un potentiel de toxicité sur les cardiomyocytes^{8,9}.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chez un patient ayant une pression artérielle normale ou élevée inclura donc des médicaments pouvant contrer certains des effets néfastes des mécanismes neurohormonaux compensatoires. À titre d'exemples, nous pouvons mentionner les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et la spironolactone (un antagoniste de l'aldostérone), dont l'efficacité a été prouvée par une baisse de la mortalité dans des études faites auprès de patients atteints d'insuffisance cardiaque^{9,10}.

Prise en charge, analyse et traitement du patient souffrant d'insuffisance cardiaque à l'urgence

Le traitement des patients souffrant d'une défaillance cardiaque avec œdème pulmonaire doit inclure une oxygénothérapie, des agents pouvant diminuer la précharge et la postcharge, des diurétiques et, au besoin (particulièrement en présence d'hypotension artérielle ou de choc cardiogénique), un médicament ayant un effet inotrope positif (pouvant augmenter la contractilité du myocarde)¹.

Cependant, il convient de mentionner au moins une exception à cette règle de traitement d'une décompensation cardiaque, qui viendra mettre en relief l'importance de rechercher activement la cause de la défaillance et la nature de la cardiopathie sous-jacente. En effet, un patient qui présente une insuffisance cardiaque due à une sténose valvulaire aortique doit être traité de manière différente. Alors que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les autres vasodilatateurs sont prescrits de façon usuelle dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aux patients ayant une pression artérielle normale ou élevée, ils peuvent provoquer une syncope et même la mort chez une personne ayant une sténose aortique hémodynamiquement significative, et sont par conséquent relativement contre-indiqués¹¹. Le diagnostic définitif de la sténose aortique se fait par échographie cardiaque et cathétérisme cardiaque, mais elle peut être soupçonnée d'emblée à l'examen clinique. En outre, la présence simultanée d'un souffle systolique typique au foyer aortique (irradiant au cou), d'une diminution ou d'une abolition du B₂A, et de critères d'HVG à l'ECG nous orientent vers ce diagnostic¹¹. Une oxygénothérapie adéquate et l'administration d'un diurétique pourraient constituer le traite-

ment initial de ces patients¹¹.

Revenons à notre patient du début. Nous allons rappeler et retenir les éléments suivants : homme de 60 ans souffrant d'HTA et de diabète sucré, qui présente une dyspnée importante, une tachypnée, de la cyanose, une désaturation en oxygène, une tachycardie régulière, une pression artérielle élevée et des râles crépitants d'allure humide à l'auscultation pulmonaire. Il n'accuse aucune douleur thoracique.

Nous allons maintenant ajouter quelques informations complémentaires importantes à cette description préliminaire. Il ne fait pas de fièvre. L'auscultation cardiaque révèle un B₂ préservé et normal, l'absence de B₃ et l'absence de souffle cardiaque pathologique. Par contre, vous notez un B₄, et l'ECG enregistre une tachycardie sinusale en plus de la présence de critères évocateurs d'HVG. Ce patient n'a par ailleurs jamais eu de défaillance cardiaque. Vous demandez un cliché pulmonaire, qui révèle les éléments suivants : absence de cardiomégalie significative, présence de flous hilaires bilatéraux, de céphalisation de la vascularisation et de nombreuses lignes de Kerley, le tout pouvant évoquer un début d'œdème pulmonaire. La formule sanguine révèle un taux d'hémoglobine normal à 140 g/L, et les épreuves biochimiques de base ne montrent pas d'anomalie, sauf pour une légère hypokaliémie à 3,2 mmol/L, probablement attribuable au médicament diurétique et antihypertenseur (hydrochlorothiazide). La gazométrie artérielle confirme la présence d'une hypoxémie, que le résultat anormalement bas de la saturométrie nous avait déjà laissé soupçonner.

L'analyse initiale que vous faites de l'état de ce patient est la suivante :

1. Œdème pulmonaire aigu, probablement cardiogénique.
2. Insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxémie, due à

Il faut considérer les autres causes fréquentes de détresse respiratoire comme l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique décompensée, une pneumonie ou une embolie pulmonaire. Le cliché pulmonaire devient alors un élément essentiel du bilan pour objectiver la présence ou l'absence d'œdème pulmonaire.

Un patient qui présente une insuffisance cardiaque due à une sténose valvulaire aortique doit être traité de manière différente. Alors que les IECA et les autres vasodilatateurs sont prescrits de façon usuelle dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ils sont relativement contre-indiqués pour les patients ayant une sténose aortique.

l'œdème pulmonaire.

3. Possibilité de maladie cardiaque athéroscléreuse (MCAS) sous-jacente, en raison de la présence de plusieurs facteurs de risque : homme de 60 ans, diabète sucré, HTA et présence de critères d'HVG à l'ECG.

4. Possibilité de cardiopathie mixte, ischémique et hypertensive (HTA et HVG).

5. Insuffisance cardiaque *de novo*, probablement décompensée par une dysfonction diastolique prédominante (premier épisode du genre signalé, aucun indice d'infarctus ancien du myocarde, HTA avec critères d'HVG à l'ECG, présence d'un B₄ à l'auscultation cardiaque, absence de cardiomégalie au cliché pulmonaire et possibilité de MCAS sous-jacente avec ischémie myocardique secondaire)¹².

Une échographie cardiaque serait fort utile pour vérifier la fonction ventriculaire gauche systolique contractile globale et segmentaire, estimer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), déterminer la présence ou l'absence d'HVG ; elle pourrait également montrer des indices de dysfonction diastolique.

La présence d'une dysfonction segmentaire nous porterait à croire qu'il y a une cardiopathie ischémique sous-jacente et pourrait indiquer, en l'absence d'antécédents de douleur thoracique prolongée et d'hospitalisation en cardiologie, un infarctus ancien du myocarde silencieux. Il faudra donc passer en revue le dossier antérieur du patient à la recherche d'examen d'investigation paraclinique antérieurs, avec échographie cardiaque et ventriculographie radio-isotopique immédiatement après la stabilisation initiale de l'état du patient.

À la suite de votre analyse, vous considérez le traitement suivant pour l'insuffisance cardiaque :

- Une oxygénothérapie au masque doit être administrée pour rétablir et maintenir une saturation en oxygène de 95 %¹. On pourrait être moins exigeant et viser un coefficient de saturation de 92 % pour un patient atteint de MPOC avec rétention de CO₂ en raison du risque de narcose associé. Il faut considérer une intubation endotrachéale si le patient est stuporeux, inconscient ou visiblement fatigué¹.

- De la nitroglycérine par voie sublinguale (0,4 mg, jusqu'à trois doses) peut être administrée au patient ayant une pression artérielle normale ou élevée, et au patient présentant de l'angine, des signes d'ischémie myocardique à l'ECG, ou un infarctus aigu du myocarde. L'administration de nitroglycérine par voie sublinguale pourra être sui-

vie par la mise en place d'une perfusion intraveineuse de nitroglycérine (50 mg dans 250 mL de soluté, à débiter à une dose de 6 mL/h, à ajuster à la hausse de 3 mL/h toutes les 15 minutes jusqu'à ce que la douleur soit soulagée ou que l'hypertension artérielle soit contrôlée). Il faut arrêter la perfusion de nitroglycérine si la pression artérielle chute sous la barre des 100 mmHg de tension systolique.

- Un diurétique sera ensuite administré par voie intraveineuse. Le choix se porte vers le furosémide, à une posologie initiale de 20 mg, pour un patient qui ne prenait pas déjà ce médicament et qui présente une fonction rénale normale. Administré en traitement bref par voie intraveineuse, le furosémide diminue la précharge en causant une vasodilatation veineuse, en plus de sa puissante action diurétique. Si le patient souffre d'insuffisance rénale, la dose devra être ajustée à la hausse. Elle peut être doublée en l'absence d'amélioration clinique et en l'absence d'une réponse diurétique adéquate. Enfin, pour le patient qui à l'autre extrême souffre d'insuffisance rénale au stade urémique, une orientation rapide en néphrologie peut être nécessaire pour une hémodialyse d'urgence⁷. Il convient de mentionner les éléments suivants quant à l'emploi des diurétiques :

1. Il faut viser la dose minimale pour rétablir puis maintenir un état de compensation cardiaque.

2. Il faut se rappeler qu'au-delà de la diurèse en volume absolu, on doit s'attarder à évaluer l'amélioration clinique globale du patient.

3. Chez plusieurs patients (comme ceux qui ont une dysfonction diastolique), le maintien d'un remplissage ventriculaire adéquat dépend de leur précharge, de telle sorte qu'une hypotension artérielle peut survenir avec un traitement diurétique trop énergique⁹.

4. Certains patients (comme ceux qui présentent un premier infarctus aigu du myocarde) sont euvolémiques au moment où ils subissent l'infarctus, et risquent de devenir hypovolémiques avec une administration trop généreuse de diurétiques.

- La morphine par voie intraveineuse peut être utilisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque décompensée. Il faut cependant demeurer vigilant, car ce médicament peut entraîner une dépression respiratoire avec rétention de gaz carbonique (CO₂) secondaire. Les actions thérapeutiques de la morphine dérivent de ses effets veinodilatateur et vasodilatateur périphérique, qui impliquent probablement plusieurs mécanismes, dont la libération d'histamine, l'activation directe de récepteurs opiacés, et

l'inhibition de la libération des catécholamines^{13,14}. La veinodilatation diminue la précharge, tandis que la vasodilatation périphérique entraîne une baisse de la postcharge, soulageant du même coup le travail cardiaque. Enfin, l'effet analgésique de la morphine est très utile dans les cas de douleur thoracique associée à un infarctus aigu du myocarde.

● Chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche systolique contractile (en l'absence de bradyarythmie ou de bloc auriculoventriculaire) ou une fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide (sauf en présence de cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou du syndrome de Wolff-Parkinson-White), une digitalisation peut être envisagée (effet inotrope positif dans le premier cas, et effet bloquant sur le nœud auriculoventriculaire dans le second cas)¹⁵. La digitale peut aggraver l'obstruction de la chambre de chasse chez les patients ayant une cardiomyopathie hypertrophique obstructive¹⁶. La digitale peut aussi stimuler la conduction de l'influx par la voie accessoire chez les patients atteints du syndrome de Wolff-Parkinson-White en fibrillation auriculaire¹⁶. La digitale est pratiquement inutile pour le patient ayant un rythme sinusal qui souffre d'une dysfonction diastolique et dont la fonction ventriculaire gauche systolique contractile est normale.

● Les IECA sont très utiles pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque, particulièrement lorsque celle-ci est associée aux problèmes suivants : dysfonction ventriculaire gauche systolique contractile, infarctus du myocarde, régurgitation mitrale et hypertension artérielle. Le traitement aux IECA peut être commencé par voie orale ou par voie intraveineuse (de 0,6 à 1,25 mg d'énalaprilate i.v. toutes les six heures). Ils sont évidemment contre-indiqués en présence d'hypotension artérielle et de sténose valvulaire aortique.

● Pour les patients en défaillance cardiaque ayant une hypotension artérielle ou un choc cardiogénique, on pourra

S U M M A R Y

ER diagnosis and treatment of heart failure. The patient that comes to the emergency room in heart failure presents a challenge to the medical staff. In fact, he can rapidly develop a state of acute respiratory failure that could necessitate an endotracheal intubation with assisted ventilation. The initial treatment of this patient will thus consist of re-establishing a normal oxygenation. Then, the heart failure patient with normal or elevated blood pressure will require agents that can decrease the preload (e.g. nitrates, morphine, and furosemide) and the afterload (ACE inhibitors or other peripheral vasodilators). One major exception to this rule is the patient with a significant aortic stenosis, where vasodilators are relatively contraindicated.

The patient presenting systemic arterial hypotension or cardiogenic shock will often need positive inotropic medication (e.g. dobutamine, dopamine). The presence of arrhythmias should be recognized, and treated accordingly, particularly when they contribute to the hemodynamic deterioration of the patient. The active search for the precipitating factor or the underlying pathology that can explain the actual decompensation is essential, as it can directly influence the treatment given to the patient (e.g. acute myocardial infarction, aortic stenosis).

When the patient is finally stabilized, an appropriate investigation will be needed to try to understand the eventual underlying heart disease, to offer the optimal treatment, decrease the risk of recurrence and the overall risk of mortality.

Key words: heart failure, systolic dysfunction, diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy, aortic stenosis.

commencer à administrer de la dopamine par voie intraveineuse, associée ou non à de la dobutamine i.v., en visant une pression artérielle systolique minimale de 95 à 100 mmHg^{1,2}. ☞

Date de réception : 11 février 2002.

Date d'acceptation : 5 juin 2002.

Mots clés : insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche systolique, dysfonction ventriculaire gauche diastolique, hypertrophie ventriculaire gauche, sténose aortique.

Chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche systolique contractile ou une fibrillation auriculaire à réponse ventriculaire rapide, une digitalisation peut être envisagée.

Les IECA sont très utiles pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque, particulièrement lorsque celle-ci est associée aux problèmes suivants : dysfonction ventriculaire gauche systolique contractile, infarctus du myocarde, régurgitation mitrale et hypertension artérielle.

Bibliographie

- Cline DM. Heart failure and pulmonary edema. Dans : *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide and Companion Handbook*. 5^e éd. New York : McGraw-Hill, 2000 ; chap. 23 : 158-60.
- Khan MG. Acute pulmonary edema. Dans : *On Call (Cardiology)*. 2^e éd. Philadelphie : WB Saunders, 2001 ; chap. 17 : 253-5.
- Braunwald E. The clinical examination. Dans : *Primary Cardiology*. 1^{re} éd. Philadelphie : WB Saunders, 1998 ; chap. 3 : 27-43.
- Rahimtoola SH. Aortic valve disease. Dans : *Hurst's The Heart*. 9^e éd. New York : McGraw-Hill, 1998 ; chap. 63 : 1759-87.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Dans : *Hurst's The Heart*. 9^e éd. New York : McGraw-Hill, 1998 ; chap. 74 : 2057-74.
- Marino PL. Acute respiratory distress syndrome. Dans : *The ICU Book*. 2^e éd. Baltimore : Williams & Wilkins, 1998 ; chap. 23 : 371-87.
- Ewald GA, Rogers JG. Heart failure, cardiomyopathy, and valvular heart disease. Dans : *The Washington Manual of Medical Therapeutics*. 30^e éd. Philadelphie : Lippincott, Williams & Wilkins, 2001 ; chap. 6 : 131-52.
- Schlant RC, Sonnenblick EH, Katz AM. Pathophysiology of Heart Failure. Dans : *Hurst's The Heart*. 9^e éd. New York : McGraw-Hill, 1998 ; chap. 21 : 687-726.
- LeJemtel TH, Sonnenblick EH, Frishman WH. Diagnosis and management of heart failure. Dans : *Hurst's The Heart*. 9^e éd. New York : McGraw-Hill, 1998 ; chap. 23 : 745-81.
- Bristow MR, Port JD, Kelly RA. Treatment of heart failure: pharmacological methods. Dans : *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6^e éd. Philadelphie : WB Saunders, 2001 ; chap. 18 : 562-99.
- Carabello BA. Valvular heart disease. Dans : *Primary Cardiology*. 1^{re} éd. Philadelphie : WB Saunders, 1998 ; chap. 25 : 370-89.
- Mathieu JF. L'insuffisance cardiaque par dysfonction diastolique. *MedActuel* septembre 2001 ; 1 (3) : 11-9.
- Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. Dans : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9^e éd. New York : McGraw-Hill, 1996 ; chap. 23 : 521-55.
- Simon EJ, Hiller JM. Opioid peptides and opioid receptors. Dans : *Basic Neurochemistry*. 4^e éd. New York : Raven Press, 1989 ; chap. 13 : 271-85.
- Sunahara FA. Digitalis glycosides. Dans : *Principles of Medical Pharmacology*. 4^e éd. University of Toronto, 1985 ; chap. 34 : 399-410.
- Monographie de Lanoxin. Dans : *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS)*. 36^e éd. Toronto : APC, 2001 : 920-3.

Clindoxyl[®] Gel

Clindamycine à 7 % et peroxyde de benzoyle à 5 %

TRAITEMENT TOPIQUE DE L'ACNÉ

CLINDOXYL GEL (phosphate de clindamycine et peroxyde de benzoyle) **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** Phosphate de clindamycine Bien que le phosphate de clindamycine soit actif *in vivo*, l'hydrolyse rapide en vivo transforme ce composé en clindamycine possédant une activité antibiotique clindamycine. Tout comme les autres macrolides, la clindamycine inhibe la synthèse protéique des bactéries en se liant à la sous-unité 50S des ribosomes. La clindamycine a été utilisée en association avec le Propionibacterium acnes. Une résistance croisée peut se développer envers les macrolides, tels que la clindamycine, spécialement lorsqu'ils sont utilisés seuls, et une résistance croisée entre les macrolides a été démontrée. À la suite de multiples applications topiques de phosphate de clindamycine à une concentration équivalente à 10 mg par ml, dans une solution d'éthyl alcoolique et d'eau, les niveaux de clindamycine présents dans le sérum ont été très faibles (0-3 ng/ml) et moins de 0,2 % de la dose est retrouvée dans l'urine, sous forme de clindamycine. **Peroxyde de benzoyle** L'efficacité du peroxyde de benzoyle dans le traitement de l'acné vulgaris est principalement attribuée à son activité anti-bactérienne, spécialement envers le Propionibacterium acnes, qui est l'organisme prédominant dans les follicules sébacés et les comédons. On suppose que l'activité anti-bactérienne de ce composé est due à la production de radicaux d'oxygène libres capables d'oxyder les protéines des bactéries. On croit que cette action, combinée à un léger effet kératolytique est responsable de son efficacité dans le traitement de l'acné. On n'a pas rapporté de résistance du P.acnes avec le peroxyde de benzoyle. Chez les patients traités contre l'acné par la voie topique avec le peroxyde de benzoyle, la desquamation de l'épiderme est observée habituellement avec la réduction du P.acnes et des acnés graisseuses. On a démontré que le peroxyde de benzoyle est absorbé par la peau où il est métabolisé en acide benzoyloxy et ensuite excréter dans l'urine sous forme de benzoyloxy. **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE** CLINDOXYL GEL (phosphate de clindamycine et peroxyde de benzoyle) est indiqué pour le traitement topique de l'acné vulgaris modérée caractérisée par la présence de comédons, de pustules et de pustules. CLINDOXYL GEL n'est pas indiqué pour le traitement de l'acné kystique. **CONTRE-INDICATIONS** CLINDOXYL GEL (phosphate de clindamycine et peroxyde de benzoyle) est contre-indiqué chez les individus ayant des antécédents d'hypersensibilité envers les préparations contenant de la clindamycine, de la clindamycine, du peroxyde de benzoyle ou tout autre des ingrédients de cette préparation, un antécédent d'urticaire régionale ou de cette urticaire ou un antécédent de cette urticaire associée à une anamnèse. **MISE EN GARDE POUR L'USAGE EXTERNE SEULEMENT PAS POUR L'USAGE OPHTHALMIQUE** Éviter tout contact avec les yeux et les membranes muqueuses. Dans l'éventualité d'un contact accidentel avec une surface sensible (yeux, peau soignée, membranes muqueuses), laver abondamment avec de l'eau du robinet. La clindamycine en administration orale ou parentérale a été associée à des crises graves qui peuvent provoquer le mort du patient. L'utilisation d'une formule topique de clindamycine atténue l'absorption de l'antibiotique par la surface cutanée. Une diarrhée, une dermatite séborrhéique et une urticaire (incluant la colle pseudo-membraneuse) ont été rapportées suivant l'utilisation de la clindamycine sous forme topique et systémique. Les études rapportent qu'une ou des formes pustuleuses par l'acné sévère ont été causées par le phosphate de clindamycine et le peroxyde de benzoyle associées à l'antibiotique. La colle est habituellement caractérisée par une dermatite grave et persistante et des crampes abdominales sévères et peut être accompagnée par le passage de sang et de mucus. Un examen endoscopique peut déceler la colle pseudo-membraneuse. La culture des selles pour déceler le Clostridium difficile et un test de selles pour trouver le toxiogène C. difficile peuvent être utiles dans un diagnostic. **Lorsqu'une diarrhée importante se présente, ce doit interrompre le médicament. On doit considérer effectuer l'endoscopie du gros intestin pour établir un diagnostic définitif dans les cas de diarrhée sévère.** On a observé des cas de diarrhée, de colle et de colle pseudo-membraneuse qui se présentent plusieurs semaines suivant la cessation d'un traitement avec la clindamycine par la voie orale ou parentérale. **PRÉCAUTIONS GÉNÉRALES** L'utilisation concomitante d'autres médicaments anti-acnéiques n'est pas recommandée à cause d'une irritation cutanée possible qui peut se produire, spécialement avec les agents desquamants et abrasifs. Si une irritation sévère se développe, on doit cesser l'application et entreprendre les mesures appropriées. **Usage durant la grossesse** Les études sur la reproduction animale n'ont pas été effectuées avec le peroxyde de benzoyle. Les études sur la reproduction animale ont été effectuées chez les rats et les souris en utilisant des posologies sous-catégorielles et orales de clindamycine à des doses variant de 100 à 800 mg/kg/jour. Elles n'ont révélé aucune évidence d'entraîne à la fertilité ou de dommages au fœtus causés par la clindamycine. Les études sur la reproduction animale n'ont pas été effectuées avec CLINDOXYL GEL (phosphate de clindamycine et peroxyde de benzoyle). On se sait pas si le CLINDOXYL GEL peut causer un dommage au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. On ne doit pas utiliser le CLINDOXYL GEL chez une femme enceinte à moins que les bénéfices attendus surpassent les risques possibles pour le fœtus. **Usage durant l'allaitement** On ne sait pas si le peroxyde de benzoyle ou la clindamycine sont excrétés dans le lait

humain à la suite d'une application de CLINDOXYL GEL. Cependant, on a rapporté que la clindamycine se retrouvait dans le lait maternel suivant l'administration orale ou parentérale. À cause des réactions indésirables potentielles importantes chez les enfants allaités, on doit prendre la décision de cesser l'allaitement ou de cesser la médication en tenant compte des bénéfices pour le mère et des risques pour l'enfant. **Usage pédiatrique** La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. **Infections médicamenteuses** La clindamycine a démontré des propriétés de blocage neuromusculaire qui peuvent augmenter l'action d'autres agents bloqueurs neuromusculaires. Par conséquent, on doit user de prudence chez les patients qui reçoivent de tels agents. Le peroxyde de benzoyle inactive la bêtaïne lorsqu'ils sont employés en même temps. **REACTIONS INDÉSIRABLES** Durant des études contrôlées au total de 172 patients ont reçu CLINDOXYL GEL (phosphate de clindamycine et peroxyde de benzoyle), les réactions indésirables qui ont été rapportées en relation avec le CLINDOXYL GEL comprennent principalement des réactions sur le site de l'application tel que desquamation (8,3 %), sécheresse (7,8 %), sensation de brûlure (2,3 %) et démangeaison (1,7 %). Une pruritose légère et une aggravation de l'acné ont été notées respectivement chez un patient. L'administration orale et parentérale de la clindamycine a été associée à une colle sévère qui peut être toxique. Des épisodes de diarrhée, de dermatite séborrhéique et de colle (incluant rarement une colle pseudo-membraneuse) ont été rapportés rarement comme réactions secondaires indésirables chez les patients traités avec la clindamycine topique. (voir MISE EN GARDE). Une douleur abdominale et des troubles gastro-intestinaux ainsi qu'une folliculite à granulocytes ont aussi été rapportées en association avec l'utilisation de formules topiques de clindamycine (voir PRÉCAUTIONS). **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE** Symptômes La clindamycine en application topique peut être absorbée en quantité suffisante pour produire des effets systémiques. (voir MISE EN GARDE). Si la médication est appliquée de façon excessive un syndrome important et une desquamation peuvent se présenter. Il n'y a pas de rapport de surdosage par ingestion de CLINDOXYL GEL (phosphate de clindamycine et peroxyde de benzoyle) chez l'humain. **Traitement** Dans le cas d'une ingestion orale, il n'existe pas d'antidote spécifique connu. Un simple lavage gastrique doit être effectué. Le traitement doit être symptomatique. **PSYCHOLOGIE ET ADMINISTRATION** CLINDOXYL GEL (phosphate de clindamycine et peroxyde de benzoyle) doit être appliqué sur les régions affectées une fois par jour au coucher, après que la peau a été bien lavée, soignée à l'eau tiède et séchée en tapotant du papier. **INFORMATION PHARMACÉUTIQUE** Substance active (phosphate de clindamycine) Nomenclature chimique : L-(7R)-6-D-galacto-octapyransidol, méthyl 7-thio-6-E, 7, 8-méthoxy-6-[1-méthyl-4-propyl(2-pyrindyl)oxyméthyl]-amino-2-thio-2-dihydroxyphosphate, 2S-ions. Structure : Cc1ccc(cc1)O[C@@H]2[C@@H](COP(=O)(O)SC3=CNC(=C)C=C3)[C@H](O)C[C@H]2O Formule moléculaire : C₂₄H₄₂N₂O₁₀P₂S₂ Poids moléculaire : 594. Description : Le phosphate de clindamycine est l'ester hydrosoluble d'un antibiotique semi-synthétique produit par la 7-thio-chloro-substitution du groupe hydroxyle 7 (R) d'un antibiotique appartenant à la clindamycine. Il se présente comme une poudre hygroscopique cristalline blanche ou écaille. Il est très soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool anhydre et très peu soluble dans l'acétone. Il est pratiquement insoluble et possède un point amer. **Peroxyde de benzoyle** Nom chimique - Peroxyde de benzoyle : Formule moléculaire : C₁₄H₁₀O₂ Poids moléculaire : 242.2 Description - Le peroxyde de benzoyle est une poudre amorphe ou granuleuse. Elle séché rapidement lorsqu'elle est exposée à l'air. Le peroxyde de benzoyle est peu soluble dans l'eau et l'alcool ; il est soluble dans le benzène, le chloroforme et l'éther. **Composition** Chaque gramme de Gel CLINDOXYL, renferme du phosphate de clindamycine équivalent à 1 % (10 mg) de clindamycine en association avec 5 % (50 mg) de peroxyde de benzoyle dans une base qui contient cartagine 840, diméthicone, dioctyl butyl sulfosuccinate, tétrahydroxybutadiène, glycérine, silice hydratée, méthylparabène, polysorbate, eau purifiée et hydroxyde de sodium. **Stabilité et recommandations de conservation** Avant d'être livrés sur ordonnance du médecin, le Gel CLINDOXYL doit être conservé dans un environnement frais, de préférence au réfrigérateur entre 2° et 8° C. Ne pas congeler. Au pharmacien : Livrer avec une date de péremption de 60 jours et spatule - conserver dans un endroit à température contrôlée entre 15° et 30° C. - Garder le tube bien fermé. Tenir loin de la portée des enfants. **DISPONIBILITÉ** Le Gel CLINDOXYL (phosphate de clindamycine et peroxyde de benzoyle) est disponible en tube de format de 30 g. **MONOGRAPHIE DU PRODUIT DISPONIBLE SUR DEMANDE.**

©Marque déposée
Brevet en instance
STIEFFEL CANADA INC.
Montreal (Québec) H4R 1E1

SCID/11 05/COX/554/F/F
Control No: 054653

