

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **PROGLYCEM<sup>®</sup>**

Capsules de diazoxide, norme de Merck

Hyperglycémiant

Merck Canada Inc.  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland, QC H9H 4M7  
Canada  
[www.merck.ca](http://www.merck.ca)

Date de révision :  
Le 30 avril 2015

Numéro de la demande : 176174

<sup>®</sup> Marque déposée de Schering-Plough Canada Inc., utilisée sous licence.  
© 2011, 2015 Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.** Tous droits réservés.

**NOM DU MÉDICAMENT**PROGLYCEM<sup>®</sup>

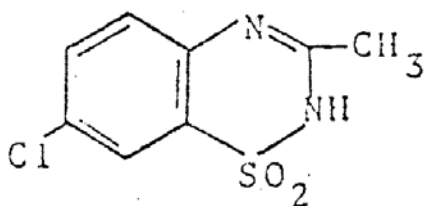
Capsules de diazoxide, norme de Merck

**CLASSE THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE**

Hyperglycémiant

**DESCRIPTION**

PROGLYCEM<sup>®</sup> (diazoxide) est un dérivé de la benzothiadiazine. Les capsules PROGLYCEM<sup>®</sup> sont dosées à 100 mg de diazoxide Ph. Eur.

**FORMULE DÉVELOPPÉE ET CONSTITUTION CHIMIQUE**

Dénomination chimique : chloro-7 méthyl-3 benzothiadiazine-1,2,4, 2 dioxyde-1,1

Formule empirique : C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Masse moléculaire : 230,67

Point de fusion : 327 °C à 329 °C

## **ACTION**

Le diazoxide administré par voie orale provoque une élévation rapide de la glycémie en fonction de la dose administrée. Il exerce principalement son action par inhibition de la libération pancréatique d'insuline et aussi par un effet extrapancréatique<sup>19,28,35</sup>.

L'effet hyperglycémiant commence en l'espace d'une heure et ne dure généralement pas plus de huit heures, en présence d'une fonction rénale normale.

PROGLYCEM<sup>®</sup> diminue l'excrétion de sodium et d'eau, ce qui occasionne une rétention hydrique pouvant avoir une importance clinique<sup>1</sup>.

Les autres actions pharmacologiques de PROGLYCEM<sup>®</sup> comprennent la possibilité d'une légère variation de la tension artérielle; une accélération du pouls; une élévation des taux sériques d'acide urique par suite d'excrétion réduite; une élévation des taux sériques d'acides gras libres; une diminution de l'excrétion de chlorure; une diminution de la clairance d'acide para-aminohippurique (PAH) sans effet appréciable sur le taux de filtration glomérulaire. L'administration concomitante de diurétiques dérivés du benzothiazide peut accentuer les effets hyperglycémiant et hyperuricémique de PROGLYCEM<sup>®</sup>. En présence d'hypokaliémie, les effets hyperglycémiant se trouvent aussi renforcés. L'hyperglycémie provoquée par PROGLYCEM<sup>®</sup> est inversée par l'administration d'insuline ou de tolbutamide<sup>8,9,15,16,21</sup>.

Les agents de blocage alpha-adrénergiques ont un effet antagoniste sur l'inhibition de la libération d'insuline provoquée par PROGLYCEM<sup>®</sup>. Ce médicament se lie dans une grande proportion (plus de 90 %) aux protéines plasmatiques et il est éliminé par les reins. Sa demi-vie plasmatique après administration intraveineuse est de  $28 \pm 8,3$  heures. Des données restreintes sur l'administration par voie orale ont indiqué une demi-vie de 24 et de 36 heures chez deux adultes. Chez quatre enfants âgés de quatre mois à six ans, la demi-vie plasmatique varia de 9,5 à 24 heures à la suite d'une administration orale de longue durée. La demi-vie peut être prolongée à la suite d'un surdosage et chez des malades avec altération de la fonction rénale<sup>19,35,41,46</sup>.

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

PROGLYCEM<sup>®</sup> (diazoxide oral) est utile dans le traitement de l'hypoglycémie par suite d'hyperinsulinisme associé aux états suivants<sup>10,17,22,29,31,32,38,39,51,52</sup> :

- Adultes : Adénome ou carcinome inopérable des îlots de Langerhans ou tumeur maligne extrapancréatique.
- Nourrissons et enfants : Hypersensibilité à la leucine<sup>27,29,33,34</sup>, hyperplasie des îlots de Langerhans, nésioblastome, tumeur maligne extrapancréatique, adénome des îlots de Langerhans ou adénomatosité. On peut employer PROGLYCEM<sup>®</sup> comme mesure temporaire préopératoire et en traitement postopératoire si l'hypoglycémie persiste.

PROGLYCEM<sup>®</sup> ne doit être employé qu'après l'établissement d'un diagnostic catégorique d'hypoglycémie causée par l'un des états ci-dessus. Lorsqu'un autre traitement médical ou chirurgical particulier a été essayé sans succès ou est jugé impraticable, on pourra alors envisager le traitement avec PROGLYCEM<sup>®18</sup>.

### **CONTRE-INDICATIONS**

L'emploi de PROGLYCEM<sup>®</sup> pour l'hypoglycémie fonctionnelle est contre-indiqué. Ce médicament ne doit pas être employé chez les personnes hypersensibles au diazoxide ou à d'autres thiazides.

### **MISES EN GARDE**

#### Emploi pendant la grossesse :

PROGLYCEM<sup>®</sup> ne doit pas être employé chez les femmes fertiles, sauf si leur vie est en danger. Le diazoxide peut passer dans le lait maternel des nourrices. Des études sur la reproduction chez des rats, utilisant la préparation orale, ont révélé une augmentation de résorptions fœtales et de retards de parturition, ainsi que des anomalies squelettiques des fœtus. Des effets tératogènes sur le cœur et le squelette ont également été constatés chez des lapins après administration intraveineuse. Il a également été démontré que le médicament traversait la barrière placentaire chez les animaux et causait une dégénérescence des cellules bêta du pancréas chez le fœtus (voir TOXICOLOGIE)<sup>44,45</sup>. Étant donné qu'on ne dispose pas de données suffisantes quant aux effets du médicament sur le fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes, son innocuité pendant la grossesse n'est pas établie.

Si l'on doit envisager l'emploi de PROGLYCEM<sup>®</sup> chez des femmes enceintes, on doit s'en tenir aux indications pour adultes précisées ci-dessus (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE); en pesant les avantages thérapeutiques éventuels pour la mère contre les risques nocifs pour le fœtus.

La propriété antidiurétique du diazoxide peut occasionner une rétention hydrique d'importance clinique<sup>1,2,3</sup>, pouvant déclencher une insuffisance cardiaque congestive chez les malades dont les mécanismes compensateurs sont altérés. La rétention hydrique répondra aux mesures thérapeutiques classiques à l'aide de diurétiques.

Il est à noter que l'administration concomitante de thiazides peut potentialiser les actions hyperglycémiantes et hyperuricémiques du diazoxide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et TOXICOLOGIE).

Des cas d'acidocétose et de coma hyperosmolaire sans acidocétose ont été signalés chez des malades traités aux doses recommandées de PROGLYCEM<sup>®</sup>, généralement au cours d'une maladie intercurrente<sup>50</sup>. Il est essentiel de reconnaître et de traiter rapidement cet état (voir SURDOSAGE) et une surveillance prolongée s'impose après un épisode aigu, étant donné la longue demi-vie du médicament qui est d'environ 30 heures. On peut réduire la fréquence de ces accidents thérapeutiques sérieux en prenant soin d'instruire le malade sur la nécessité de surveiller la présence de sucre et de corps cétoniques dans les urines et de signaler rapidement au médecin toute observation d'anomalie et tout symptôme inhabituel.

En présence d'hypokaliémie, les effets hyperglycémiantes du diazoxide se trouvent renforcés.

Des cataractes transitoires sont survenues en association avec le coma hyperosmolaire chez un nourrisson; elles sont disparues après correction de l'hyperosmolarité. Des cataractes ont été observées chez plusieurs animaux recevant des doses quotidiennes de diazoxide par voie intraveineuse ou orale.

### **PRÉCAUTIONS**

Le traitement avec PROGLYCEM<sup>®</sup> doit être institué sous étroite observation clinique, avec surveillance minutieuse de la glycémie et de la réaction clinique du malade jusqu'à ce que son état soit stabilisé, ce qui nécessite généralement plusieurs jours. Si le médicament reste sans effet en deux ou trois semaines, il faut en cesser l'administration.

Un traitement prolongé exige un contrôle régulier des urines à la recherche de sucre et de corps cétoniques, en particulier dans les états de stress, en signalant rapidement au médecin toute anomalie constatée. En outre, la glycémie doit faire l'objet de dosage périodique par le médecin pour déterminer la nécessité d'ajustement posologique.

On a observé des cas de tachycardie, de palpitations, d'uricémie (particulièrement chez les personnes hyperuricémiques ou ayant des antécédents de goutte), de thrombocytopenie avec et sans purpura et de neutropénie. Il faut surveiller l'apparition de ces affections chez les patients à risque et les analyses sanguines périodiques visant à détecter les anomalies hématologiques doivent être envisagées (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

La demi-vie plasmatique du diazoxide étant prolongée chez les insuffisants rénaux, une diminution de la posologie est à considérer. De tels malades doivent aussi faire l'objet de dosages des électrolytes dans le sérum.

PROGLYCEM<sup>®</sup> peut accentuer l'effet hypotenseur d'autres médicaments, ce qui doit être gardé présent à l'esprit en cas d'administration concomitante d'autres antihypertenseurs.

En raison de sa fixation aux protéines, l'administration de PROGLYCEM<sup>®</sup> avec la coumarine ou ses dérivés peut nécessiter une diminution de la posologie de l'anticoagulant, bien qu'on n'ait signalé aucune manifestation d'effet anticoagulant excessif (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il est aussi possible que PROGLYCEM<sup>®</sup> puisse déplacer la bilirubine de l'albumine et il faut en tenir compte dans le traitement de nouveau-nés présentant une élévation de la bilirubinémie.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

#### Effets fréquents et graves :

La rétention hydrosodique est très fréquente chez les jeunes nourrissons et chez les adultes, et elle peut déclencher une insuffisance cardiaque congestive chez les malades dont les mécanismes compensateurs sont altérés. On peut généralement remédier à cette rétention par l'administration de diurétiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Effets peu fréquents mais graves :

L'acidocétose diabétique et le coma hyperosmolaire sans acidocétose peuvent survenir très rapidement. Le traitement classique à l'aide d'insuline et le rétablissement de l'équilibre hydro-électrolytique sont généralement efficaces s'ils sont entrepris promptement. Une surveillance prolongée s'impose, compte tenu de la longue demi-vie de PROGLYCEM® (voir SURDOSAGE). Des cas d'hypertension pulmonaire ont été signalés chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants; dans la plupart de ces cas, l'hypertension pulmonaire s'est améliorée en interrompant le traitement avec le diazoxide.

Autres effets indésirables fréquents :

Un hirsutisme de type lanugo se présentant surtout sur le front, le dos et les membres, est observable le plus fréquemment chez l'enfant et la femme. Il disparaît après l'arrêt du médicament.

Une hyperglycémie ou une glycosurie peuvent nécessiter une diminution de la posologie pour éviter le développement d'une acidocétose ou d'un coma hyperosmolaire.

L'intolérance gastro-intestinale peut occasionner une anorexie, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, un iléus, de la diarrhée et une perte passagère du goût. La tachycardie, les palpitations, l'élévation de l'uricémie sont des effets courants.

Une thrombopénie avec ou sans purpura peut exiger l'arrêt du médicament (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). La neutropénie est transitoire, elle n'est pas associée à une vulnérabilité accrue à l'infection et n'exige ordinairement pas l'arrêt du médicament. Des éruptions cutanées, des céphalées, des sensations de faiblesse et de malaise peuvent aussi survenir.

Autres effets indésirables ayant été observés :Système cardiovasculaire et appareil respiratoire

Une hypotension se présente parfois, pouvant être accentuée par l'administration concomitante de diurétiques dérivés des thiazides. Quelques cas d'hypertension transitoire, sans explication apparente, ont été signalés. Une douleur à la poitrine a été signalée en de rares cas.

Fonction hématologique

Éosinophilie; baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite; saignement excessif; diminution du taux d'IgG.

Fonctions hépatique / rénale

Élévation de la SGOT, des phosphatases alcalines; azotémie, diminution de la clairance de créatinine, syndrome néphrotique réversible, diminution du débit urinaire, hématurie, albuminurie.

Système nerveux

Anxiété, étourdissements, insomnie, polynévrite, paresthésie, prurit, signes extrapyramidaux.

Troubles ophtalmiques

Cataractes transitoires, hémorragie sous-conjonctivale, scotome annulaire, vue brouillée, diplopie, larmolement.

### Effets sur le squelette et les téguments

Moniliase, herpès, vieillissement des os, perte de cheveux.

### Organisme entier

Fièvre, lymphadénopathie.

### Autres

Goutte, pancréatite aiguë ou nécrose pancréatique, galactorrhée, grossissement de tumeur du sein.

## **SURDOSAGE**

Un surdosage de PROGLYCEM<sup>®</sup> peut provoquer une hyperglycémie prononcée pouvant s'accompagner d'acidocétose. On peut y remédier par l'administration rapide d'insuline et le rétablissement de l'équilibre hydro-électrolytique. En raison de la longue demi-vie du médicament (environ 30 heures), les symptômes de surdosage exigent une surveillance prolongée pendant des périodes allant jusqu'à sept jours, jusqu'à ce que la glycémie se stabilise dans les limites normales. Un chercheur a signalé avoir réussi à abaisser la glycémie provoquée par le diazoxide par une dialyse péritonéale chez un sujet et par une hémodialyse chez un autre.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### Diurétiques

L'administration concomitante de thiazides ou d'autres diurétiques d'emploi courant peut potentialiser les effets hyperglycémiant et hyperuricémique du diazoxide.

### Anticoagulants dérivés de la coumarine

L'administration de diazoxide aux malades traités avec la coumarine ou ses dérivés peut occasionner une potentialisation de l'action hypoprothrombique et peut nécessiter une diminution de la posologie d'anticoagulant.

### Diphénylhydantoïne

L'administration concomitante de diazoxide aux malades traités avec la diphénylhydantoïne peut occasionner un retour des crises par perte du pouvoir anticonvulsivant.

### Chlorpromazine

L'administration concomitante de chlorpromazine peut renforcer l'action hyperglycémiant du diazoxide.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Les malades doivent être tenus sous étroite observation clinique au début du traitement avec PROGLYCEM<sup>®</sup>. On surveillera attentivement la réaction clinique du malade et sa glycémie, jusqu'à ce que son état ait atteint une stabilité satisfaisante; dans la plupart des cas, il faut plusieurs jours pour arriver à ce résultat. Si PROGLYCEM<sup>®</sup> n'apporte pas d'effet en deux ou trois semaines, il faut en cesser l'administration.

On peut personnaliser la posologie de PROGLYCEM<sup>®</sup> en fonction de la gravité de l'état hypoglycémique, de la glycémie et de l'effet du traitement sur l'état clinique du malade. On ajustera la posologie jusqu'à ce qu'on obtienne l'effet clinique et les résultats de laboratoire recherchés, avec la plus petite quantité possible de médicament. L'exactitude de la posologie doit faire l'objet d'un soin particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants.

### Adultes et enfants

La posologie usuelle est de 3 à 8 mg/kg par jour, en deux ou trois prises égales à 8 ou 12 heures d'intervalle. Dans certains cas d'hypoglycémie réfractaire, les malades peuvent nécessiter de plus fortes doses. Ordinairement, la posologie d'attaque appropriée est de 3 mg/kg par jour en trois prises égales toutes les huit heures. Un adulte de poids moyen recevrait donc une dose d'attaque d'environ 200 mg par jour.

### Nourrissons et nouveau-nés

La posologie usuelle est de 8 à 15 mg/kg par jour, en deux ou trois prises égales administrées à 8 ou 12 heures d'intervalle. Une posologie d'attaque appropriée est de 10 mg/kg par jour, en trois prises égales toutes les 8 heures.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Capsules PROGLYCEM<sup>®</sup> à 100 mg, blanches opaques, plaquette alvéolée de 100 capsules (5 bandes de 20 capsules).

Ingrédient médicamenteux : diazoxide (100 mg)

Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, stéarate de magnésium

Composition de l'enveloppe de la capsule : dioxyde de titane (E171), gélatine

## **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).



## PHARMACOLOGIE

### Pharmacologie chez les animaux

Le diazoxide administré par voie intraveineuse, intrapéritonéale et orale, produit une hyperglycémie chez les animaux<sup>11,13</sup>.

Les études biochimiques ont mis en évidence que le diazoxide freinait la sécrétion d'insuline et inhibait la transformation de l'acide adénylique cyclique 3',5' (AMP cyclique) en acide adénosine-5' monophosphorique (AMP). L'effet hyperglycémiant du diazoxide est aussi accru dans les cas de carence en potassium. Le tolbutamide peut inverser le blocage de l'insuline par le diazoxide. Il a été signalé que le diazoxide, chez le chien, augmentait la libération et la vitesse de renouvellement des acides gras libres, ainsi que l'irrigation coronarienne. Des chiens ayant reçu 160 mg/kg de diazoxide par voie intrapéritonéale ont présenté, en plus de l'hyperglycémie, des élévations des taux sériques de lactates et de pyruvates atteignant le seuil de signification statistique. Les récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques ont été diversement reliés aux effets métaboliques du diazoxide<sup>8,13,35,36,37</sup>.

Il a été mis en évidence que le diazoxide neutralisait les contractions provoquées par la noradrénaline, l'angiotensine et la sérotonine dans des bandelettes aortiques. Les expériences donnent à penser que le diazoxide exerce son action vasodilatatrice par compétition directe au niveau des récepteurs de calcium. Il inhibe la motilité spontanée de l'utérus et abolit le péristaltisme de l'uretère. Les études électrophysiologiques indiquent que le diazoxide inhibe l'activité électrique spontanée de veines mésentériques antérieures de lapin, de teniae coli de cochons d'Inde et d'utérus de lapin traité au stilbestrol<sup>26,40,47</sup>.

On a observé une rétention d'eau et d'électrolytes, notamment du sodium, à la suite de l'administration de diazoxide à des chiens et d'autres animaux. Ce médicament limite aussi l'excrétion hydrique excessive par des animaux chargés d'eau, en exerçant une action antidiurétique par divers mécanismes, mais principalement par action directe sur les tubules rénaux<sup>2,4</sup>.

## TOXICOLOGIE

### Études de toxicité aiguë<sup>6</sup>

Dans les études de toxicité aiguë, la DL<sub>50</sub> de la suspension orale de diazoxide se situe à > 5 000 mg/kg chez le rat, > 522 mg/kg chez le raton nouveau-né, entre 1 900 et 2 572 mg/kg chez la souris et à 210 mg/kg chez le cochon d'Inde. Quoique la DL<sub>50</sub> n'ait pas été déterminée par voie orale chez le chien, une posologie atteignant 500 mg/kg a été bien tolérée.

### Études de toxicité subaiguë et chronique

Dans les études de toxicité subaiguë par voie orale, le diazoxide à raison de 400 mg/kg a provoqué, chez le rat, un retard de croissance, un œdème, une augmentation de poids du foie et des reins et une hypertrophie des surrénales. Des posologies atteignant 1 080 mg/kg pendant trois mois ont produit une hyperglycémie, une augmentation de poids du foie et une augmentation de la mortalité.

Chez des chiens ayant reçu du diazoxide par voie orale, à la dose d'environ 40 mg/kg par jour pendant un mois, on n'a observé aucune anomalie macroscopique ou microscopique de quelque

importance biologique. Des cataractes, imputées à des perturbations marquées du métabolisme des glucides, se sont manifestées chez quelques chiens recevant des doses quotidiennes répétées de diazoxide, par voie orale ou intraveineuse. Les modifications lenticulaires ressemblaient à celles qui surviennent expérimentalement chez les animaux hyperglycémiques.

Dans des études de toxicité chronique, des rats ayant reçu du diazoxide à raison de 200 mg/kg, chaque jour pendant 52 semaines, ont pris moins de poids que les sujets témoins et on a constaté une augmentation de poids du cœur, du foie, des surrénales et de la thyroïde. Il n'y eut pas de différence dans la mortalité entre le groupe traité avec le médicament et le groupe témoin.

Chez des chiens ayant reçu des doses de 50, 100 ou 200 mg/kg par jour, pendant 82 semaines, les taux de glycémie furent plus élevés que chez les sujets témoins. On a constaté une légère stimulation de la moelle osseuse et des augmentations de poids du pancréas chez les chiens traités avec le médicament; des hernies inguinales sont apparues chez plusieurs, ainsi qu'un séminome du testicule chez un sujet et une tuméfaction près du pénis chez un autre. Deux femelles ont présenté des tuméfactions mammaires inguinales. L'étiologie de ces changements n'a pas été établie. Il n'y eut pas de différence entre le taux de mortalité du groupe traité avec le médicament et celui du groupe témoin.

Dans une deuxième étude de toxicité chronique par voie orale, des chiens ayant reçu 50, 100 et 200 mg/kg de diazoxide moulu par jour ont manifesté une anorexie et une sérieuse perte de poids causant la mort de quelques sujets. Les examens hématologiques, biochimiques et histologiques n'ont pas indiqué d'autre cause de mortalité que l'inanition. Après une année de traitement, des signes de hernie ou de tuméfaction ne sont apparus chez aucun des chiens.

On a observé une toxicité accrue avec l'emploi concomitant de diazoxide et de chlorothiazide chez les rats ou de diazoxide et de trichlorméthiazide chez les chiens. Chez les rats, l'association s'est avérée néphrotoxique : une hyperplasie épithéliale a été observée dans les tubes collecteurs. Chez les chiens, il s'est produit un syndrome diabétique, entraînant une cétose suivie de la mort. Aucun de ces médicaments employés seuls n'a produit ces effets.

### Études de reproduction

On a administré à des rates gravides 50, 100, 200 et 300 mg/kg de diazoxide par voie orale. Chaque groupe posologique a été divisé en deux sous-groupes, l'un recevant le médicament à des jours précis, du 6<sup>e</sup> au 10<sup>e</sup> jour de gestation, l'autre groupe étant traité chaque jour du 6<sup>e</sup> au 16<sup>e</sup> jour de gestation. Aucune constatation significative n'a été faite en clinique ou à l'autopsie.

Il n'y eut pas de différence dans la mortalité prénatale entre les groupes traités et les groupes témoins. Il n'y avait pas de modification dans le poids corporel des ratons à la naissance ni dans leur nombre par portée. Dans une portée de 14 petits d'une femelle ayant reçu une dose de 300 mg/kg le 7<sup>e</sup> jour, on a constaté, chez un raton, l'absence du cubitus à la patte antérieure gauche qui n'avait que deux orteils, ainsi qu'une scission et une désorganisation des centres d'ossification du sternum avec une côte supplémentaire.

Dans une autre étude de reproduction, des rats ont reçu du diazoxide par voie orale à raison de 30 mg/kg et de 100 mg/kg par jour pendant 14 jours avant la saillie et pendant toute la période de gestation et de lactation. On n'a trouvé aucune différence entre les groupes (y compris le groupe témoin) en ce qui a trait au comportement, à l'appétit ou à l'apparence. Il n'y eut pas de

différence significative dans les nombres de petits par portée et, même si la parturition a été retardée au 23<sup>e</sup> jour chez 44 % (7/16) des sujets recevant 100 mg/kg et chez 31 % (5/16) de ceux recevant 30 mg/kg par rapport à 20 % (3/15) des témoins, ces différences n'atteignaient pas le seuil de signification statistique. Le taux de conception n'a pas différé significativement entre les groupes. Il n'y eut pas de différence significative dans le poids des petits à la naissance, mais au 4<sup>e</sup> jour, les rats du groupe traité au moyen de 30 mg/kg pesaient significativement plus que ceux du groupe témoin. Le 21<sup>e</sup> jour, le poids des sujets du groupe traités à raison de 100 mg/kg était significativement moindre que celui des témoins, alors que celui des sujets du groupe traité au moyen de 30 mg/kg ne différait plus de celui du groupe témoin.

En vue de déterminer l'effet du diazoxide au cours de la dernière période de la gestation, on a administré du diazoxide par voie intraveineuse aux rates, chaque jour du 18<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour (inclusivement) de gestation. Les doses étaient de 10 mg/kg, 30 mg/kg et 100 mg/kg. Du soluté physiologique salé était administré en même temps à un groupe de sujets servant de témoins. Il y avait 20 sujets par groupe. On n'a observé aucune différence entre les femelles du groupe témoin et celles recevant la dose de 10 mg/kg. À la dose de 30 mg/kg, une rate est morte, mais toutes celles qui ont survécu avaient une apparence et un comportement normaux. Tous les sujets du groupe avec 100 mg/kg sont morts après la deuxième ou la troisième injection. Il n'y eut pas de différence significative dans le nombre des petits par portée, entre les témoins et les groupes traités au moyen de 10 mg/kg et 30 mg/kg. Les taux de survie des nouveau-nés au 4<sup>e</sup> jour, dans les groupes traités à raison de 10 mg/kg et 30 mg/kg, étaient inférieurs à celui du groupe témoin, mais la différence a été attribuée à l'agalactie qui est survenue chez deux femelles du groupe recevant 30 mg/kg et une femelle du groupe recevant 10 mg/kg. L'examen macroscopique externe et viscéral des rats n'a révélé aucune anomalie.

Une étude a été réalisée en vue de déterminer l'effet du diazoxide administré par voie intraveineuse chez le lapin, à des doses de 7 à 21 mg/kg, une fois par jour du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation. L'analyse de la variance n'a fait ressortir aucune différence significative dans la taille des portées entre les trois groupes de traitement (7 mg/kg, 21 mg/kg et témoins, 13 sujets par groupe). Les petits du groupe recevant la dose forte pesaient significativement moins que ceux du groupe témoin. Parmi les 88 petits du groupe à 21 mg/kg, une anomalie majeure a été constatée dans une des portées. Il s'agissait d'un fœtus mort présentant une ectopie cardiaque, une grave malformation cardiaque et deux membres antérieurs sans radius et seulement trois métacarpiens. Les cinq autres petits de la portée étaient normaux. Parmi les autres rats du groupe à 21 mg/kg, on a constaté une distribution anormale des noyaux d'ossification du sternum chez trois sujets.

#### Passage placentaire

Il existe des preuves scientifiques, tirées des expériences chez les moutons et les chèvres, que le diazoxide traverse le placenta. Les concentrations sanguines de diazoxide chez les fœtus étaient environ la moitié de celles trouvées dans le sang maternel et on a observé de nettes élévations des taux de glycémie chez les fœtus dans les 30 minutes suivant l'administration. L'examen histologique du pancréas des nouveau-nés a révélé une dégénérescence de la vacuolisation des cellules des îlots de Langerhans<sup>44,45</sup>.

Selon Finnerty, il n'y eut pas de cas inhabituel de naissance prématurée, de mortalité périnatale ou d'anomalie, parmi les enfants nés de 75 femmes éclamptiques ou prééclamptiques traitées à

l'aide du diazoxide par voie intraveineuse pour hypertension. Dans 13 (17,3 %) de ces cas, l'administration de diazoxide fut suivie d'un arrêt du travail qui répondit aux oxytociques. Des articles publiés confirment aussi que l'emploi de diazoxide pour le traitement de l'éclampsie n'est pas incompatible avec l'accouchement de bébés normaux<sup>7,20,25,42</sup>.

Dans une étude de Milner<sup>48</sup>, quatre nourrissons sont nés de femmes traitées à l'aide de diazoxide par voie orale, pendant les 19 à 69 derniers jours de gestation. Les taux plasmatiques de diazoxide au cours des cinq jours avant l'accouchement étaient en fonction de la quantité de médicament absorbée, s'échelonnant de 11 à 43 µg/mL. Lors de l'accouchement, la concentration plasmatique de diazoxide dans le cordon ombilical, qui était de 6,5 à 24 µg/mL, se situait au-dessous de celle trouvée chez la mère. À l'âge de 24 heures, la concentration plasmatique de diazoxide chez les nourrissons n'avait pas changé de façon appréciable. Le diazoxide était présent dans le liquide amniotique et il fut excrété dans les urines pendant la première semaine de vie. L'excrétion urinaire de diazoxide atteignit son plus haut point le deuxième et le troisième jour, tombant à un niveau faible ou indécélable les 6<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jours. On n'a constaté aucun effet du diazoxide sur la tension artérielle ou sur la glycémie des nourrissons au cours des 24 premières heures. À la 24<sup>e</sup> heure, la tolérance au glucose était normale chez deux des nourrissons, mais elle était altérée chez les deux autres nés de mères diabétiques. Chacun des nourrissons présenta une alopécie et l'un d'eux, une hypertrichose lanuginosa. Le développement anormal des poils fut constaté la première fois à l'âge d'une semaine et il persistait la dernière fois qu'on a vu les nourrissons, à l'âge de cinq mois à un an. L'âge anatomique de trois des nourrissons était normal à l'âge chronologique de cinq à sept mois, mais le quatrième présentait, à l'âge d'un an, un retard d'ossification au poignet. Aucune anomalie n'a été constatée dans les numérations sanguines, dans les taux d'immunoglobulines ou dans le développement oculaire.

**RÉFÉRENCES**

1. Conway, J., *et al.*: Hemodynamic Effects of a Sodium-Retaining Thiazide Derivative. Paper Presented at the 34th Ann. Meet. Central Soc. Clin. Res., Chicago, Ill. Nov. 3-4, 1961. Abs. J. Lab. Clin. Med. 58:809-10, Nov. 1961.
2. Taylor, R.M., *et al.*: Renal Pharmacology of an Anti-Hypertensive Des-Sulfamnyl Benzothiadiazine. Paper presented Amer. Soc. Pharm. Exp. Ther., U. Rochester, Rochester, N.Y., Aug. 29-Sept. 1, 1961. Abs. Pharmacologist 3:58, Fall, 1961.
3. Hutcheon, D.E., *et al.*: Diazoxide in the Treatment of Hypertension. J. New Drug. 2:292-91, Sept.-Oct. 1962.
4. Milton, R.M., *et al.*: Further Studies on the Renal Pharmacology of Diazoxide (SRG 95213). Fed. Proc. 21:432, Mar.-Apr. 1962.
5. Okun, R., *et al.*: Use of Diazoxide with Trichlormethiazide for Hypertension. Arch. Int. Med. 112:882-88, Dec. 1962.
6. Rubin, A.A., *et al.*: Pharmacology of Diazoxide, An Antihypertensive Non-diuretic Benzothiadiazine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 136:344-52, 1962.
7. Finnerty, F.A. Jr.: How to Treat Toxemia of Pregnancy. GP 27:116-21, Jan. 1963.
8. Rowe, G.G.: The Systemic and Coronary Hemodynamic Effects of Diazoxide. Amer. Heart J. 66:636-43, Nov. 1963.
9. Wolff, P.W., *et al.*: Aetiological Factors in Benzothiadiazine Hyperglycaemia. Letters to Editor. Lancet 2:69, July 13, 1963.
10. Drash, A., *et al.*: Drug Therapy in Leucine-Sensitive Hypoglycemia. Metabolism. 13:487-92, 1964.
11. Gulbenkian, A., *et al.*: Diazoxide Hyperglycemia and Free Fatty Acid Mobilization. Abs. Fed. Proc. 23:542 (2643), Part I, Mar.-Apr. 1964.
12. Kvam, D.C., *et al.*: Studies on Diazoxide Hyperglycaemia. Diabetes 13:639-44, Nov.-Dec. 1964.
13. Tabachnick, I.I.A., *et al.*: The Effect of a Benzothiadiazine, Diaoxide, on Carbohydrate Metabolism. Diabetes 13:408-18, July-Aug. 1964.

14. Taylor, R.M., *et al.*: Studies on the Renal Pharmacology of Diazoxide, An Anti-diuretic Benzothiadiazine. *J. Pharmacol. Exp. Thor.* 144:284-92, May 1964.
15. Wolff, F.: Diazoxide Hyperglycaemia and its Continued Relief by Tolbutamide. *Lancet* 1:309-10, Feb. 8, 1964.
16. Wolff, F.W., *et al.*: Further Observations Concerning the Hyperglycemic Activity of Benzothiadiazines. *Diabetes* 13:115-21, Mar.- Apr. 1964.
17. Marks, V., *et al.*: Hyperinsulinism due to Metastasizing Insulinoma Treatment with Diazoxide. *Proc. Roy. Soc. Med.* 58:577-78, Aug. 1965.
18. Drash, A., *et al.*: Diazoxide-Induced Diabetes Mellitus in a Hypopituitary Dwarf. *Diabetes* 15:319-22, May 1966.
19. Fajans, S.S., *et al.*: Benzothiadiazine Suppression of Insulin Release from Normal and Abnormal Islet Tissue in Man. *J. Clin. Invest.* 45:481-92, Apr. 1966.
20. Finnerty, F.A. Jr.: Clinical Hemodynamics and Pharmacodynamics of Toxemia. *Ob/Gyn. Dig.* 8:49-51, 54-57, 60, 61, May 1966.
21. Graber, A.L., *et al.*: Clinical Use of Diazoxide and Mechanism for its Hyperglycemic Effects. *Diabetes* 15:143-8, Mar. 1966.
22. Hunt, P.S.: Adult Hypoglycaemia Associated with Neoplasia. A Report of Three Cases with a Note on the Use of Diazoxide. *Aust. New Zeal. J. Surg.* 35:295-99, May 1966.
23. Javier, Z., *et al.*: Leucine-Sensitive Hypoglycemia. Treatment with Zinc Glucagon and Corticosteroids. *Amer. J. Med.* 41:638-44, Oct. 1966.
24. Baker, L., *et al.*: Diazoxide Treatment of Idiopathic Hypoglycemia of Infancy. *J. Pediat.* 71:494-505, Oct. 1967.
25. Finnerty, F.A. Jr.: Drug Treatment of Toxemia of Pregnancy. *Mod. Med.* 35:68-75, Feb. 27, 1967.
26. Boyarsky, S.: The Effect of Diazoxide - An Anti-Diuretic Thiazide on Ureteral Peristalsis. *Clin. Res.* 16:474, Oct. 1968.

27. Ehrlich, R.M., *et al.*: Diazoxide in the Management of Hypoglycemia in Infancy and Childhood. *Amer. J. Dis. Child.* 117:411-16, Apr. 1969.
28. Fajans, S.S., *et al.*: Further Studies on Diazoxide Suppression of Insulin Release from Abnormal and Normal Islet Tissue in Man. *Ann. New York Acad. Sci.* 150:Art. 2, 261-80, Apr. 11, 1968.
29. Goodman, H.G.: The Use of Diazoxide in Hypoglycemia in Childhood. *Ann. New York Acad. Sci.* 150:Art. 2, 367-72, April 11, 1968.
30. Goldner, H.: Summary, *Ann. New York Acad. Sci.* 150:Art. 2, 464-67, Apr. 11, 1968.
31. Graber, A.L., *et al.*: Clinical Use of Diazoxide and Studies on the Mechanism of its Hyperglycemic Effects in Man. *Ann. New York Acad. Sci.* 150:Art.2, 303-08, Apr. 11, 1968.
32. Green, O.C., *et al.*: The Clinical Use of Diazoxide in Leucine-Sensitive Hypoglycemia. *Ann. New York Acad. Sci.* 150:Art. 2, 356-66, Apr. 11, 1968.
33. Koblenzer, P.J., *et al.*: Hypertrichosis Lanuginosa Associated with Diazoxide Therapy in Pre-pubertal Children - A Clinico-pathologic Study. *Ann. New York Acad. Sci.* 150: Art. 2, 373-82, Apr. 11, 1968.
34. Rennert, O.M.: Diazoxide in von Gierke's Disease. *Arch. Dis. Child.* 43:358-61, 1968.
35. Seltzer, H.S., *et al.*: Insulin Secretory Blockade by Benzothiadiazines and Catecholamines - Reversal by Sulfonylureas. *Ann. New York Acad. Sci.* 150:Art. 2, 309-21, Apr. 11, 1968.
36. Senft, G.: Biochemical Aspects of the Hyperglycemic Action of Diazoxide. *Ann. New York Acad. Sci.* 150:Art. 2, 242-55, Apr. 11, 1968.
37. Tabachnick, I.I.A., *et al.*: Mechanism of Diazoxide Hyperglycemia in Animals. *Ann. New York Acad. Sci.* 150:Art. 2, 204-18, Apr. 11, 1968.
38. Tucker, W.R., *et al.*: Studies in a Patient with Retroperitoneal Sarcoma Associated with Severe Hypoglycemia. *Ann. New York Acad. Sci.* 150:Art. 2, 395-405, Apr. 11, 1968.
39. Wegienka, L.C.: Clinical Experience with Diazoxide. *Ann. New York Acad. Sci.* 150:Art. 2, 373-82, Apr. 11, 1968.

40. Wohl, A.J.: The Role of Calcium in the Mechanism of the Anti-hypertensive Action of Diazoxide. *Life Sci.* 7:381-87, Apr. 1, 1968.
41. Sellers, E.N., *et al.*: Protein Binding and Vascular Activity of Diazoxide. *New Eng. J. Med.* 281:1141-45, Nov. 20, 1969.
42. Finnerty, F.A. Jr.: Treatment of Acute Hypertension in Pregnancy. *Ob./Gyn. Dig.* 12:30-37, Apr. 1970.
43. Spitzer, J.J., *et al.*: Effects of Diazoxide on Myocardial Free Fatty Acid Metabolism and Hemodynamics in the Dog. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 184:405-14, Apr. 1970.
44. Boulos, B.M.: Studies Show Diazoxide Crosses Placenta. *J.A.M.A.* 212:720, May 4, 1970.
45. Boulos, B.M., *et al.*: Placental Transfer of Diazoxide and its Hazardous Effect on the Newborn. *J. Clin. Pharmacol.* 11:206-10, May-June 1971.
46. Pruitt, A.W., *et al.*: A Comparison of the Binding of Drugs to Adult and Cord Plasma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 4:59-62, Dec. 1971.
47. Rhodes, H.J.: The Action of Diazoxide on Isolated Vascular Smooth Muscle Electrophysiology and Contraction. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 49:276-87, Apr. 1971.
48. Milner, R.D.G., *et al.*: Effects of Fetal Exposure to Diazoxide in Man. *Arch. Dis. Child.* 47:537-543, 1972.
49. Frerichs, H. *et al.*: Pharmacotherapy of Hormone-Secreting Tumours. *Clin. Gastroenterol.* 3:721-32, Sept. 1974 (Review).
50. Savage, J.M. *et al.*: Hyperosmolar Non-Ketotic Hyperglycaemia during Oral Diazoxide Therapy of Prolonged Hyperglycaemia in Infancy. *Ulster Med. J.* 46:123-26, 1977.
51. Paulissian, R.: Diazoxide, In. *Anesthesiol. Clin.* 16:201-37, 1978 (comprehensive review).
52. Medical Letter: Oral Diazoxide for Hypoglycemia. No. 20:110-11, Dec. 15, 1978.