

GLUCOSE ET DÉPENDANCE TABAGIQUE

Professeur Robert Molimard











Fumer fait perdre du poids, parce qu'on dépense plus, en particulier du glucose, surtout lors de l'activité musculaire. Cette perte survient au début du tabagisme. Vraisemblablement, elle est la conséquence de l'inhibition de la sécrétion d'insuline par les catécholamines que fait sécréter la nicotine. A long terme, le fumeur maintient le sous-poids alors atteint, sans l'aggraver malgré une augmentation chronique de ses dépenses. Ces données sont confirmées chez l'Homme. A long terme, sur 20 ans, on perd de 1 à 2,5 kg, essentiellement au début du tabagisme. On les reprend à l'arrêt du tabac. Mais l'augmentation de poids avec l'âge est similaire entre les fumeurs et ceux qui n'ont jamais fumé [1]. Curieusement, alors que cet effet serait dû à la seule nicotine d'après les études sur le rat [2], l'oxydation du glucose est accrue chez le fumeur par rapport au non-fumeur, même s'il n'a pas fumé depuis la veille, alors que la nicotémie est alors basse [3]. On mange aussi davantage à l'arrêt du tabac. La cigarette est connue comme "coupe-faim". Les néo-abstinents se découvrent des fringales ainsi qu'une appétence particulière pour les aliments sucrés, et prennent du poids [4]. Il ne s'agit pas chez eux d'une néo-appétence pour le sucre, mais d'une dépression du goût pour le sucré chez les fumeurs, les ex-fumeurs ne faisant que retrouver le niveau des non-fumeurs [5].

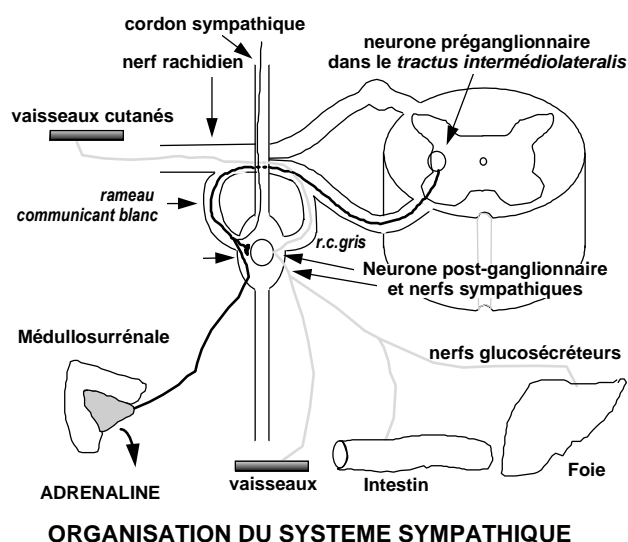
Les choses sont cependant plus complexes. En effet, la prise de poids à l'arrêt du tabac n'est pas obligatoire. Un tiers ne prennent pratiquement pas de poids, voire maigrissent. Un tiers prennent plus de 5kg, 10% plus de 10kg. De plus, certains, qui avaient pris beaucoup de poids lors d'une précédente tentative, ne grossissent absolument pas, ce qui suggère un rôle important des facteurs psychologiques.

Des résultats très contradictoires sont publiés, qui témoignent des influences culturelles. Sur 3000 collégiens londoniens, aucune différence de poids n'aurait été constatée en fonction de leur statut tabagique, alors que c'est l'âge d'initiation à la cigarette [6]. En Finlande, seuls les hommes ont pris du poids en arrêtant de fumer. Les fumeurs sont plus gros que ceux qui n'ont jamais fumé dans les classes socioéconomiques supérieures, et vice-versa [7]. En Ecosse, les fumeurs obèses sont plus nombreux dans le groupe d'âge entre 16 et 24 ans, avec une augmentation de l'adiposité abdominale chez les femmes [8]. La perte de poids serait plutôt musculaire, avec augmentation de l'adiposité androïde abdominale.[9]

Variation de poids à l'arrêt du tabac

(Sondage du forum <http://www.atoute.org>)

Variation de poids		N	%
J'ai maigri		20	7,91%
Je n'ai pas grossi		38	15,02%
1 kg		16	6,32%
2 kg		25	9,88%
3 kg		25	9,88%
4 kg		25	9,88%
5 kg		23	9,09%
6 à 10 kg		53	20,95%
11 à 20 kg		22	8,70%
Plus de 20 kg		6	2,37%
Total		253	100%



La nicotine élève rapidement la glycémie car elle stimule les récepteurs cholinergiques nicotiques des neurones post-ganglionnaires sympathiques des ganglions de la chaîne sympathique. Les fibres postganglionnaires des nerfs glucosécréteurs libèrent la nor-adrénaline au contact des hépatocytes, qui produisent très rapidement du glucose à partir du glycogène. Certaines fibres pré-ganglionnaires s'articulent de plus directement avec la médullosurrénale, équivalent d'un ganglion sympathique, et libèrent de l'adrénaline dans la circulation sanguine, fournissant également du glucose à partir du glycogène hépatique, mais aussi des acides gras libres à partir des adipocytes. Cette élévation rapide de la glycémie pourrait être responsable de l'effet de la cigarette à court terme sur l'appétit. Cette stimulation glycémique maintes fois répétée a suscité

de nombreuses recherches sur les relations entre tabagisme et diabète, du fait de la conjonction de ces deux facteurs de risque chez le diabétique.

Diabète et prévalence du tabagisme

La prévalence est identique chez les diabétiques non-insulinodépendants et chez les non-diabétiques [10]. Le pourcentage de fumeurs parmi les adolescents diabétiques suivis en consultation pédiatrique spécialisée est faible, mais rattrape après 18 ans celui des non-diabétiques malgré les efforts d'éducation préventive [11]. Pourtant les diabétiques sont souvent bien informés que fumer accroît leur risque cardio-vasculaire et rénal. Qui plus est, et sans doute parce qu'ils se culpabilisent, ils ont tendance à mentir [12]. Cette égalité de prévalence déclarée pourrait masquer une plus grande propension des diabétiques à fumer.

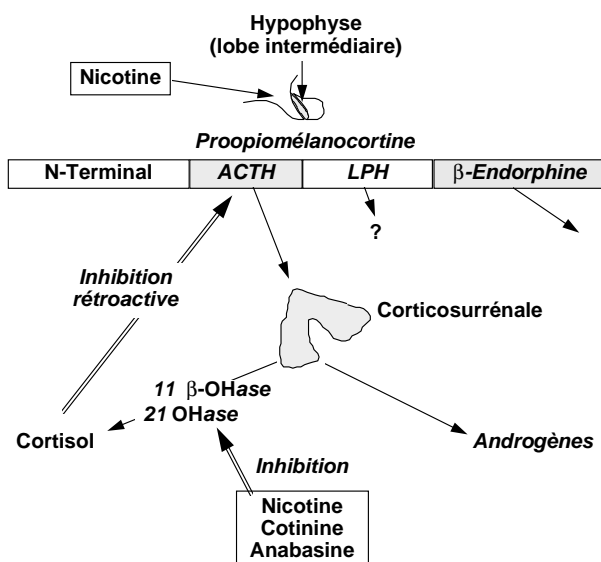
Ceci est étayé par le fait que les fumeurs ont plus de chances que les non-fumeurs de développer un diabète non-insulinodépendant. Une enquête portant sur 114.247 infirmières suivies pendant 12 ans trouve un facteur de risque de 1,42 chez celles fumant 25 cigarettes et plus [13]. Une autre enquête prospective portant sur 7735 hommes confirme cette tendance avec un risque relatif à 1,5, sans association avec le nombre de cigarettes fumées, tandis que le risque des ex-fumeurs (2,3) ne diffère plus de celui des non-fumeurs. Ces risques ont été calculés après ajustement pour l'obésité et les autres facteurs de risque, en particulier l'alcool qui le diminue à doses modérées [14].

L'arrêt du tabac chez les diabétiques

Les programmes visant à encourager les diabétiques à s'arrêter de fumer n'ont pas donné de résultats positifs [15]. Je n'ai pas trouvé de statistique évaluant les résultats de consultations de tabagisme chez les diabétiques. Mon expérience personnelle est insuffisante, mais j'ai le sentiment d'une grande résistance au sevrage chez ces patients. Si tel était le cas, la responsabilité pourrait en incomber à la tendance psychologique de nier son handicap en tâchant de vivre le plus possible "comme tout le monde", voire d'en rajouter. Mais il n'est pas interdit d'évoquer également une raison biologique. Il faut noter que chez les fumeurs qui inhalent leur insuline, son absorption est augmentée, et diminue à l'arrêt du tabac. Il faut donc alors surveiller les doses d'insuline chez les utilisateurs de ce mode d'administration. Il n'y a pratiquement pas de modification d'absorption de l'insuline sous cutanée. [16]

La régulation glycémique chez le fumeur

L'insuline - De nombreux travaux démontrent une résistance à l'insuline chez le fumeur. L'insulinémie de base ainsi que le peptide C sont plus élevés, la réponse insulinaire à la charge orale en glucose est plus forte [17,18].



Cette résistance pourrait être due à la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes, car le cortisol basal est plus élevé chez les fumeurs. Leur réponse d'ACTH et de cortisol à l'hyperglycémie provoquée orale est normale, mais la stimulation par l'ACTH montre chez eux une élévation très marquée des androgènes, suggérant une inhibition de la 21-hydroxylase, qui pourrait contribuer à l'insulinorésistance et à la dyslipidémie [19]. Les alcaloïdes du tabac en seraient certainement responsables, car la nicotine et l'anabasine inhibent la 21-hydroxylase surrénaie du rat. Par rapport à la métopyrone®, qui est la substance de référence pour inhiber la synthèse du cortisol, elles inhibent la 11β-hydroxylase à des concentrations moléculaires relatives de 1,62 pour l'anabasine, 1,3 pour la nicotine et 0,4 pour la cotinine, qui se trouve donc 2,3 fois plus active que la substance de référence! [20].

Chez le rat, mâle ou femelle, la nicotine réduit le poids corporel, mais aussi, contrairement à ce que l'on observe chez le fumeur, l'insulinémie [21]. Les effets de la nicotine sur la prise alimentaire et le poids corporel du rat pourraient en partie être liés à son action sur les cellules sensibles à la glycémie de l'hypothalamus latéral [22] et du noyau du faisceau solitaire. Cet effet serait en partie indirect, lié à la stimulation nicotinique de neurones centraux afférents [23].

La glycémie - Malgré quelques divergences qui tiennent peut-être à un tabagisme à jeun, la glycémie à jeun paraît plus basse chez les fumeurs, comme le montre un travail portant sur 1379 hommes, mais l'hémoglobine A1c est plus élevée, traduisant certainement une élévation glycémique prolongée dans la journée sous l'effet de la nicotine [24]. De

même, la glycémie des femmes qui fument en fin de grossesse est plus basse, à jeun et après glucose intraveineux [25].

Le glucose et la dépendance au tabac

Tous les travaux cités ci-dessus étudiaient les relations entre le tabagisme et le métabolisme glucidique pour tenter de mieux comprendre les complications métaboliques du tabagisme et la prise de poids à l'arrêt du tabac, obstacle majeur aux tentatives d'arrêt, en particulier chez la femme. Cependant, il est possible d'avoir une autre lecture, et d'analyser les liens qui pourraient exister entre le glucose et le phénomène de dépendance.

Il existe déjà une grande similitude entre le comportement tabagique et le comportement alimentaire. Le désir de fumer est ressenti comme une véritable "faim" pour une cigarette, poussant de façon compulsive à rechercher un produit dont la consommation produit un rassasiement qui interrompt le comportement. S'installe alors une période de satiété jusqu'à la manifestation suivante du besoin. Bien que modulé par les influences environnementales, tout comme la prise alimentaire, ce phénomène cyclique de *besoin - comportement récompensé par un plaisir - rassasiement - satiété - besoin* est à la base du tabagisme dépendant. Les interactions entre les deux comportements sont évidentes. Si la cigarette est un coupe-faim, des comprimés de glucose coupent le désir de fumer chez des néo-abstinents, alors qu'un sucre non absorbé comme le sorbitol est sans effet [26]. Par ailleurs, parmi les manifestations de liées à la privation de cigarette, certaines évoquent étrangement les malaises hypoglycémiques.

Certains effets psychoactifs de la nicotine considérés comme liés à l'établissement et à l'entretien de la dépendance pourraient être simplement liés à l'action hyperglycémisante de la nicotine, augmentant la disponibilité du glucose pour l'utilisation par le cerveau. En effet, parmi les produits qui facilitent les performances cognitives, certains ne passent pas la barrière hémato-encéphalique (adrénaline), d'autres ne sont actives que par voie systémique, et non par injection intracérébrale (amphétamine, piracetam), beaucoup ne sont pas efficaces après surrénalectomie [27]. L'administration orale de glucose améliore les performances mnésiques, alors que la saccharine ne le fait pas. Ces performances sont inversement liées, en particulier chez le sujet âgé, à l'importance du pic de glycémie suivant l'ingestion [28]. Le simple fait de ne pas prendre de petit déjeuner détériore les performances mnésiques [29].

Il est donc tentant de soulever l'hypothèse selon laquelle certains sujets particulièrement dépendants seraient en fait des sujets à tendance hypoglycémique ayant trouvé dans le tabac un moyen de relever rapidement une glycémie défaillante. En sa faveur plaide la constatation d'une glycémie à jeun plus faible chez les fumeurs. Il aurait été intéressant de savoir si le score à l'item 5 du test de Fagerström, heure à laquelle on allume sa première cigarette par rapport au réveil, particulièrement représentatif de la dépendance pharmacologique, ne serait pas inversement corrélé à la glycémie au réveil. Malheureusement, dans l'étude que nous avons réalisée dans les centres d'exams de santé citée ci-dessous, les fumeurs ont d'autant plus facilement fumé avant la prise de sang que leur test de Fagerström était élevé, élevant ainsi artificiellement leur glycémie, ce qui rend les résultats ininterprétables. L'association bien connue du café et du tabac ne serait elle que la recherche de l'effet synergique hyperglycémiant de deux consommations catécholaminergiques, utile au petit déjeuner, et capable même de s'opposer, après le repas de midi, à l'hypoglycémie liée à la sécrétion réflexe préabsorptive d'insuline, alors que les glucides du repas n'ont pas encore quitté l'estomac? Le besoin de favoriser la pénétration d'un peu plus de glucose dans la cellule expliquerait-il aussi l'accrochage un peu paradoxal des diabétiques au tabac?

J'ai pu obtenir communication des glycémies pratiquées à titre de contrôle systématique dans une étude multicentrique à double insu d'un timbre à la nicotine que j'avais coordonnée en France. Une glycémie à jeun était pratiquée le jour de l'arrêt du tabac juste avant l'application du premier timbre, le sujet n'ayant pas fumé depuis la veille au soir. Une seconde glycémie à jeun était pratiquée au terme des 6 semaines de traitement, l'application du dernier timbre datant d'au moins 24 heures. Pour les sujets ayant échoué dans leur tentative, le fait qu'ils avaient fumé avant la prise de sang n'était pas précisé. Les résultats du sevrage étaient évalués à la 6e et à la 12e semaine, validés par la mesure du CO alvéolaire.

Traitement	Échec à 12 semaines		Succès à 12 semaines		p
Placebo	n=101	0,83 ± 0,01	n=25	0,90 ± 0,03	<0,05
Nicotine	n=192	0,86 ± 0,01	n=55	0,92 ± 0,05	<0,07

Tableau I.-Glycémie à jeun avant traitement (g/l). M± esm

En considérant comme succès une abstinence totale dans les 15 jours précédant l'évaluation, et en ne considérant que le groupe ayant reçu le timbre placebo, on constate que les sujets ayant réussi leur sevrage avaient une glycémie initiale plus élevée (Tableau I). Même chez les sujets

ayant reçu un timbre actif, où les résultats sont biaisés par les effets favorables de la nicotine sur le sevrage, la glycémie initiale des futurs abstinentes était plus élevée. Tout se passe comme si les sujets à glycémie basse n'avaient pu faire les frais de la privation des effets hyperglycémiantes de la nicotine.

Échec à 12 semaines	Succès à 12 semaines	p
n=218 + 4,7 % ± 1,3 p(par rapport à zéro)<0,001	n=76 - 1,3 % ± 2,0 p=ns	<0,01

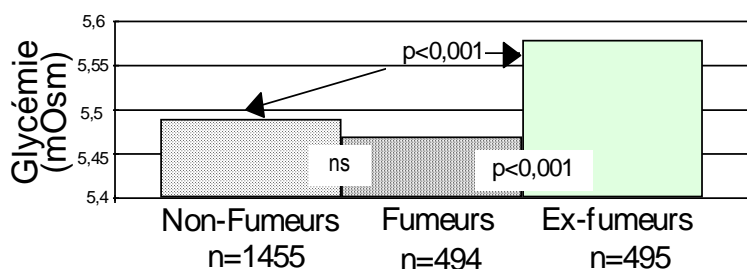
Tableau II.-Variation entre glycémie initiale et à la 6e semaine

abstinentes, avec même une tendance à la baisse (Tableau II). Nous avons regroupé tous les sujets pour cette comparaison. Le dernier apport de nicotine par le timbre datant de plus de 24 heures, elle ne pouvait en effet plus agir chez les abstinentes qui auraient eu un timbre actif. La différence d'effectifs avec le tableau I tient aux sujets qui ne sont pas venus faire doser leur glycémie à la 6e semaine.

L'élévation de la glycémie sous l'effet de la nicotine apparaît d'ailleurs dans cette étude, car elle était plus élevée par rapport au premier jour chez les sujets qui avaient recommencé à fumer, alors qu'elle était resté stable chez les

La prise de poids à l'arrêt du tabac est fréquente, mais pas obligatoire.
 La nicotine est hyperglycémiant, par sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline.
 Les fumeurs dont la glycémie à jeun est basse arrêtent plus difficilement de fumer
 Certaines manifestations de sevrage (fringales, irritabilité) évoquent une hypoglycémie

Glycémies à jeun après ajustements



Dans une étude réalisée avec les Centres d'examen de santé de la Caisse d'assurances maladie de Paris, nous avons étudié 3114 sujets des deux sexes, non-fumeurs de toujours, fumeurs réguliers de plus de 10 cigarettes par jour pendant plus de 5 ans et ex-fumeurs ayant arrêté totalement à partir de ce même niveau de consommation depuis plus de 6 mois [30]. La glycémie à jeun est sensible à beaucoup de facteurs, âge, sexe, poids corporel, ou mieux indice de masse corporel P/T², etc... Certes, les

hommes ont une glycémie plus élevée que les femmes, les ex-fumeurs sont un peu plus âgés que les fumeurs, ce qui est logique, et leur indice de poids corporel est plus élevé. Mais en ajustant les données pour éliminer l'influence de ces variables confondantes, on trouve que les ex-fumeurs ont malgré tout une glycémie plus élevée que les autres groupes. Comme toujours, on peut se poser la question du *primum movens*: l'arrêt du tabac provoque-t'il une élévation de la glycémie, ou bien une glycémie un peu élevée permet-elle un sevrage plus facile, au moins chez certains sujets?

Faudrait-il tenter d'élever la glycémie pour faciliter le sevrage? C'est peut-être par ce moyen qu'agit la nicotine. Dans cette optique, conseiller de supprimer le café dont les effets catécholaminergiques pourraient être bénéfiques serait une erreur. Recommander de manger des bonbons serait sans doute mal accepté par les patientes, mais manger du sucre lors des accès de besoin de fumer pourrait être un bon conseil à donner à des hommes maigres. Le régime sans sucres rapides que l'on conseille habituellement aux hypoglycémiques évite les grandes réactions insuliniques et a l'avantage d'être une bonne protection contre une prise excessive de poids. S'il s'avérait que les fumeurs qui allument leur cigarette dès le saut du lit étaient des hypoglycémiques du lever, faudrait-il leur conseiller de prendre une cuillerée de confiture, un jus de fruits ou une tablette de glucose avant de mettre pied à terre, pour remonter leur glycémie avant que ne puisse le faire leur petit déjeuner? Celui-ci au contraire devrait comporter sucres lents, protéines et graisses pour tenir le coup jusqu'à midi. Un sucre rapide devrait précéder également de quelques minutes le repas de midi, en commençant par exemple par le fruit du dessert, afin de compenser rapidement l'hyperinsulinémie préabsorptive. L'ACTH, notoirement hyperglycémiant, a été décrite comme facilitant le sevrage [31,32]. Il était tentant d'essayer des catécholaminergiques comme l'éphédrine, mais une étude récente ne l'a pas trouvée efficace.

RÉFÉRENCES

1.- Gidding SS. Relationship of BMI to change in smoking status: the CARDIA study American Heart Association's Scientific Sessions 2006, Chicago, Nov. 12-15, 2006.

- 2.-Dalbard V, Louis-Sylvestre F : Gain de poids, prise calorique, choix alimentaire du rat pendant et après un traitement chronique à la nicotine. Effet du stress. Rôle de la D-fenfluramine au cours du sevrage. *Semaine Hôpitaux Paris*. 1989 ; 65 : 2476-7.
- 3.-Colberg SR, Casazza GA, Horning, MA, Brooks GA: Increased dependence on blood glucose in smokers during rest and sustained exercise. *Journal of Applied Physiol*. 1994 76(1) : 26-32.
- 4.-Grunberg NE : The effects of nicotine and cigarette smoking on food consumption and taste preferences. *Addictive Behaviors*. 1982 ; 7 : 317-31.
- 5.-Carles P, Martin C, Molimard R : Validation d'un questionnaire sur les préférences alimentaires des fumeurs et ex-fumeurs. *10e Journée de Tabacologie. Villejuif 14 octobre 1995*. Comptes Rendus à paraître dans *Alcoologie*
- 6.- Fidler JA, West R, Van Jaarsveld CH, Jarvis MJ, Wardle J: Does smoking in adolescence affect body mass index, waist or height? Findings from a longitudinal study. *Addiction* 2007 102(9):1493-501
- 7.- Laaksonen M, Rahkonen O, Prattala R. Smoking status and relative weight by educational level in Finland, 1978-1995. *Prev Med*. 1998 May-Jun;27(3):431-7
- 8.- Akbartartoori M, Lean ME, Hankey CR. Relationships between cigarette smoking, body size and body shape. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Feb;29(2):236-43.
- 9- Canoy D, Wareham N, Luben R*, Welch A*, Bingham S, Day N, Khaw K-T : Cigarette Smoking and Fat Distribution in 21,828 British Men and Women: A Population-based Study. *Obesity Research* (2005)13:1466-1475,
- 10.-Ford ES, Newman J : Smoking and diabetes mellitus. Findings from 1988 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Diabetes Care*. 1991 ; 14 : 871-4.
- 11.-Masson EA, MacFarlane IA, Priestley CJ, Wallymahmed M, Flavell HJ : Failure to prevent nicotine addiction in young people with diabetes. *Archives of Disease in Childhood*. 1992 ; 67 : 100-2.
- 12.-Bodmer CW, MacFarlane IA, Flavell HJ, Wallymahmed M, Calverley PM : How accurate is the smoking history in newly diagnosed diabetic patients? *Diabetic Research and Clinical Practice*. 1990 ; 10 : 215-20.
- 13.-Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE : Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *American Journal of Public Health*. 1993 ; 83 : 211-4.
- 14.-Perry IJ, Wannamethee SG., Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG : Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *British Medical Journal*. 1995 ; 310 : 560-4.
- 15.-Muhlhauser I. : Smoking and diabetes. *Diabetic Medicine*. 1990 ; 7 : 10-5.
- 16.- Becker RHA, Frick AD, Fontaine RJ The Effect of Smoking Cessation and Subsequent Resumption on Absorption of Inhaled Insulin *Diabetes Care* '2006)29:277-282,
- 17.-Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Ida Chen YD, Reaven GM : Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet*. 1992 ; 339 : 1128-30.
- 18.-Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U : The insulin resistance in smokers is related to smoking habits . *Arteriosclerosis & Thrombosis*. 1994 ; 14 : 1946-50.
- 19.-Hautanen A, Adlercreutz H : Hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and exaggerated adrenal androgen response to adrenocorticotropin in male. *Diabetologia* 1993 ; 36 : 1275-81.
- 20.-Barbieri RL, York CM, Cherry ML, Ryan KJ : The effect of nicotine, cotinine and anabasine on rat adrenal 11 β -hydroxylase and 21-hydroxylase. *J. of Steroid Biochemistry*. 1987 ; 28 : 25-28.
- 21.-Saah MI, Rayagada M, Grunberg NE : Effects of nicotine on body weight and plasma insulin in female and male rats. *Life Sciences*. 1994 ; 55 : 925-31.
- 22.-Himmi T, Brahiti F, Perrin J, Orsini JC : Sensitivity of lateral hypothalamic neurons to nicotine: origin and possible correlation with nutritional effects of nicotine. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*. 1993 ; 44 : 217-20.
- 23.-Yettefti K, Orsini J-C, Perrin J : Effets de la nicotine sur les régions catécholaminergiques du noyau du faisceau solitaire impliquées dans le contrôle des fonctions de nutrition. *10e Journée de Tabacologie. Villejuif 14 octobre 1995*. Comptes Rendus à paraître dans *Alcoologie*.
- 24.-Gutierrez-Ganzarain A, Playan Uson J, Rubio Aranda E, Castro Ascaso MC, Herrero Garcia T, Acha J : Influencia del habito de fumar sobre el metabolismo hidrocarbonado. *Anales de Medicina Interna*. 1993 ; 10 : 583-6.
- 25.-Langhoff-Roos J, Wibell L, Gebre-Medhin M, Lindmark G : Effect of smoking on maternal glucose metabolism. *Gynecologic & Obstetric Investigation*. (1993), 36, 8-11.
- 26.-West R, Hajek P, Burrows S: Effect of glucose tablets on craving for cigarettes. *Psychopharmacology* 1990; 101: 555-9.
- 27.-Wenk GL : An hypothesis on the role of glucose in the mechanism of action of cognitive enhancers. *Psychopharmacology*. 1989 ; 99 : 431-8.
- 28.-Hall JL, Gonder-Frederick LA, Chewing WW, Silveira J, Gold PE : Glucose enhancement of performance on memory tests in young and aged humans. *Neuropsychologia*. 1989 ; 27 : 1929-38.
- 29.-Benton D, Sargent J : Breakfast, blood glucose and memory. *Biological Psychology*. 1992 ; 33 : 207-12.
- 30.-Molimard R, Varsat B, Martin C, René MN: Glycémie et tabagisme. Etude sur 3114 sujets. *Alcoologie* 1997; 19: 161-2.
- 31.-Bournes S : Treatment of cigarette smoking with short-term high-dosage corticotropin therapy : preliminary communication. *J. R. Soc. Med*. 1985 ; 78 (2) : 629-50
- 32.-Mc Elhaney JL : Repository corticotropin injection as an adjunct to smoking cessation during the initial nicotine withdrawal period : results from a family practice clinic. *Clin. Ther*. 1989 ; 11 : 854-61