

Hypoparathyroïdie,

stratégie diagnostique et thérapeutique



L. RABEHI,
Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques,
CHU Lamine Debaghine, Bab El Oued, Alger.

Résumé

L'hypoparathyroïdie résulte de l'absence ou de l'insuffisance de la sécrétion de l'hormone parathyroïde (PTH), principale hormone régulatrice de l'homéostasie calcique. Le tableau clinique traduit la conséquence de l'hypocalcémie à court, à moyen terme et de son mode d'installation. Ces étiologies sont multiples le plus souvent acquises, rarement héréditaires dont le diagnostic a été amélioré par les progrès de la biologie moléculaire. Son diagnostic positif est biologique évoqué devant la constatation d'hypocalcémie en regard d'un taux de PTH inappropriée bas ou normal. La démarche diagnostique vise à rattacher l'origine parathyroïdienne ou non de cette hypocalcémie. Un bilan lésionnel doit être réalisé surtout dans les hypoparathyroïdies chroniques ou syndromiques, pour adapter la prise en charge. Le traitement de l'hypoparathyroïdie fait appel à la substitution hormonale vitamino-calcique qui doit être régulièrement surveillée et répondre aux objectifs thérapeutiques pour éviter l'iatrogénie notamment l'hypercalciurie. Il peut constituer un challenge pour le praticien afin de trouver le juste équilibre entre l'inconfort de l'hypocalcémie, le risque de l'hypercalciurie et l'hyperphosphatémie. L'hormonothérapie substitutive par la PTH recombinante ou native peut constituer une alternative pour pallier aux inconvénients du traitement standard.

>>> Mots-clés :

Hypoparathyroïdie, PTH, hypocalcémie, CaSR, hypercalciurie

Introduction :

L'hypoparathyroïdie est l'ensemble des manifestations cliniques et paracliniques diverses dues à une diminution ou absence de la sécrétion de l'hormone parathyroïde la « PTH ». Ce qui aura comme conséquence biologique une hypocalcémie exposant le patient à court terme aux risques de crise de tétanie et convulsive, au long terme aux troubles trophiques. Les hypothyroïdies sont d'origines multiples, rarement héréditaires, le plus souvent acquises, dont la chirurgie cervicale est la cause la plus fréquente.

Abstract

Hypoparathyroidism results from the absence or insufficiency of PTH secretion, the main regulating hormone of calcium homeostasis. The clinical picture reflects the consequence of hypocalcemia in short and medium term and its mode of installation. These etiologies are multiple most often acquired, rarely hereditary, improved by advances in molecular biology. Its positive diagnosis is biological, evoked in the presence of hypocalcemia compared to inappropriate low or normal PTH rate. Diagnosis approach aims to link or not a parathyroid origin to this hypocalcemia. A lesion assessment should be performed especially in chronic or syndromic hypoparathyroidism to adapt its management. Treatment of hypoparathyroidism involves vitamino-calcium hormonal substitution, which must be regularly monitored and meet the therapeutic objectives to avoid iatrogenesis including hypercalciuria. It can be a challenge for the clinician to find the right balance between the discomfort of hypocalcemia, hypercalciuria risk and hyperphosphatemia. Hormone replacement therapy with recombinant or native PTH may be an alternative to overcome the stand-alone treatment disadvantages.

>>> Key-words :

Hypoparathyroidism, PTH, hypocalcemia, CaSR, hypercalciuria.

2. Physiopathologie

Le corps humain d'un adulte de 70Kg contient environ 1Kg de calcium et 700 g de phosphore, élément dont l'immense majorité (99% du Ca⁺ et 85 % du PO₄⁻) est localisé dans le cristal d'hydroxyapatite du squelette.

0,1 % du calcium extra osseux se retrouve en extracellulaire mesuré en tant de calcémie totale (40 % est liée aux protéines principalement l'albumine, 10 % liée à des anions, 50% libre sous forme de calcium ionisé).

La calcémie varie étroitement entre 2,15-2,55 mmol/l (86- 102 g/l).

Le maintien de la balance calcique est assuré par trois organes l'intestin, l'os, le rein et un système régulateur représenté par les hormones calcitropes la PTH et le calcitriol (1-25(OH)D₃).

A. PTH :

C'est une protéine de 84 AA synthétisée continuellement et stockée dans les vésicules des cellules parathyroïdes. Elle est sécrétée en réponse immédiate à l'hypocalcémie, mais aussi à plus long terme à la carence en calcitriol, l'hyperphosphatémie et la résistance à la FGF23.

Cette sécrétion est finement régulée par le Ca⁺ plasmatique via le récepteur sensible au calcium « CaSR » exprimé à la surface des cellules parathyroïdes. Une augmentation de la calcémie ionisée active le CaSR, ce qui induit la dégradation de la PTH et la sécrétion de fragments inactifs. Au contraire, la baisse de la calcémie ionisée entraîne une inactivation du CaSR et une stimulation de la sécrétion de la PTH intacte la quelle va :

- Stimuler la libération du Ca⁺ de l'os vers le plasma via le récepteur de la PTH « PTHR1 ».
- Augmenter la réabsorption rénale du Ca⁺ principalement au niveau du tube contourné distal.
- Diminuer la réabsorption rénale du phosphate, ce qui augmente la phosphaturie.
- Stimuler, au niveau rénal, la synthèse et l'activité de 1-α-hydroxylase qui catalyse la transformation du 25(OH)D₃ en 1-25(OH)D₃ ou calcitriol, qui à son tour augmentera l'absorption intestinale du Ca⁺.

B. La vitamine D

La vitamine D calciférol (D₃ Cholécalférol, D₂ ergocalciférol) va subir deux hydroxylation. La 1ère au niveau du foie, en position 25 pour former la 25(OH)D₃. La 2ème au niveau rénal, en position 1 pour former la 1-25 (OH)D₃ ou calcitriol. Cette hydroxylation rénale est régulée et stimulée principalement par la PTH, une hypophosphatémie, une hypocalcémie.

Le calcitriol agit via un récepteur cytosolique le VDR présent dans de nombreux tissus cibles (parathyroïde, rein, os, tube digestif) mais également d'autres organes. Le calcitriol permet l'absorption intestinale et rénale du Ca⁺ et du PO₄⁻, permettant un environnement phosphocalcique favorable à la minéralisation osseuse. En retour le calcitriol diminue la synthèse de la PTH et la prolifération des cellules parathyroïdes.

C. Au cours de l'hypoparathyroïdie

L'hypocalcémie est expliquée par la diminution de la résorption osseuse et de la réabsorption tubulaire rénale de Ca⁺.

L'hyperphosphatémie est en rapport avec une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale. De plus, la diminution de la sécrétion de PTH et l'hyperphosphatémie entraînent la diminution de la synthèse rénale du calcitriol, qui est à l'origine d'une diminution de l'absorption intestinale du Ca⁺.

Clinique

La symptomatologie liée à l'hypocalcémie est variable, Elle peut être modérée et latente, en règle générale bien tolérée. Elle peut être sévère et menaçant le pronostic vital. L'expression du tableau clinique dépendra du degré de l'hypocalcémie, son mode d'installation (aigu, chronique), l'étiologie et l'âge du patient. Les symptômes sont d'autant plus sévères que l'hypocalcémie est de survenue brutale et de début précoce dans la vie. Ils surviennent même chez des patients qui maintiennent des concentrations de Ca⁺ dans les objectifs thérapeutiques.

A. Manifestations paroxystiques

• La Crise de Tétanie :

Elle est fréquente dans l'hypocalcémie aiguë, se caractérise par une contraction musculaire spontanée et persistante secondaire à une augmentation de l'excitabilité neuronale.

Elle débute par des paresthésies et fourmillement des extrémités et de la région péri-buccale, suivies par des fasciculations musculaires, puis surviennent les contractures généralisées ou localisées aux membres supérieurs réalisant « la main d'accoucheur ». À la face « le museau de carpe ».

Aux membres inférieurs l'aspect en « varus équin ». Les contractures peuvent se généraliser à tous les muscles et entraîner des spasmes gastriques, intestinaux, bronchospasmes, et des formes majeures avec spasmes laryngés et crises convulsives généralisées chez le nourrisson.

B. Signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire

Ces signes existent en dehors de la crise de tétanie. Ils sont fréquents et variables selon la gravité et la chronicité de l'hypocalcémie, ils se traduisent par :

Paresthésies distales et péri-buccales, spontanées ou déclenchées par la compression ou l'effort.

- **Signe de Chvostek** : ce signe peu spécifique se traduit par une contracture réflexe de la lèvre supérieure, à la percussion de la joue à mi-distance entre le lobule de l'oreille et la commissure.

- **Signe de Trousseau** : se traduit par la contracture de la main et des doigts en main d'accoucheur, provoquée par la compression du bras par un brassard gonflé à 20 mmHg au-dessus de la PAS pendant 2-3mn.

C. Manifestations chroniques

L'hypocalcémie chronique provoque moins de manifestations neuromusculaires mais plutôt des manifestations diverses et peu spécifiques.

- **Troubles trophiques** : cutanéomuqueux et phanériens, existent à différents niveaux. Peau sèche désquamante, siège de lésions infectieuses surtout mycosiques. Cheveux fins et secs. Les ongles sont striés et cassants. Émail dentaire strié et dépoli avec caries nombreuses et à répétition. Chez les enfants hypocalcémiques, les dents sont fréquemment dysplasiques voire absentes.

- **Troubles neurologiques** : peuvent exister des signes extrapyramidaux, syndromes parkinsoniens, mouvements anormaux choréiques ou athétosiques, des crises comitiales généralisées ou focalisées, résistantes au traitement antiépileptique et régressant après correction de l'hypocalcémie.

- **Troubles digestifs** : les patients peuvent se plaindre de constipation et de coliques abdominales, d'une stéatorrhée avec malabsorption possible par atrophie des villosités intestinales.

- **Troubles psychiques** : ils sont variés et trompeurs, allant du simple changement d'humeur, insomnie et agitation, aux états dépressifs et mélancoliques, névrose s'améliorant après correction de la calcémie.

- **Manifestations oculaires** : la cataracte est la manifestation la plus caractéristique et de topographie évocatrice. Sous capsulaire antérieure ou surtout postérieure, épargnant le noyau du cristallin. Elle est retrouvée chez 28% des patients souffrant d'hypocalcémie depuis plus de 4 ans.

- **Manifestations osseuses** : une déminéralisation du

squelette, avec plus au moins-au long terme-une ostéopénie, des fractures, des tassements vertébraux.

- **Manifestations cardiaques** : lors d'hypocalcémie sévère, des patients peuvent subir des épisodes d'arythmie, troubles de conduction, ou insuffisance cardiaque congestive. Ces troubles ne sont contrôlés qu'après correction de l'hypocalcémie.

- **Calcifications des parties molles** : l'hyperphosphatémie chronique observée au cours de l'hypoparathyroïdie, favorisée par le traitement substitutif, va conduire à la formation de dépôts calciques, liés à l'augmentation du produit phosphocalcique et à l'expression locale de molécules ostéogéniques. Ces calcifications sont classiquement localisées au niveau cérébral (syndrome de Fahr) et rénal mais peuvent s'observer au niveau cutané, articulaire, oculaire et vasculaire.

- **Altération de la qualité de vie** : près de 80% des patients rapportent une fatigue ou une fatigabilité. Beaucoup de patients se plaignent de troubles de la mémoire et de la concentration. La qualité de vie des patients est diminuée. Cependant, aucun lien avec le contrôle biologique, l'étiologie, la durée de la maladie ou encore les traitements instaurés n'a pu être clairement établi.

- **Morbidité** : Le risque d'hospitalisation pour infection est augmenté, même en excluant les infections du tractus urinaire. Cette sensibilité aux infections pourrait être expliquée par le fait que le Ca⁺ est un second messager important pour les cellules immunitaires.

Diagnostic biologique

A. Biologie

Le diagnostic positif de l'hypoparathyroïdie est biologique. Il est posé devant une hypocalcémie associée à une valeur plasmatique de PTH inappropriée non élevée (basse ou normale) contrôlée à deux semaines d'intervalle. Le tableau biologique associe :

- **PTH** : basse ou normale.

- **Hypocalcémie** : inférieur à 2,10 mmol/l (84 mg/l). Pour être correctement interprétée, elle doit toujours être confrontée à la protidémie.

Il convient de calculer la calcémie corrigée par les formules suivantes :

Ca⁺ corrigée = Ca⁺ (mg/l) - [0,689 x (protidémie+50,6)]
ou Ca⁺ (mg/l) - [0,689 x (albumine+40)].

- **Hypocalciurie** : inférieur à 100 mg/24 h chez le patient non traité, en raison de la diminution de la charge filtrée

du calcium, (alors qu'elle est normale voir élevée dans l'hypocalcémie autosomique dominante).

- **Hyperphosphatémie** : par augmentation de la réabsorption tubulaire rénale.
- **Hypophosphatémie** : par diminution de l'excrétion tubulaire rénale.
- **Calcitriol** : est bas en raison de l'absence de stimulation de la 1 α hydroxylase rénale par la PTH.

Les indices de remodelage osseux sont diminués. Il est rare de recourir au test dynamique. Le dosage de l'APMc urinaire avant et après injection de PTH est réservé au diagnostic différentiel entre l'hypoparathyroïdie et pseudo-hypoparathyroïdie.

Où l'APMc augmente dans l'hypoparathyroïdie vraie et non dans la pseudo-hypoparathyroïdie.

B. Paraclinique

- **ECG** : trouble de repolarisation à type d'allongement de l'espace QT et segment ST.
- **EEG** : Images en doublet, triplet ou multiple.
- **Radiologie** : calcifications des noyaux gris de la base. Épaississement des corticales chez l'enfant.
- **DMO** : la diminution de la sécrétion de PTH entraîne une diminution du remodelage osseux, accompagnée d'une augmentation de la minéralisation de l'os cortical ou trabéculaire. Ainsi, chez des patients atteints d'hypoparathyroïdie, il a été constaté une augmentation de la densité minérale osseuse au niveau des sites d'os trabéculaire, avec une diminution de la perte minérale osseuse physiologique au niveau des sites d'os cortical.

Orientation étiologique

A. Sur le plan clinique

Lors de l'exploration d'un patient se plaignant de symptômes évocateurs d'hypocalcémie, et en l'absence d'insuffisance rénale sévère, le diagnostic est avant tout guidé par l'interrogatoire, l'enquête familiale et l'examen clinique. En effet, une chirurgie thyroïdienne oriente vers une hypoparathyroïdie post chirurgicale. L'existence d'autres cas familiaux d'hypocalcémie peut orienter vers le diagnostic d'hypocalcémie autosomique dominante ou d'hypoparathyroïdie héréditaire.

L'examen clinique recherchera des anomalies secondaires à la résistance à d'autres hormones que la PTH et des signes malformatifs fréquemment associées aux syndromes de résistance héréditaire à la PTH (pseudo-hypoparathyroïdies).

B. Sur le plan biologique

Devant la constatation d'une hypocalcémie, le dosage

de la PTH est un élément d'orientation étiologique qui permet de distinguer :

Les hypocalcémies « parathyroïdiennes » où la sécrétion de PTH est inappropriée (basse ou normale) représentées par les hypoparathyroïdies et l'hypocalcémie autosomique dominante.

Les hypocalcémies « extra parathyroïdiennes », où la sécrétion de la PTH est appropriée (élevée) représentées par les pseudo-hypoparathyroïdies et la carence ou la résistance à la Vitamine D.

Étiologies des hyperparathyroïdies

A. Hypoparathyroïdie acquise

- **Iatrogène** : La chirurgie cervicale reste l'étiologie la plus fréquente de l'hypoparathyroïdie (75 % des causes). Pratiquée pour cancer thyroïdien ou laryngé, maladie de Basedow ou goitre multi nodulaire, interventions répétées sur les parathyroïdes. Ou la conséquence d'un œdème ou d'hémorragies altérant la vascularisation des glandes parathyroïdes. Cette hypoparathyroïdie peut être précoce habituellement transitoire, ou tardive généralement définitive.

- **Secondaire à la destruction des glandes** : lors d'irradiation cervicale externe, traitement par l'iode radioactif, infiltration granulomateuse (tuberculose, sarcoidose), néoplasique (métastases d'un cancer), fibro-inflammatoire (thyroïdite de Riedel), maladie de surcharge (Wilson et hémochromatose).

- **Fonctionnelle** : le CaSR est sensible à la magnésémie et sa baisse chronique inhibe la sécrétion de la PTH et entraîne une résistance tubulaire à la PTH. Les désordres du métabolisme du magnésium (hyper ou hypomagnésémie profonde ou chronique) peuvent entraîner une hypoparathyroïdie fonctionnelle.

B. Hypoparathyroïdie génétique

1. Hypoparathyroïdie auto-immune

C'est la seconde cause d'hypoparathyroïdie bien que son diagnostic soit souvent retenu par défaut devant une hypoparathyroïdie idiopathique. Elle peut être sporadique ou familiale avec mode de transmission indéterminé lorsqu'elle est isolée. L'hypoparathyroïdie peut être la composante du syndrome APECED (Poly Endocrinopathie Auto-immune, Candidose, Dystrophie Ectodermique). Ce syndrome héréditaire, de transmission autosomique récessive par mutation du gène AIRE localisé en 21 q22.3 est caractérisé par la triade une candidose cutanéomuqueuse qui est la manifestation la plus précoce, suivi de l'hypoparathyroïdie puis de l'insuffisance surrénalienne.

2. Hypoparathyroïdie Congénitale

Les hypoparathyroïdies congénitales peuvent se révéler en période néonatale par des hypocalcémies permanentes. La PTH est indosable et le traitement par dérivés actifs de la vitamine D ne peut être arrêté sans récurrence de l'hypocalcémie. Plusieurs gènes résumés dans le tableau ont été identifiés. Impliqués dans la genèse des parathyroïdes (GCMB, GATA3, TBX1, TBCE 1-2), la transmission du signal calcique au niveau de la cellule parathyroïdienne (CaSR, GNA11), ou dans les cellules cibles.

- **Le syndrome de Di George** : (syndrome vélocardiofacial) : est la principale étiologie de l'hypoparathyroïdie génétique. Il s'agit d'une hypoparathyroïdie syndromique dans laquelle le tableau clinique est très variable d'un enfant à l'autre et l'hypocalcémie peut parfois être le seul symptôme et s'améliorer durant l'enfance. La micro délétion est présente dans plus de 95% des cas mais est rarement détectée chez les parents (mutation de novo).

- **Les mutations activatrices du gène du récepteur sensible au calcium (CaSR)** : est la deuxième étiologie d'hypoparathyroïdie congénitale, par ordre de fréquence. En cas de mutation activatrice un gain de fonction et un faux signal d'hypercalcémie est transmis et donc la sécrétion de PTH est freinée. Comme ce récepteur existe également au niveau du tubule rénal, la caractéristique de cette hypoparathyroïdie de transmission autosomique dominante est qu'elle associe hypocalcémie et hypercalciurie. La prise en charge doit être prudente, du fait du risque majeur de néphrocalcinose.

Traitement

A. Hypocalcémie chronique

1. Objectif

Le traitement d'une hypoparathyroïdie chronique doit essayer de répondre à plusieurs objectifs : prévenir les symptômes de l'hypocalcémie, maintenir la calcémie dans les limites inférieures de la normale (ou juste en dessous de la normale), maintenir le produit phosphocalcique (calcémie \times phosphorémie) $< 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, éviter l'hypercalciurie et l'apparition de calcifications rénales. Le traitement vise aussi l'amélioration de la qualité de vie des patients, qui doit être évaluée avant, après l'introduction du traitement, et au cours du suivi. Il doit impliquer le patient lui-même par l'éducation notamment quant aux signes indiquant un sous ou un surdosage.

2. Moyens thérapeutiques et dose

- **Calcium** : Carbonate de calcium en comprimé ou sachet à 500 mg. À raison de 1 à 6 g/jour en 2 à 4 prises à prendre au cours du repas car mieux absorbé avec

l'acidité gastrique et permet d'avoir un effet chélateur du phosphore.

- **Vitamine D active**

- **Calcitriol** (Rocaltrol®), capsule de 0,25 μg . À raison de 0,25 à 1,5 μg /jour.

- **Alfacalcidol** ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$), sous forme de gouttes à 0,10 μg , ou capsule de 0,25 ; 0,5 ou 1 μg . À raison de 1 à 3 μg /jr.

Diurétiques thiazidiques (DT), en cas d'hypercalciurie, ce traitement doit être combiné à un régime hyposodé. Hydrochlorothiazide : 12,5 à 100 mg/j. Indapamide : 1,25 à 5 mg/j.

- **Supplémentation en Mg+**. Si hypomagnésémie (mutation activatrice du CaSR, traitement par IPP, DT, malabsorption). Ampoule MAG2 122 mg. Comprimé effervescent, 150mg ; ou à avaler, 100mg. À raison de 300 à 400mg/jour en 2 à 3 prises.

- **Hygiène de vie** : en cas d'hyperphosphatémie il faut réduire la vitamine D active et augmenter la dose du Ca+. Prescrire un régime alimentaire (évitement des viandes, abats, charcuteries, poissons, crustacés, fruits secs, légumes à bouillir). Conseiller un apport alimentaire optimal en Ca+.

3. Surveillance du traitement

Pendant la mise en place du traitement la calcémie peut être mesurée plusieurs fois par semaine, puis toutes les semaines. Une fois la stabilisation obtenue un bilan tous les 3 à 6 mois, voire annuellement selon l'équilibre du patient sera réalisé. Il comprendra calcémie, phosphatémie, magnésium, urée, créatinémie.

Il faut vérifier en périodes d'ajustement thérapeutique la calciurie qui doit être ensuite recontrôlée au moins une fois par an pour atteindre l'objectif celui d'une calciurie $< 4 \text{ mg/kg/24h}$.

B. Hypocalcémie aiguë (crise de tétanie)

Les hypocalcémies symptomatiques ou sévères ($< 70 \text{ mg/L}$ ou $< 1,8 \text{ mmol/L}$), nécessitent un traitement intraveineux.

Il faut préférer l'ampoule de gluconate de Ca+ à 10 % (10 ml contenant 90 mg de Ca+ élément).

Plutôt que le chlorure de Ca+ 10% (10 ml contenant 272 mg de Ca+) car veino-toxique. Ce traitement comporte :

- Administration en urgence en IV lente sur 15 minutes de deux à trois ampoules de gluconate de calcium 10 % dilués dans 50 à 100 ml de SG5 %. A répéter jusqu'à disparition des signes de gravité.

- Ensuite relayer par une perfusion IV apportant 0,5 à 2 mg/kg/h de (moyenne de 1 mg/kg).

- Exemple : pour un sujet pesant 80 kg (1 mg de Ca+ x 80 poids) $\times 24\text{h} = 1920 \text{ mg de Ca+}/24\text{h}$.

- 1920/90 = 21 amp/24h → soit 7 ampoules /8h dans diluées dans 500ml de SGI 5%.
- Passage à la voie per os quand la calcémie est supérieure à 80 mg/l.

Une hypomagnésémie associée doit être recherchée et supplémentée par une à deux ampoules de sulfate de magnésium 10 % par 24 heures. Pouvant être portées à 5 ampoules par 24 heures en cas d'hypomagnésémie sévère (< 0,7 mmol/l).

C. Perspectives thérapeutiques

L'absence de réabsorption tubulaire du Ca⁺ médiée par la PTH, conduit à l'augmentation de la filtration rénale de Ca⁺ et au risque de néphrocalcinose, de lithiase rénale et d'insuffisance rénale.

Le traitement conventionnel vitamino-calcique ne permet pas de remplacer l'effet hypophosphorémiant de la PTH via l'excrétion tubulaire proximale. Ceci expose au

risque de dépôts ectopiques de PO₄⁻ dans les tissus notamment le cerveau. Ainsi le médecin doit jongler entre l'inconfort de l'hypocalcémie et le risque de l'hypercalcémie et hyperphosphatémie. Pour y remédier, la PTH recombinante initialement utilisée pour le traitement de l'ostéoporose a prouvé son efficacité dans l'hypoparathyroïdie. Deux présentations sont disponibles en forme injectable en sous cutané.

PTH (1-34) tériparatide (FORSTEO®). La PTH (1-84) (Natpara®) qui correspond à la forme native. La tolérance est globalement bonne sur une durée de suivi de 6 ans. Cependant il n'a pas été démontré si ce traitement permettait de prévenir les complications de l'hypoparathyroïdie chronique notamment le risque de néphrocalcinose. Ce traitement reste couteux et ne devrait être proposé qu'aux patients mal équilibrés sous traitement vitamino-calcique standard.

Etiologie	Gene	Transmission	% de l'hypoPT	Clinique
SYNDROMIQUE				
PEA1	AIRE 21q22.3	AR	1-10 %	Candidose cutanéomuqueuse. Insuffisance sur-rénale. Autres endocrinopathies auto-immunes.
Di George	Délétions 22q11 TBX1(22q11.2) NEBL (10p)	AD	10-30%	Anomalies palatines, dysmorphie faciale, malformation cardiaque, rénale, oculaire, squelettique, aplasie/hypoplasie thymique.
HDR Sd de Barakat	GATA3(10p14)	AD	Rare	« 4C » : cardiopathie cyanogène, atrésie/sténose choanale, colombe, anomalies des nerfs crâniens, malformation de l'oreille, hypogonadisme
Sd de Kenny-Caffey type 1 Sd de Sanjad-Sakati	TBCE(1q42)	AD	Rare	RCIU sévère /retard staturopondéral, ostéosclérose, épaisissement de la corticale, malformation oculaire, microcéphalie (forme AD sévère)
Sd de Kenny-Caffey type 2	FAM11A(11q12)	AR	Rare	idem
Sd de Kearns-Sayre (MELAS, MTPDS)	Genès mitochondriaux Maternelle		Rare	Ophtalmoplégie, ptosis, rétinite pigmentaire, surdité, cardiomyopathie, trouble de la conduction cardiaque, ataxie, déficit cognitif, myopathie des muscles squelettiques, diabète, insuffisance rénale
Sd de Dubowitz	?	?	Rare	Syndrome poly malformatif, retard mental, syndrome d'hyperactivité trouble de l'attention, déficit immunitaire, cancers (hémopathies, neuroblastomes).
NON SYNDROMIQUE				
Hypoparathyroïdie isolée	PTH (11p15)	AR	Rare	
	GCMB (6p24)	AD	1-7 %	
	SOX3 (Xq26)	Lie a l'X récessive	Rare	
	AIRE (21q22.3)	AR	Rare	
ADH1	CaSR(3q21)	AD	7-13 %	Hypokaliémie, alcalose métabolique dans le syndrome de Bartter type 5.
ADH2	GNA11 (19p13)		Rare	

Tableau : étiologies de hypoparathyroïdie génétiques

Sd : syndrome ; AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; ADH : autosomal dominant hypoparathyroïdisme

Conclusion

L'hypoparathyroïdie est une cause rare d'hypocalcémie qui se traduit dans les situations aiguës ou chroniques par des signes variés. Elle affecte le fonctionnement de plusieurs organes et par conséquent la qualité de vie. Son diagnostic positif est biologique, et repose sur la mise en évidence d'une hypocalcémie associée à un taux de PTH inapproprié (bas ou normal).

La démarche diagnostique devant une hypocalcémie vise à rechercher son origine parathyroïdienne ou extra parathyroïdienne.

L'hypoparathyroïdie relève d'étiologies multiples dont les causes acquises demeurent les plus fréquentes. Une fois le diagnostic posé, l'étape suivante consistera à faire un bilan lésionnel pour répertorier les complications de l'hyperparathyroïdie chronique surtout dans les formes syndromiques.

Son traitement fait appel à la substitution vitamino-calcique avec les formes actives de vitamine D.

Le traitement sera régulièrement et périodiquement suivi afin de prévenir l'hypercalciurie et l'hyperphosphatémie. La PTH recombinante peut constituer dans le futur une alternative thérapeutique pour pallier aux inconvénients de ce traitement standard surtout pour les patients mal contrôlés.

Date de soumission :

19 Mai 2018.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références :

1. P. Houillier. Physiologies des parathyroïdes. Encycl Méd Chir, Endocrinologie-Nutrition, 10-011-C-10, 2008.
2. Eladari D, Maruani G, Paillard M et Houillier P. Hypoparathyroïdie (à l'exclusion des syndromes de résistance à l'hormone parathyroïdienne). Encycl Méd Chir, Endocrinologie-Nutrition, 10-012-A-10, 2002, 9 p.
3. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Juppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2016 ;101 :2284-99.
4. Champigny MA. Hypoparathyroïdie de l'enfant en France : aspects diagnostiques et étiologiques. Étude multicentrique. Thèse pour le diplôme de doctorat de médecine. Université de Limoges, 2016.
5. S. Espiarda, M.-C. Vantghema, R. Desailoud. Actualisation sur l'hyperparathyroïdie : un peu de théorie, beaucoup de pratique. Annales d'Endocrinologie 78 (2017) S1-S10.
6. Houillier P, Campane C, Maruani G, Paillard M. Traitement de l'hyperparathyroïdie de l'adulte. Med Clin Endocrinol Diabete, 2002, 1 : 53-56.
7. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of Hypoparathyroidism : Present and Future. J Clin Endocrinol Metab 2016 ;101 :2313-24.
8. Rubin MR, Cusano NE, Fan WW, Delgado Y, Zhang C, Costa AG, et al. Therapy of hypoparathyroidism With PTH (1-84) : A Prospective six year Investigation of efficacy and safety. J Clin Endocrinol Metab 2016 ;101 :2742-5

Retrouvez les numéros de 1 année 2018 sur
www.el-hakim.net

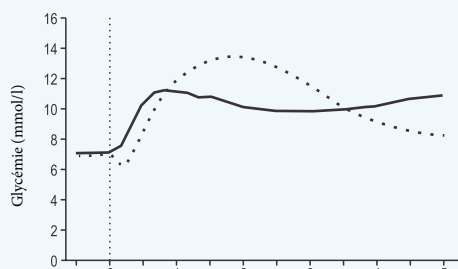


1 - Dénomination du produit : NovoRapid® FlexPen® 100 U/ml Solution pour injection en stylo pré-rempli. **2 - Composition qualitative et quantitative :** 1 ml de solution contenant 100 U d'insuline aspartate* (équivalent à 3,5 mg). 1 stylo pré-rempli contient 3 ml soit 300 U. *L'insuline aspartate est produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Saccharomyces cerevisiae*. Liste des excipients : Glycérol, Phénol, Métaacrésol, Chlorure de zinc, Phosphate disodique dihydraté, Chlorure de sodium, Acide chlorhydrique/Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), Eau pour préparations injectables. **3 - Forme pharmaceutique :** Solution aqueuse, limpide et incolore pour injection en stylo pré-rempli. FlexPen®. **4 - Données cliniques : 4.1 - Indications thérapeutiques :** Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant de 2 ans et plus. **4.2 - Posologie et mode d'administration :** NovoRapid® est un analogue de l'insuline d'action rapide. Posologie : La posologie de NovoRapid® dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. En règle générale, il s'utilise en association avec une insuline à action prolongée ou intermédiaire, administrée au moins une fois par jour. En outre, NovoRapid® peut être utilisé par Perfusion Sous-cutanée Continue d'Insuline (PSCI) dans les systèmes de pompe ou être administré par voie intraveineuse par des professionnels de la santé. Un contrôle glycémique et un ajustement de la posologie de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal. Les besoins individuels en insuline chez l'adulte et chez l'enfant se situent généralement entre 0,5 et 1,0 U/kg/jour. Schéma thérapeutique : En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, 50 à 70 % de ces besoins peuvent être couverts par NovoRapid® et les 30 à 50% restant par de l'insuline à action prolongée ou intermédiaire. Perfusion Sous-cutanée Continue d'Insuline (PSCI) : NovoRapid® administré seul peut être utilisé en PSCI dans les systèmes de pompe. Dans ce cas, NovoRapid® couvrira à la fois l'exigence d'un bolus d'insuline (50-70%) et le taux d'insuline basale (30-50%). Un ajustement de la posologie peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire ou en cas de maladie concomitante. NovoRapid® présente un délai d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine soluble. En raison de la durée plus courte, NovoRapid® a un risque plus faible de causer des épisodes d'hypoglycémie nocturne. **Populations particulières :** Comme pour toutes les insulines, il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la posologie de l'insuline aspartate de façon individuelle chez les patients âgés et les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques. Utilisation chez l'enfant : Chez les adolescents et les enfants de 2 ans et plus, NovoRapid® peut être préféré à l'insuline humaine soluble dans le cas où un délai d'action rapide peut se révéler utile (voir section 5.1 et 5.2) comme par exemple, pour planifier les injections par rapport aux repas. **Transfert d'autres produits insuline :** Lors du remplacement d'autres insulines, un ajustement de la dose de NovoRapid® et de l'insuline basale pourra être nécessaire. **Mode d'administration :** NovoRapid® est administré par voie sous-cutanée par injection dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïde ou la région fessière. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de réduire le risque de lipodystrophie. Comme pour toutes les insulines, l'absorption est plus rapide si l'injection est effectuée en sous-cutané dans la paroi abdominale plutôt que dans un autre site d'injection. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique. Cependant, la durée d'action rapide comparée à l'insuline humaine soluble est maintenue indifféremment du site d'injection. En raison de son délai d'action plus rapide, NovoRapid® doit généralement être administré immédiatement avant le repas. Si nécessaire, NovoRapid® peut être injecté peu après le repas. Administration avec FlexPen® NovoRapid® FlexPen® est un stylo pré-rempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables NovoFine® ou NovoTwist® d'une longueur ne dépassant pas les 8 mm. FlexPen® délivre 1-60 unités par palier de 1 unité. NovoRapid® FlexPen® a un code couleur et est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées. Perfusion Sous-cutanée Continue d'Insuline (PSCI) : NovoRapid® peut être administré par Perfusion Sous-cutanée Continue d'Insuline (PSCI) à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline. La PSCI doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés. En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, NovoRapid® ne doit jamais être mélangé à un autre médicament. **Voie intraveineuse :** Si nécessaire, NovoRapid® peut être administré en injection par voie intraveineuse par des professionnels de santé. Par voie intraveineuse, les systèmes de perfusion contenant NovoRapid® 100 U/ml à des concentrations d'insuline aspartate allant de 0,05 U/ml à 1,0 U/ml dans des solutés de perfusion de chlorure de sodium à 0,9%, de 5% dextrose ou 10% dextrose contenant 40 mmol/l de chlorure de potassium en utilisant des poches à perfusion en polypropylène restent stables à température ambiante durant 24 heures. Malgré leur stabilité dans le temps, une certaine quantité d'insuline s'adsorbera dès le départ à la poche à perfusion. La glycémie doit être contrôlée durant la perfusion d'insuline. **4.3 - Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir section 6.1). **4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Avant de voyager dans des pays avec des fuseaux horaires différents, le patient devra consulter son médecin dans la mesure où il devra éventuellement prendre son insuline et ses repas à des horaires différents. **Hyperglycémie :** Une posologie inadaptée ou un arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et de rougeurs cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine. Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale. **Hypoglycémie :** L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie. Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins d'insuline du patient (voir sections 4.8 et 4.9). Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement des signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien. Compte tenu du mécanisme d'action (pharmacodynamie) des analogues de l'insuline à action rapide, si un épisode hypoglycémique survient, il peut survenir plus rapidement après l'injection de cette insuline qu'après l'injection d'une insuline humaine soluble. Dans la mesure où NovoRapid® doit être administré immédiatement avant ou après un repas, il faudra tenir compte de son délai d'action rapide chez les patients atteints de maladies concomitantes ou prenant d'autres traitements et chez lesquels l'absorption de nourriture est susceptible d'être retardée. Les maladies concomitantes, en particulier les infections et états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïde peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline. Si le patient change de type d'insuline, les symptômes précurseurs d'hypoglycémie peuvent être modifiés ou devenir moins prononcés que ceux survenus avec leur précédente insuline. **Transfert d'autre produits insuline :** En cas de changement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical attentif. Les changements de concentration, de marque (fabricant), de type, d'origine (insuline humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication peuvent nécessiter un changement de posologie. Les patients qui passent à NovoRapid® en remplacement d'un autre type d'insuline pourront nécessiter une augmentation du nombre d'injections quotidiennes ou une modification de la posologie par rapport à leurs insulines habituelles. Si un ajustement de la posologie s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première injection ou pendant les premières semaines ou les premiers mois. **Réactions au site d'injection :** Comme avec toute insulinothérapie, des réactions au site d'injection peuvent survenir et se traduisent par : douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région réduit le risque de développer ces réactions. Ces réactions disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au site d'injection peuvent nécessiter l'arrêt de NovoRapid®. Association des Thiazolidinediones avec les insulines : Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés lorsque les Thiazolidinediones étaient utilisées en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque congestive. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant les Thiazolidinediones et les insulines est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive, de prise de poids et d'œdème. Les Thiazolidinediones devront être arrêtées si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient. Anticorps anti-insuline L'administration d'insuline peut induire la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de tels anticorps anti-insuline pourrait nécessiter un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie. **4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose. **Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline du patient :** Antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides. **Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline du patient :** Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol. Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie. Loctréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline. L'alcool peut intensifier ou ré

duire l'effet hypoglycémiant de l'insuline. **4.6 - Grossesse et allaitement :** **Grossesse :** NovoRapid® (insuline asparte) peut être utilisé chez la femme enceinte. Les données de deux essais cliniques randomisés contrôlés (322 + 27 grossesses exposées) ne montrent pas d'effets délétères de l'insuline asparte sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né en comparaison à l'insuline humaine (voir section 5.1). Chez la femme enceinte diabétique (diabète de type 1 ou 2 ou diabète gestationnel), il est recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre, puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent généralement rapidement au niveau antérieur à la grossesse. **Allaitement :** L'administration de NovoRapid® pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction. L'insulinothérapie de la mère qui allaite ne présente aucun risque pour le bébé. Il peut cependant être nécessaire d'adapter la posologie de NovoRapid®. **4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite automobile ou l'utilisation de machines). Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou pas familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être ré-évaluée. **4.8 - Effets indésirables :** a. Résumé du profil de tolérance : Les effets indésirables observés chez les patients traités par NovoRapid® sont le plus souvent dus à l'action pharmacologique de l'insuline. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des schémas posologiques utilisés et du niveau du contrôle glycémique, voir le paragraphe c ci-dessous. Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des oedèmes et des réactions au niveau du site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit au niveau du site d'injection) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement de nature transitoire. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. b. **Liste tabulée des effets indésirables :** Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques et classés par fréquence MedDRA et selon le système de classification par organe. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); très rare ($\leq 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Affections du système Immunitaire	Peu fréquent – urticaire, rash, éruptions
	Très rare – Réactions anaphylactiques*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent – Hypoglycémie*
Affections du système nerveux	Rare – Neuropathie périphérique (Neuropathie douloureuse)
Affections oculaires	Peu fréquent – Anomalies de la réfraction
	Peu fréquent – Rétinopathie diabétique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent – Lipodystrophie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent – Réactions au site d'injection
	Peu fréquent – OEdème

* voir le paragraphe c. **c. Description de certains effets indésirables :** Réactions anaphylactiques : La survenue de réactions d'hypersensibilité généralisée (notamment des éruptions cutanées généralisées, démangeaisons, sueurs, troubles gastro-intestinaux, oedème angioneurotique, difficultés respiratoires, palpitations et baisse de la pression artérielle) est très rare mais ces réactions peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. Hypoglycémie : L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est l'hypoglycémie. Celle-ci peut survenir lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure des sueurs froides, pâleur et froidure cutanée, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations. Lors des essais cliniques, la fréquence des hypoglycémies a varié en fonction de la population de patients, des schémas posologiques utilisés et le niveau de contrôle glycémique. Lors des essais cliniques, le taux moyen d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par l'insuline asparte et ceux traités par l'insuline humaine. Lipodystrophie : La lipodystrophie (y compris lipohypertrophie, lipoatrophie) peut survenir au niveau du site d'injection. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone d'injection particulière réduit le risque de développer ces réactions. **4.9 – Surdosage :** Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage. Cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives si de trop fortes doses sont administrées par rapport aux besoins du patient : • Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou de produits sucrés. On conseille donc aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux des produits sucrés. • Les épisodes d'hypoglycémie sévère, avec perte de connaissance, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par le personnel médical. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra aussi être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute. **5 - Propriétés pharmacologiques :** **5.1 - Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : Médicament utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, d'action rapide: code ATC A10AB05. **Mécanisme d'action :** L'effet hypoglycémiant de l'insuline asparte est dû à la liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses facilitant ainsi l'assimilation du glucose et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose. NovoRapid® possède un délai d'action plus rapide que l'insuline humaine soluble, de plus la glycémie se maintient à des valeurs plus basses dans les quatre heures qui suivent le repas. Après injection sous-cutanée, la durée d'action de NovoRapid® est inférieure à celle de l'insuline humaine soluble. Fig. I. Concentrations de glucose dans le sang après une dose unique avant le repas de NovoRapid® injectés immédiatement avant un repas (courbe pleine) ou d'insuline humaine soluble administré 30 minutes avant un repas (courbe en pointillés) chez les patients avec diabète de type 1. Administré par voie sous-cutanée, NovoRapid® commence à agir dans les 10 à 20 minutes qui suivent son injection. Son effet maximum apparaît de 1 à 3 heures après l'injection. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures. Glycémie (mmol/l) heures. L'insuline asparte est équivalente à l'insuline humaine soluble sur une base molaire. Adultes : Chez des patients diabétiques de type 1, les essais cliniques ont montré que la glycémie postprandiale avec NovoRapid® était inférieure à celle obtenue avec l'insuline humaine soluble (Fig. I). Lors de deux essais à long terme réalisés en ouvert chez des patients diabétiques de type 1 incluant respectivement 1070 et 884 patients, NovoRapid® a réduit les concentrations d'hémoglobine glyquée de 0,12 points de pourcentage [95 % I.C. 0,03 ; 0,22] et de 0,15 points de pourcentage [95 % I.C. 0,05 ; 0,26] par rapport à l'insuline humaine ; la significativité clinique de ces résultats est limitée. Sujets âgés : Une étude randomisée en double aveugle cross-over PK/PD comparant l'insuline asparte et l'insuline humaine a été effectuée chez les sujets âgés atteints de diabète de type 2 (19 patients âgés de 65-83 ans, âge moyen de 70 ans). Les différences de propriétés pharmacodynamiques relatives (GIRmax, AUCGIR, 0-120min) entre l'insuline asparte et l'insuline humaine chez les sujets âgés



étaient similaires à celles observées chez les sujets sains et les sujets diabétiques plus jeunes. Enfants et adolescents : Administrée à l'enfant, NovoRapid® a présenté un contrôle glycémique à long terme comparée à l'insuline humaine soluble. Un essai clinique comparant l'insuline humaine soluble préprandiale avec de l'insuline aspartate postprandiale a été réalisée chez des petits enfants (20 patients âgés de 2 à moins de 6 ans, étudiés pendant 12 semaines, parmi ceux-ci, quatre ont moins de 4 ans) et un essai à dose unique de PK/PD a été réalisée chez les enfants (6-12 ans) et les adolescents (13-17 ans). Le profil pharmacodynamique de l'insuline aspartate chez les enfants était similaire à celui observé chez les adultes. Chez les patients diabétiques de type 1, les essais cliniques ont montré que le risque d'hypoglycémie nocturne était moins important avec l'insuline aspartate qu'avec l'insuline humaine soluble. Le risque d'hypoglycémie journalière n'augmente pas de façon significative. Grossesse : Un essai clinique comparant la tolérance et l'efficacité de l'insuline aspartate versus l'insuline humaine soluble dans le traitement du diabète de type 1 chez la femme enceinte (322 femmes enceintes exposées (Insuline aspartate : 157 ; insuline humaine soluble : 165)) n'a pas montré d'effets délétères de l'insuline aspartate sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. Par ailleurs, un essai clinique où 27 femmes présentant un diabète gestationnel ont été randomisées vers des traitements avec l'insuline aspartate vs l'insuline humaine (insuline aspartate : 14 ; insuline humaine soluble : 13) a montré des profils de tolérance similaires entre les traitements ainsi qu'une amélioration significative du contrôle de la glycémie postprandiale dans le groupe traité avec l'insuline aspartate.

5.2 - Propriétés pharmacocinétiques : La substitution de l'acide aminé proline par de l'acide aspartique en position B28 réalisée sur NovoRapid® réduit la tendance à la formation d'hexamères observée avec l'insuline humaine soluble. NovoRapid® est donc absorbé plus rapidement que l'insuline humaine soluble à partir du tissu sous-cutané. En moyenne, le temps d'apparition de la concentration maximale est inférieur de moitié à celui de l'insuline humaine soluble. Chez des patients atteints de diabète de type 1, une concentration plasmatique maximale moyenne de 492 ± 256 pmol/l a été observée 40 (gamme interquartile: 30- 40) minutes après injection sous-cutanée d'une dose de 0,15 U/kg de poids corporel. Le retour aux concentrations d'insuline de départ se fait en 4 à 6 heures environ après l'injection. Une vitesse d'absorption légèrement plus lente a été observée chez les patients atteints de diabète de type 2, se traduisant par une Cmax inférieure (352 ± 240 pmol/l) et un tmax retardé (60 (gamme interquartile: 50-90) minutes). La variabilité intraindividuelle du temps d'apparition de la concentration maximale est significativement moins importante pour NovoRapid® que pour l'insuline humaine soluble ; par contre, la variabilité intra-individuelle de Cmax est plus importante avec NovoRapid®.

Enfants et adolescents : Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de NovoRapid® ont été étudiées chez des enfants (6-12 ans) et des adolescents (13-17 ans) atteints de diabète de type 1. L'insuline aspartate a été absorbée rapidement dans les deux groupes, avec un tmax similaire à celui de l'adulte. Cependant, une variation de Cmax a été observée en fonction de l'âge, ce qui souligne l'importance du dosage individuel de NovoRapid®.

Sujets âgés : Les différences relatives de propriétés pharmacocinétiques entre l'insuline aspartate et l'insuline humaine soluble chez les sujets âgés (65-83 ans, âge moyen 70 ans) diabétiques de type 2 étaient similaires à celles observées chez les sujets sains et les sujets diabétiques plus jeunes. Une diminution du taux d'absorption a été observée chez les sujets âgés, induisant un tmax retardé (82 (gamme interquartile: 60-120) minutes), alors que la Cmax était similaire à celle observée chez les sujets diabétiques de type 2 plus jeunes et légèrement plus basse que chez les sujets diabétiques de type 1.

Insuffisance hépatique : Une étude de pharmacocinétique à dose unique d'insuline aspartate a été réalisée chez 24 sujets ayant une fonction hépatique normale à sévèrement altérée. Chez les sujets ayant une insuffisance hépatique, le taux d'absorption était diminué et plus variable, induisant un tmax retardé de 50 min chez les sujets ayant une fonction hépatique normale à 85 min chez les sujets avec des troubles hépatiques modérés à sévères. L'ASC, Cmax, et CL/F étaient similaires chez les sujets ayant une fonction hépatique diminuée en comparaison aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale : Une étude de pharmacocinétique à dose unique d'insuline aspartate a été réalisée chez 18 sujets ayant une fonction rénale normale à sévèrement altérée. Aucun effet apparent de la clairance de la créatinine sur les valeurs de l'ASC, Cmax, CL/F, et le tmax de l'insuline aspartate n'a été mis en évidence. Les données sont limitées chez les sujets ayant une insuffisance rénale sévère à modérée. Les sujets ayant une insuffisance rénale nécessitant un traitement par dialyse n'ont pas été étudiés.

5.3 - Données de sécurité préclinique : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou toxicité des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Lors des essais in vitro évaluant à la fois la liaison aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1 et les effets sur la croissance cellulaire, l'insuline aspartate s'est comportée de façon très similaire à l'insuline humaine. Les études ont également montré que la dissociation de la liaison sur le récepteur à l'insuline était identique à celle de l'insuline humaine.

6 - Données pharmaceutiques :

6.1 - Incompatibilités : Certaines substances mélangées à NovoRapid® peuvent entraîner une dégradation de l'insuline aspartate, c'est le cas des médicaments contenant des thiols ou des sulfites. Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments. Les exceptions sont l'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) et les liquides de perfusion décrits dans la section 4.2.

6.2 - Durée de conservation : 30 mois quand conservé entre 2°C – 8°C. Après la première ouverture ou gardé sur soi comme réserve : le produit doit être conservé pendant 4 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 30°C.

6.3 - Précautions particulières de conservation :

Avant ouverture : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.

Durant la période d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : Ne pas réfrigérer. Conserver à une température inférieure à 30°C. voir section 6.2. Ne pas congeler. Conserver le capuchon du stylo sur FlexPen®, afin de le protéger de la lumière. NovoRapid® doit être conservé à l'abri de la chaleur excessive et de la lumière. La date d'expiration est imprimée sur l'étiquette et la boîte.

6.4 - Nature et contenu de l'emballage extérieur : 3 ml de solution contenue dans une cartouche (verre de type 1), munie d'un piston (bromobutyl) et d'une fermeture en caoutchouc (bromobutyl/polyisoprène) contenue dans un stylo prérempli multidose jetable en polypropylène dans une boîte en carton. Boîtes de 1,5 et 10 stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.5 - Précautions particulières d'élimination et autre manipulation : Les aiguilles et NovoRapid® FlexPen® ne doivent pas être partagés avec autrui. La cartouche ne doit pas être ré-remplie. NovoRapid® ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et incolore. NovoRapid® ne doit pas être utilisé s'il a été congelé. Le patient doit être averti du fait qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection. En cas d'urgence chez les utilisateurs actuels de NovoRapid® (hospitalisation ou mauvais fonctionnement du stylo d'insuline), NovoRapid® peut être prélevé du FlexPen® à l'aide d'une seringue de 100 U.

7- Conditions de délivrance : Sur prescription médicale, Liste II.

8- Présentation : Solution injectable en stylo pré-rempli. FlexPen®.

9- Numéro d'identification administrative : 07/ 14 B 223 /069

10- Détenteur de la Décision d'Enregistrement : Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK- 2880 Bagsvaerd - Danemark.

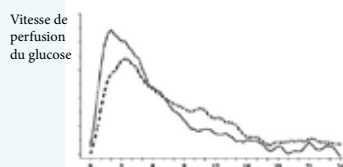
Résumé des Caractéristiques du Produit NovoMix* 30 FlexPen* 100 U/ml Suspension injectable en stylo pré-rempli 1- **Dénomination du produit** NovoMix* 30 FlexPen* 100 U/ml, suspension injectable en stylo pré-rempli. 2- **Composition qualitative et quantitative** 1 ml de suspension contient 100 U d'insuline aspartate* soluble/insuline aspartate* protamine cristallisée dans un rapport de 30/70 (soit 3,5 mg). 1 stylo pré-rempli contient 3 ml soit 300 U. * L'insuline aspartate est produite par la technique de l'ADN recombinant sur *Saccharomyces cerevisiae*. **Liste des excipients** Glycérol Phénol Métacresol Chlorure de zinc Phosphate disodique dihydraté Chlorure de sodium Sulfate de protamine Acide chlorhydrique / hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) Eau pour préparations injectables. 3- **Forme pharmaceutique** Suspension injectable en stylo pré-rempli. FlexPen*. Suspension blanche. 4- **Données cliniques 4.1 - Indications thérapeutiques** Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant de 10 ans et plus. 4.2 - **Posologie et mode d'administration** NovoMix* 30 est une suspension biphasique d'analogue de l'insuline, l'insuline aspartate. La suspension contient de l'insuline aspartate à action rapide et à action intermédiaire dans un rapport de 30/70. **Posologie** La posologie de NovoMix* 30 dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Un contrôle glycémique et un ajustement de la posologie de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal. Chez les patients diabétiques de type 2, NovoMix* 30 peut être administré en monothérapie. NovoMix* 30 peut être également administré en association à des antidiabétiques oraux si la glycémie des patients est insuffisamment contrôlée par des antidiabétiques oraux seuls. Pour les patients diabétiques de type 2, la dose initiale de NovoMix* 30 recommandée est de 6 unités au petit-déjeuner et de 6 unités au dîner (repas du soir). NovoMix* 30 peut également être initié en une injection par jour de 12 unités au dîner (repas du soir). Lorsque NovoMix* 30 est utilisé en une injection par jour et que la dose atteint 30 unités, il est généralement recommandé de passer à deux injections par jour en répartissant à part égale la dose du petit déjeuner et la dose du dîner (repas du soir). Si des épisodes récurrents d'hypoglycémies apparaissent dans la journée avec deux injections par jour de NovoMix 30, la dose du matin pourra être répartie en une dose le matin et une dose à midi (soit 3 injections par jour). Un ajustement de la posologie peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. Il est conseillé de suivre les recommandations de titration suivantes pour l'adaptation des doses :

Glycémie préprandiale		Adaptation de la dose de NovoMix* 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dl	- 2U
4,4 – 6,1 mmol/l	80 – 110 mg/dl	0
6,2 – 7,8 mmol/l	111 – 140 mg/dl	+ 2U
7,9 – 10 mmol/l	141 – 180 mg/dl	+ 4U
> 10 mmol/l	> 180 mg/dl	+ 6U

La glycémie préprandiale la plus basse des trois derniers jours doit être prise en compte. La dose ne doit pas être augmentée s'il y a eu un épisode hypoglycémique lors de ces trois derniers jours. L'adaptation des doses peut être réalisée une fois par semaine jusqu'à ce que l'objectif d'HbA1c soit atteint. Les glycémies mesurées avant le repas doivent être utilisées pour adapter la dose précédente. Chez les patients diabétiques de type 1, les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,5 et 1,0 Unité/kg/jour. Ces besoins peuvent être couverts en partie ou en totalité par NovoMix* 30. Les besoins quotidiens en insuline peuvent être plus importants chez les patients présentant une insulino-résistance (due à l'obésité par exemple), et plus faibles chez les patients ayant toujours une sécrétion résiduelle d'insuline endogène. **Populations particulières** **Sujets âgés** NovoMix* 30 peut être utilisé chez les sujets âgés ; cependant l'expérience de l'utilisation de NovoMix* 30 en association avec les antidiabétiques oraux chez les patients de plus de 75 ans est limitée. Comme pour toutes les insulines, chez les sujets âgés, un contrôle glycémique plus intense et l'ajustement de la dose d'insuline aspartate de façons individuelle sont recommandés. Sujets atteints de troubles rénaux ou hépatiques: Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline. Comme pour toutes les insulines, chez les sujets atteints de troubles rénaux ou hépatiques, un contrôle glycémique plus intense et l'ajustement de la dose d'insuline aspartate de façons individuelle sont recommandés. **Population pédiatrique** NovoMix* 30 peut être utilisé chez les enfants et les adolescents à partir de 10 ans lorsque l'insuline prémélangée est préférée. Il existe des données cliniques limitées chez les enfants de 6 à 9 ans (voir section 5.1). Aucune donnée n'est disponible avec NovoMix* 30 chez les enfants âgés de moins de 6 ans. **En remplacement d'autres insulines** Le remplacement de l'insuline humaine biphasique par NovoMix* 30 chez un patient devra débiter avec la même dose et le même schéma d'administration. Il faudra ensuite adapter la dose en fonction des besoins individuels (voir les recommandations de titration pour l'adaptation des doses dans le tableau ci-dessus). Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines (voir rubrique 4.4). **Mode d'administration** NovoMix* 30 doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. NovoMix* 30 ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. L'administration intramusculaire doit être évitée. NovoMix* 30 ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline. NovoMix* 30 doit être administré par voie sous-cutanée au niveau de la cuisse ou la paroi abdominale. Si besoin, la région fessière ou deltoïde peuvent être utilisées. Une rotation des sites d'injection au sein d'une même région devra toujours être effectuée afin de réduire le risque de lipodystrophie. Comme pour toutes les insulines, la durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique. NovoMix* 30 présente un délai d'action plus rapide que l'insuline humaine biphasique et doit généralement être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, NovoMix* 30 peut être injecté peu après un repas. **Administration avec FlexPen*** NovoMix* 30 FlexPen* est un stylo pré-rempli spécialement conçu pour l'usage avec les aiguilles NovoFine* ou NovoTwist* à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm. FlexPen* délivre 1 - 60 unités par palier de 1 unité. NovoMix* 30 FlexPen* a un code couleur et est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées. 4.3- **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir section 2). 4.4- **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Avant de voyager dans des pays avec des fuseaux horaires différents, le patient devra consulter son médecin dans la mesure où il devra éventuellement prendre son insuline et ses repas à des horaires différents. **Hyperglycémie** Une posologie inadaptée ou un arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanée, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine. Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale. **Hypoglycémie** L'omission d'un repas ou d'un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie. Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins du patient (voir sections 4.8 et 4.9). Par rapport à l'insuline humaine biphasique, NovoMix* 30 peut avoir un effet plus important sur la baisse du glucose dans les 6 heures suivant l'injection. Ceci devra être éventuellement compensé, en fonction des patients, par un ajustement de la dose d'insuline et/ou par une prise alimentaire. Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement des signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien. Un contrôle glycémique plus rigoureux peut augmenter le risque d'épisodes hypoglycémiques et nécessite donc une attention particulière lors de l'intensification de la posologie comme décrit dans la section 4.2. Comme NovoMix* 30 doit être administré immédiatement avant ou après un repas, il faudra tenir compte de son délai d'action rapide chez les patients atteints de maladies concomitantes ou prenant d'autres traitements et chez lesquels l'absorption de nourriture est susceptible d'être retardée. Les maladies concomitantes, en particulier les infections et les états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline. Si le patient change de type d'insuline, les symptômes précurseurs d'hypoglycémie peuvent être modifiés ou devenir moins prononcés que ceux survenus avec leur précédente insuline. **En remplacement d'autres insulines** En cas de changement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical attentif. Les changements de concentration, de marque (fabricant), de type, d'origine (insuline humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication peuvent nécessiter un changement de dose. Les patients qui passent à NovoMix* 30 en remplacement d'un autre type d'insuline pourront nécessiter une augmentation du nombre d'injections ou une modification de la dose par rapport à leurs insulines habituelles. Si un ajustement de la posologie s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première injection ou pendant les premières semaines ou les premiers mois. **Modifications au site d'injection** Comme avec toute insulinothérapie, des réactions au site d'injection peuvent survenir, se traduisant par une douleur, une rougeur, un urticaire, une inflammation, des ecchymoses, une tuméfaction et un prurit. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région réduit le risque de développer de telles réactions. Ces réactions disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au site d'injection peuvent nécessiter l'arrêt de NovoMix* 30. **Association des Thiozolidinediones avec l'insuline** Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés lorsque les Thiozolidinediones étaient utilisées en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque congestive. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant les Thiozolidinediones et l'insuline est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive, de prise de poids et de décès. Les Thiozolidinediones devront être arrêtées si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient. **Anticorps anti-insuline** L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de tels anticorps anti-insuline peut nécessiter un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyper- ou hypoglycémie. 4.5- **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose. **Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline du patient** : Antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides. Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline du patient: Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol. Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie. L'octroïde et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline. L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline. 4.6- **Grossesse et allaitement** **Grossesse** NovoMix* 30 n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. Toutefois, les données de deux essais cliniques randomisés contrôlés (157 et 14 grossesses exposées respectivement à l'insuline aspartate en schéma basal-bolus) n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline aspartate sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né lorsque comparée à l'insuline humaine soluble (voir section 5.1). L'expérience clinique avec NovoMix* 30 pendant la grossesse est limitée. Chez la femme enceinte diabétique, il est généralement recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent rapidement au niveau antérieur à la grossesse. **Allaitement** L'administration de NovoMix* 30 pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction. L'insulinothérapie de la mère qui allaite ne présente aucun risque pour le bébé. Il peut cependant être nécessaire d'adapter la dose de NovoMix* 30. 4.7- **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite automobile ou l'utilisation de machines). Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser une machine doit être évaluée. 4.8- **Effets indésirables a. Résumé du profil de tolérance** Les effets indésirables observés chez les patients traités par NovoMix* 30 sont principalement dus à l'action pharmacologique de l'insuline. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hyperglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique, voir le paragraphe c ci-dessous. Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit au site d'injection) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. **b. Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques et classés par fréquence MedDRA et selon le système de classification par organe. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: Très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100); rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Affections du système Immunitaire	Peu fréquent – Urticaire, rash, éruptions
	Très rare – Réactions anaphylactiques*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent – Hypoglycémie*
Affections du système nerveux	Rare – Neuropathie périphérique (neuropathie douloureuse)
Affections oculaires	Peu fréquent – Anomalies de la réfraction
	Peu fréquent – Rétinopathie diabétique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent – Lipodystrophie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent – Réactions au site d'injection
	Peu fréquent – Oedème

* voir le paragraphe c. c. **Description de certains effets indésirables** Réactions anaphylactiques La survenue de réactions d'hypersensibilité généralisée (notamment des éruptions cutanées généralisées, démangeaisons, sueurs, troubles gastro-intestinaux, oedème angio-neurotique, difficultés respiratoires, palpitations et baisse de la pression artérielle) est très rare mais ces réactions peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. **Hypoglycémie** L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est l'hypoglycémie. Celle-ci survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanée, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations. Lors des essais cliniques, la fréquence des hypoglycémies a varié en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique. Pendant les essais cliniques, le taux global d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par l'insuline aspartate et ceux traités par l'insuline humaine. **Lipodystrophie** La lipodystrophie est peu fréquente. Elle peut survenir au niveau du site d'injection. **4.9- Surdosage** Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage, cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives si de trop fortes doses sont administrées par rapport aux besoins du patient : • Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou de produits sucrés. On conseille donc aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux des produits sucrés. • Les épisodes d'hypoglycémie sévère, avec perte de connaissance, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par le personnel médical. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute. **5- Propriétés pharmacologiques** **5.1- Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, combinaison d'un analogue à action intermédiaire -ou action lente et d'un analogue à action rapide. Code ATC : A10AD05. NovoMix[®] 30 est une suspension biphasique de 30 % d'insuline aspartate soluble (analogue de l'insuline humaine à action rapide) et de 70 % d'insuline aspartate protamine cristallisée (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire). La suspension contient de l'insuline aspartate à action rapide et à action intermédiaire dans le ratio 30/70. En termes molaires, l'insuline aspartate est équivalente à l'insuline humaine. **Mécanisme d'action** L'effet hypoglycémiant de l'insuline aspartate est dû à la liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses facilitant ainsi l'assimilation du glucose et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose. NovoMix[®] 30 est une insuline biphasique qui contient 30 % d'insuline aspartate soluble. Grâce à son délai d'action rapide, on peut l'administrer plus près des repas (de 0 à 10 minutes avant/après le repas) que l'insuline humaine soluble. La phase cristalline (70 %) est constituée d'insuline aspartate protamine cristallisée, dont le profil d'activité est similaire à celui de l'insuline humaine NPH. Administré par voie sous-cutanée, NovoMix[®] 30 commence à agir dans les 10 à 20 minutes qui suivent l'injection. Son effet maximum



apparaît 1 à 4 heures après l'injection. Sa durée d'action peut atteindre 24 heures (Figure 1). Figure 1. Profil d'activité de NovoMix[®] 30 (—) et de l'insuline humaine biphasique 30 (---) chez des sujets sains. Lors d'un essai sur 3 mois comparant NovoMix[®] 30 à l'insuline humaine biphasique, administré avant le petit-déjeuner et le dîner chez des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2, NovoMix[®] 30 a permis d'obtenir une glycémie post-prandiale significativement plus basse après les deux repas (petit-déjeuner et dîner). Une méta-analyse portant sur neuf études menées chez des patients diabétiques de type 1 et de type 2 a montré que, en comparaison avec l'insuline humaine biphasique 30, l'administration de NovoMix[®] 30 avant le petit-déjeuner et le dîner a permis d'obtenir un meilleur contrôle de la glycémie post-prandiale (atteinte des glycémies post-prandiales moyennes du petit-déjeuner, déjeuner et dîner). Tandis que la glycémie à jeun était plus élevée chez les patients traités par NovoMix[®] 30, le contrôle glycémique global mesuré par l'hémoglobine glycosylée HbA1c était similaire pour les deux insulines. Dans une étude, 341 patients diabétiques de type 2 ont été randomisés entre un traitement par NovoMix[®] 30 seul ou en association avec la metformine, ou un traitement par la metformine en association à un sulfamide hypoglycémiant. Le taux d'HbA1c après 16 semaines de traitement - n'a pas été différent entre les patients traités par NovoMix[®] 30 en association avec la metformine et les patients traités par la metformine en association à un sulfamide hypoglycémiant.

Dans cette étude, 57 % des patients avaient une HbA1c de départ supérieure à 9 %. Dans ce groupe de patients, le taux d'HbA1c était significativement plus faible après traitement par NovoMix[®] 30 en association à la metformine qu'après traitement par la metformine en association à un sulfamide hypoglycémiant. Dans une étude, des patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés sous antidiabétiques oraux seuls, ont été randomisés entre un traitement par NovoMix[®] 30 deux fois par jour (117 patients) ou un traitement par l'insuline glargine une fois par jour (116 patients). Après 28 semaines de traitement correspondant aux recommandations de doses décrites dans les recommandations de titration, la réduction moyenne d'HbA1c était de 2,8 % avec NovoMix[®] 30 (moyenne d'HbA1c à l'inclusion = 9,7 %), 66 % et 42 % des patients traités par NovoMix[®] 30 ont atteint un taux d'HbA1c inférieur à 7 % et 6,5 % respectivement, et la moyenne des glycémies à jeun a diminué de 1,4 mmol/l (de 14,0 mmol/l à l'inclusion à 7,1 mmol/l). Une méta-analyse réalisée chez des patients diabétiques de type 2 a montré que NovoMix[®] 30, en comparaison à l'insuline humaine biphasique 30, diminuait le risque global de survenue d'épisodes hypoglycémiques nocturnes ainsi que les hypoglycémies majeures. Le risque global d'épisodes hypoglycémiques diurnes était augmenté chez les patients traités par NovoMix[®] 30. **Population pédiatrique** Un essai clinique de 16 semaines comparant le contrôle glycémique post-prandial sous NovoMix[®] 30 administré lors des repas versus insuline humaine/insuline humaine biphasique 30 administré lors des repas et insuline NPH au coucher a été réalisé chez 167 sujets âgés de 10 ans à 18 ans. Le taux moyen d'HbA1c est resté similaire tout au long de l'étude dans les deux groupes de traitement, et il n'y a pas eu de différence du taux d'hypoglycémie avec NovoMix[®] 30 ou l'insuline humaine biphasique 30. Dans un essai clinique en double aveugle et en cross-over (12 semaines de chaque traitement), mené sur une population plus restreinte (54 sujets) et plus jeune (de 6 ans à 12 ans), le taux d'épisodes hypoglycémiques et l'augmentation de la glycémie post-prandiale étaient significativement plus faibles avec NovoMix[®] 30 par rapport à l'insuline humaine biphasique 30. L'HbA1c finale était significativement plus basse dans le groupe traité par l'insuline humaine biphasique 30 que dans le groupe NovoMix[®] 30. **Populations particulières Personnes âgées** Propriétés pharmacodynamiques de NovoMix[®] 30 n'ont pas été étudiées chez les personnes âgées. Toutefois, une étude clinique randomisée, en double-aveugle et en cross-over PK/PD comparant l'insuline aspartate avec l'insuline humaine soluble a été effectuée chez les patients âgés diabétiques de type 2 (19 patients âgés de 65-83 ans, âge moyen 70 ans). Les différences relatives dans les propriétés pharmacodynamiques (GIRmax, AUCGIR, 0-120 min) entre l'insuline aspartate et l'insuline humaine soluble chez les personnes âgées étaient similaires à celles observées chez les sujets sains et chez les sujets plus jeunes souffrant de diabète. **Grossesse** NovoMix[®] 30 n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Toutefois, les données de deux essais cliniques randomisés contrôlés (157 et 14 grossesses exposées respectivement à l'insuline aspartate en schéma basal-bolus) n'indiquent pas de défaut indésirable de l'insuline aspartate sur la santé du fœtus/nouveau-né lorsque comparée à l'insuline humaine soluble. En outre, les données d'un essai clinique incluant 27 femmes atteintes de diabète gestationnel randomisées à un traitement par l'insuline aspartate versus l'insuline humaine soluble (insuline aspartate 14; insuline humaine soluble 13) ont montré des profils de sécurité similaires entre les traitements. **5.2- Propriétés pharmacocinétiques** Absorption, distribution et élimination La substitution de l'acide aminé proline par l'acide aspartate en position B28 de l'insuline aspartate réduit la tendance à la formation d'hexamères comme ce qui est observé avec l'insuline humaine. L'insuline aspartate de la phase soluble de NovoMix[®] 30 représente 30 % de l'insuline totale ; elle est absorbée plus rapidement à partir du tissu sous-cutané que la fraction soluble de l'insuline humaine biphasique. Les 70 % restants sont constitués d'insuline aspartate protamine cristallisée sous forme de cristaux ; dont le profil d'absorption prolongée est similaire à celui de l'insuline humaine NPH. Avec NovoMix[®] 30, la concentration maximale d'insuline sérique est en moyenne supérieure de 50 % à celle observée avec l'insuline humaine biphasique 30. En moyenne, le temps d'apparition de la concentration maximale est inférieur de moitié à celui de l'insuline humaine biphasique 30. Chez des volontaires sains, une concentration sérique maximale moyenne de 140 ± 32 pmol/l a été atteinte 60 minutes environ après injection sous-cutanée d'une dose de 0,20 U/kg de poids corporel. La demi-vie moyenne (t1/2) de NovoMix[®] 30, qui reflète la vitesse d'absorption de la fraction liée à la protamine, était de 8 à 9 heures environ. Le retour aux concentrations sériques de départ s'est fait en 15 à 18 heures après injection sous-cutanée de la dose. Chez les patients diabétiques de type 2, la concentration maximale a été atteinte 95 minutes environ après injection de la dose et des concentrations bien supérieures à zéro ont été mesurées 14 heures au moins après l'administration. **Populations particulières Personnes âgées** : Les propriétés pharmacocinétiques de NovoMix[®] 30 n'ont pas été étudiées chez les patients âgés. Cependant, les différences relatives dans les propriétés pharmacocinétiques entre l'insuline aspartate et l'insuline humaine soluble chez les sujets âgés (65-83 ans, âge moyen 70 ans) présentant un diabète de type 2, étaient similaires à celles observées chez les sujets sains et chez les sujets plus jeunes souffrant de diabète. Un taux d'absorption plus faible a été observé chez les sujets âgés, résultant en un Tmax plus tardif (plage 82 (interquartile: 60-120) minutes), alors que la Cmax était similaire à celle observée chez les sujets plus jeunes atteints de diabète de type 2 et légèrement inférieure à celle observée chez les sujets atteints de diabète de type 1. **Troubles rénaux ou hépatiques** : Les propriétés pharmacocinétiques de NovoMix[®] 30 n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique Population pédiatrique : Les propriétés pharmacocinétiques de NovoMix[®] 30 n'ont pas été étudiées chez les enfants ou les adolescents. Cependant, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline aspartate ont été étudiées chez des enfants (6 à 12 ans) et des adolescents (13 à 17 ans) atteints de diabète de type 1. L'insuline aspartate a été absorbée rapidement dans les deux groupes, avec un Tmax équivalent à celui de l'adulte. Cependant, une variation de Cmax a été observée en fonction de l'âge, ce qui souligne l'importance de l'ajustement individuel des doses d'insuline aspartate. **5.3- Données de sécurité préclinique** Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et toxicité des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Lors des essais in vitro évaluant à la fois la liaison aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1 et les effets sur la croissance cellulaire, l'insuline aspartate s'est comportée de façon très similaire à l'insuline humaine. Les études ont aussi démontré que la dissociation de la liaison de l'insuline aspartate sur le récepteur de l'insuline était équivalente à celle de l'insuline humaine. **6- Données pharmacocinétiques** **6.1- Incompatibilités** En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments. **6.2 - Durée de conservation** 2 ans. En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve: le produit peut être conservé pendant 4 semaines au maximum lorsque conservé à une température ne dépassant pas 30°C. **6.3 - Précautions particulières de conservation** A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler. Conserver le capuchon du stylo sur FlexPen[®], afin de le protéger de la lumière. NovoMix[®] 30 doit être conservé à l'abri de la chaleur excessive et de la lumière. Conservation en cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : Ne pas mettre au réfrigérateur. Voir section 6.2. **6.4 - Nature et contenu de l'emballage extérieur** Cartouche (verre de type 1) contenant 3 ml de suspension, munie d'un piston (bromobutyl) et d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyl/polysoprene) contenue dans un stylo pré-rempli multidoses jetable en polypropylène, dans une boîte en carton. La cartouche contient une bille de verre qui facilite la remise en suspension. Boîtes de 5 et 10 stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.5- Précautions particulières d'élimination et manipulation** Les aiguilles et NovoMix[®] 30 FlexPen[®] ne doivent pas être partagés. La cartouche ne doit pas être re-remplie. Après avoir sorti NovoMix[®] 30 FlexPen[®] du réfrigérateur, il est recommandé de laisser NovoMix[®] 30 FlexPen[®] atteindre la température ambiante avant de remettre en suspension l'insuline comme précisé dans les instructions concernant la première utilisation. NovoMix[®] 30 ne doit pas être utilisé si le liquide remis en suspension n'apparaît pas uniformément blanc et opaque. Il est nécessaire de préciser au patient qu'il est important de remettre en suspension NovoMix[®] 30 FlexPen[®] immédiatement avant de l'utiliser. NovoMix[®] 30 ne doit pas être utilisé s'il a été congelé. Le patient sera averti du fait qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection. **7- Conditions de délivrance** : Sur prescription médicale, Liste II. **8- Présentation** : Suspension injectable en stylo pré-rempli. FlexPen[®]. **9- Numéro d'identification administrative** : 06/ 14B 225 /069 **10- Détenteur de la Décision d'Enregistrement** Novo Nordisk A/S Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd Danemark www.novonordisk.com