

# Diabète et Ramadan



**Dr A. MERAZKA ;  
Pr M. SEMROUNI ;  
Pr Z. ARBOUCHE.**  
Service d'Endocrino-Diabétologie.  
CHU Beni-Messous, Alger

## Résumé

Le jeûne du mois de Ramadan expose à un risque métabolique majoré chez les patients diabétiques. Toutefois, même si religieusement le patient diabétique peut être exempt du jeun, en pratique beaucoup de diabétiques le réalisent avec ou sans concertation avec le médecin traitant, et donc sans ajustement thérapeutique, ni renforcement du suivi. Les consensus d'experts ont permis récemment d'établir des propositions pour optimiser la prise en charge du diabète au cours du Ramadan. La prise en charge doit être individualisée, un suivi strict est essentiel pour réduire le risque de complications, à savoir le déséquilibre glycémique et /ou les hypoglycémies liées à la prise des sulfamides ou des glinides.

### >>> Mots clés :

Acidocétose, évaluation pré-ramadan, haut risque, hypoglycémie, ajustement thérapeutique.

## Abstract

Ramadan fasting induces a high metabolic risk in some diabetic patients uncontrolled diabetes and hypoglycemia. Therefore, even if diabetic patients can religiously not fast, most of them fast with or without consulting their doctor. Many recommendations and expert's consensus have tried to establish some guidelines concerning diabetes in Ramadan. Nevertheless, regardless of the treatment choices, one must ensure to prepare for the fast, by implementing general and targeted therapeutic education approaches, which are even more important for these populations at higher risk of noncompliance or iatrogenic accidents essentially with some sulfonylureas or glinides.

## Introduction :

Le jeûne du mois de Ramadan induit un risque important chez le patient diabétique, qui sera d'autant plus majoré au cours des 10 ans à venir dans les pays situés loin de l'équateur, avec une durée de jeûne prolongée pouvant atteindre 16 à 18 heures par jour. Toutefois, malgré ce risque, 43% des patients diabétiques de type I (DT1) et 79% des patients diabétiques de type II (DT2) jeunent, selon l'étude EPIDIAR 2001 (Epidemiology of Diabetes and Ramadan), large étude épidémiologique publiée sur la pratique du ramadan réalisée dans 13 pays musulmans. Seulement, 62% des patients DT2 et 68% des patients DT1 reçoivent un avis spécialisé et éventuellement un ajustement thérapeutique durant le mois de Ramadan [1]. Il est extrêmement important que les patients diabétiques et leurs médecins traitants soient conscients des risques potentiels associés au jeûne.

## Complications potentielles liées au diabète provoquées par le jeûne :

Durant le jeûne, la baisse de la glycémie provoque une diminution de l'insulinosécrétion, et une augmentation des hormones contre-régulatrices (glucagon et catécholamines), stimulant ainsi la glycogénolyse et la néoglucogénèse.

Chez les patients DT1, le jeûne prolongé sans injection d'insuline, provoque une augmentation de la néoglucogénèse et de la cétogénèse, d'où le risque d'acidocétose. D'autre part la carence en glucagon et en adrénaline du fait de la neuropathie autonome, les rend plus sensibles aux hypoglycémies. Les patients DT2 peuvent avoir des perturbations similaires en réponse au jeûne prolongé, selon le degré d'insulino-résistance et/ou d'insulinopénie.

## Hypoglycémie :

Durant une période prolongée de jeûne, la réduction de l'apport en aliments est un facteur de risque bien connu d'hypoglycémie en particulier lorsque le patient n'a pas pris soin de faire adapter son traitement en concertation avec son médecin. Le risque d'hypoglycémie est beaucoup plus élevé chez le diabétique de type 1 par rapport au type 2.

## Hyperglycémie :

L'étude EPIDIAR a révélé une multiplication par 5 de l'incidence de l'hyperglycémie grave (nécessitant une hospitalisation) pendant le Ramadan chez les patients DT2 et par 3 chez les DT1 (avec ou sans acidocétose), sans doute due à la réduction excessive de la prise d'hypoglycémifiants, et aux apports importants d'aliments et /ou de sucreries.

## Acidocétose diabétique :

Les patients DT1, qui jeûnent pendant le Ramadan sont exposés à un risque accru de développer une acidocétose diabétique, en particulier lorsque le taux de glycémie est élevé avant le début de la période de jeûne.

## Déshydratation et thrombose :

Le jeûne prolongé et la limitation des apports liquidiens pouvant avoir de graves conséquences dans les climats chauds et humides.

L'hyperglycémie par le biais de la diurèse osmotique qu'elle provoque contribue à la déplétion hydro-électrolytique ; de plus, les diabétiques ont un état d'hypercoagulabilité lié à une augmentation des facteurs de coagulation et une hypofibrinolyse.

Une augmentation des cas d'occlusion de la veine rétinienne a été rapportée pendant le ramadan (28 % de patients diabétiques dans une étude menée en Inde [4]).

**Tableau I :** Définition des niveaux de risque liés au jeûne chez les patients diabétiques

Très haut risque	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypoglycémies non ressenties</li> <li>- Hypoglycémies répétées</li> <li>- Hypoglycémies sévères dans les 3 mois précédents</li> <li>- Patients déséquilibré, acidocétose ou hyperosmolarité dans les 3 mois précédents</li> <li>- Dialyse</li> <li>- Diabète de type 1</li> <li>- Grossesse</li> </ul>
Haut risque	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance rénale</li> <li>- Complications dégénératives avancées</li> <li>HbA1c entre 7,5 et 9,0 %, ou glycémie moyenne entre 1,5 et 3,0 g/l hypoglycémifiant</li> <li>- Sujet âgé avec co-morbidité</li> <li>- Patient sous traitement affectant l'état mental</li> </ul>
Risque modéré	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient bien contrôlé sous insulino-sécréteur d'action courte (glinides)</li> </ul>
Faible risque	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient bien contrôlé sous règles hygiéno-diététiques, metformine, glitazone, acarbose et/ ou traitements ciblant les incrétones ; autrement dit les diabétiques en « bonne santé »</li> </ul>

*Cette classification est basée plutôt sur un consensus d'experts, et non sur des preuves issues d'études cliniques.  
El Farouqi et col. Med des maladies métab. 2014*

## Evaluation médicale en Pré-Ramadan et détermination du risque lié au jeûne :

Une consultation spécifique devrait être proposée 1 à 2 mois avant le Ramadan pour les patients diabétiques désirant jeûner, permettant une évaluation de l'équilibre glycémique et la recherche de comorbidité pouvant s'aggraver par le jeûne, notamment une insuffisance rénale chronique (clairance à la créatinine <60ml/mn), une insuffisance cardiaque, un angor instable. Les patients diabétiques doivent recevoir des conseils éducatifs spécifiques :

- Les apports caloriques devraient être identiques comparés aux apports antérieurs, avec une répartition qualitative en fonction des besoins. Une alimentation variée riche en sucres simples est préférable lors du repas de IFTAR, le IMSAK doit lui, au contraire, être plus riche en sucres complexes d'absorption plus longue permettant d'éviter le risque d'hypoglycémie durant le jeûne. L'hydratation est primordiale et devrait être répartie durant les périodes d'alimentation.

- Une activité physique régulière légère à modérée devrait être préconisée pendant ce mois, sans exercice intense pouvant augmenter le risque d'hypoglycémie en particulier quelques heures avant la rupture du jeûne. Les prières prolongées après le IFTAR sont considérées comme faisant partie de l'activité physique quotidienne.

La consultation de « Pré-Ramadan » permet aussi de déterminer la catégorie de risque lié au jeûne selon le nombre de facteurs de risque, et d'éclairer le patient pour une prise de décision appropriée (Tableau I).

## Ajustement thérapeutique du patient diabétique de type II pendant le Ramadan :

• Les patients traités par Metformine ont un risque faible d'hypoglycémie. Toutefois, pour un meilleur contrôle glycémique, il est recommandé de prendre les deux tiers de la dose lors de l'IFTAR et le tiers restant lors du IMSAK.

• **Patients sous sulfamides hypoglycémifiants (SH) :** théoriquement les SH ne sont pas adaptés aux périodes de jeûne en raison du risque inhérent d'hypoglycémie ; ils doivent être utilisés avec précaution. Ce risque serait plus élevé sous Glibenclamide comparé aux SH de dernière génération (Gliclazide, Glimépiride et Glipizide). Les recommandations d'Asie du sud [4], ainsi que celles de l'ADA [3], sont pour une adaptation individuelle de la prise des SH.

• **Les Glinides :** apparentés aux SH, ont quant à eux, une durée d'action courte permettant un avantage durant le mois de Ramadan chez les patients DT2, avec 2 prises par jour.

• **Inhibiteurs de l' $\alpha$  Glucosidase :** l'Acarbose peut être proposé, notamment en association avec les hypoglycémifiants oraux, pendant le Ramadan durant les repas, car il présente un risque hypoglycémique négligeable.

• **Traitement par les Incrétines :** de nombreuses études démontrent l'avantage des inhibiteurs de la DPP4 (Gliptines), ou des analogues du GLP1 durant le mois de Ramadan avec un risque hypoglycémique moindre comparé aux SH [5]. Ainsi, chez les patients DT2 déséquilibrés désirant jeûner, il est proposé de rajouter une Gliptine plutôt qu'un SH durant la période du mois de Ramadan.

• Patients DT2 insulino-traités : le but du traitement insulinique chez le patient DT2 est de maintenir une glycémie à jeun

correcte avec une éventuelle correction des excursions post-prandiales, tout en évitant le risque hypoglycémique. Néanmoins, le praticien n'est pas autorisé à proposer des schémas d'insulinothérapie hasardeux, le principe de précaution voudrait ne pas observer le jeûne par ces patients.

### Grossesse chez la femme diabétique et Ramadan :

Les patientes ayant une grossesse diabétique ou un diabète gestationnel, sont considérées à très haut risque ; elles doivent être prévenues du risque fœtal et maternel durant le jeûne. L'ASG et l'insulinothérapie intensive sont souvent nécessaires. Cette situation est donc une contre-indication formelle au jeûne.

**Tableau II : La Rupture du jeûne avant IFTAR :** le patient diabétique devrait arrêter immédiatement le jeûne en cas : – Glycémie  $\leq 0,6g/l$  , ou de signes d'hypoglycémie (tremblements, palpitations, troubles visuels, accès de pâleur, confusion...) – Glycémie  $>3g/l$ -Glycémie  $<0,7g/l$  en début de jeûne particulièrement si le patient a pris lors du SHOUR un traitement à base d'insuline, de sulfamides hypoglycémifiants ou de répaglinide. – Les patients devraient éviter de jeûner s'ils présentent une autre comorbidité (insuffisance rénale chronique, clairance créatinine  $<60ml/mn/m^2$ , Insuffisance hépato-cellulaire, angor instable, Insuffisance cardiaque).

## > Points essentiels :

- Le diabète représente l'une des contre-indications possibles pour le patient musulman de ne pas faire le Ramadan.
- Une consultation médicale doit se planifier durant les semaines qui précèdent le mois du jeûne, visant à réévaluer les traitements, les posologies, l'alimentation et la fréquence de l'autosurveillance glycémique.
- Toutefois, beaucoup de patients suivent le jeûne, leur principal risque est de présenter des hypoglycémies sous Insuline, ou sulfonylurées, ou Glinides.
- Sous ADO, ce risque est considérablement réduit en fréquence sous Inhibiteurs DPP4 (lorsqu'on en dispose) Vs Sulfamides ou Répaglinide.
- Les patientes enceintes, et les patients présentant de fortes co-morbidités, surtout cardiovasculaires ou rénales, tout comme les patients DT1 et DT2 insulino-traités, devraient ne pas se soumettre à ce jeûne.

## Références :

- [1] Salti I, al. ; EPIDIAR study group. A population based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries : Results of the epidemiology of diabetes and Ramadan (EPIDIAR) study. Diabetes Care 2004. [2] El Aziz, A. Farouqi et al. Diabète et Ramadan : Mise au point sur les recommandations récentes. Médecine des Maladies Métaboliques 2014. [3] Al-Arouj M. et al. Recommandations for management of Diabetes during Ramadan. Diabetes Care 2010 [4] Bashir MI et al. Role of oral Hypoglycemic agents in the management of type 2 diabetes mellitus during Ramadan. Indian J Endoc. Metab 2012. [5] S. Halimi, M. Lévy. Prise en charge des diabétiques de type 2 durant le ramadan : Quelle place pour les inhibiteurs des DPP4. Médecine des maladies métaboliques 2014.

## Contrôlez vos connaissances !

### Les conséquences du jeûne chez le diabétique :

- Le risque d'hypoglycémie est plus élevé chez le DT1 car il existe un défaut de sécrétion du glucagon et des catécholamines.
- Le risque d'acidocétose est accru chez le DT2 car lié au degré d'insulinopénie.
- Selon EPIDIAR l'incidence de l'hyperglycémie grave est multipliée par 5, due à la réduction de la prise des hypoglycémiantes et aux apports alimentaires importants.
- L'hyperglycémie par le biais de la diurèse osmotique contribue à la déplétion hydro-électrolytique.
- Le mode alimentaire durant le mois de Ramadan n'a pas d'impact sur l'équilibre glycémique.

### La prise en charge du diabète doit être individualisée :

- Le jeûne n'est pas autorisé si HbA1C entre 7,5-9%, ou chez les patients présentant des hypoglycémies non ressenties.
- Le repas de IMSAK doit être riche en sucres simples.

- Les patients sous sulfamides hypoglycémiantes sont à faible risque d'hypoglycémie.
- Le jeûne est formellement contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque, de macroangiopathie avancée.
- Il n'est pas nécessaire d'interrompre le jeûne si la glycémie est >3g/l

### Concernant l'ajustement thérapeutique durant le Ramadan :

- Les glinides (répaglinide) du fait de leur durée d'action courte, sont maintenus à la même posologie.
- De nombreuses études ont démontré l'avantage des inhibiteurs de la DPP4, ou gliptines durant le mois de Ramadan.
- Il n'y a pas de changement dans la posologie des gliptines utilisées, contrairement aux sulfamides et aux glinides.
- Les patients DT2 insulino-traités avec une insuline lente par jour peuvent observer le jeûne.
- Le principe de précaution voudrait que tous les DT2 insulino-traités, quel que soit le schéma d'insulinothérapie, ne doivent pas jeûner le mois de Ramadan.

**Résumé des Caractéristiques du Produit NovoMix® 30 FlexPen® 100 U/ml Mise à jour: Décembre 2015 (STF Q3 2014)2 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*. Pour la liste complète des excipients, veuillez consulter la section 6.1. 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 : 3

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

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 façon 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 débuter 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 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 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 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. Réactions 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'injec-

tion 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 d'œdème. 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 (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. 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'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique, voir le paragraphe ci-dessous. Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (doulour, rougeur, 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 aigue 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 selon le système de classification par organe. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: Très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100); rare (≥ 1/10 000 < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).\* voir le paragraphe c.

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

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, œdème 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 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 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 les 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)

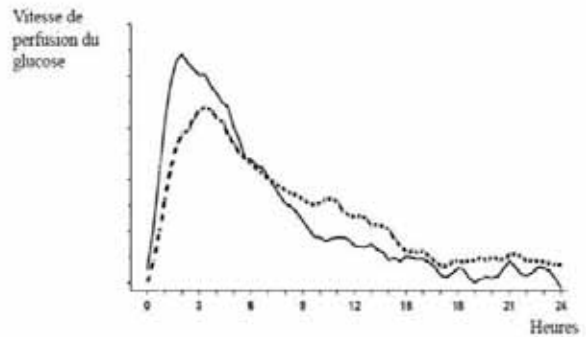


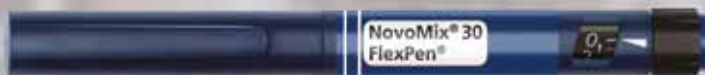
Figure 1 : Profil d'activité de NovoMix® 30 (—) et de l'insuline humaine biphasique 30 (---) chez des sujets sains.

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, 10 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 d'environ 7 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 (GIR<sub>max</sub>, AUC<sub>GIR</sub>, 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 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. 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 aspartique 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 (t<sub>1/2</sub>) 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 rapide humaine 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 T<sub>max</sub> plus tardif (plage 82 (interquartile): 60-120 minutes), alors que le C<sub>max</sub> 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 t<sub>max</sub> équivalent à celui de l'adulte. Cependant, une variation de C<sub>max</sub> 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- Liste des excipients Glycérol Phénol Métacrésol 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. 6.2 - Incompatibilités En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments. 6.3 - 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. 6.4 - 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 6.3. 13 6.5 - 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/polyisobutyl) contenue dans un stylo pré-rempli multidose 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. 6.6- 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 d'attendre que NovoMix® 30 FlexPen® arrive à 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 Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Denmark www.novonordisk.com

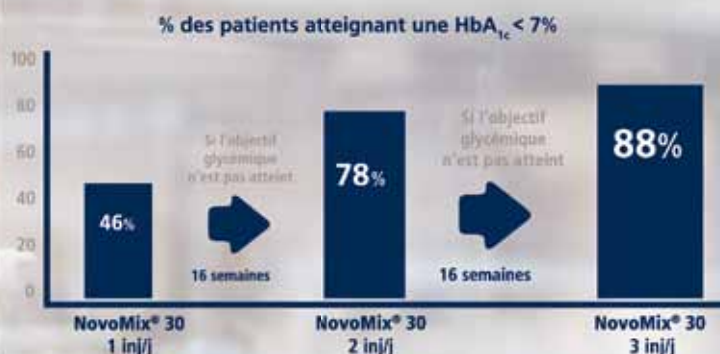
SA PREMIERE  
INSULINE POURRAIT  
ETRE SON UNIQUE  
INSULINE



## NovoMix® 30, l'efficacité en toute confiance



Plus de 8 patients sur 10 atteignent une  $HbA_{1c} < 7\%$   
avec NovoMix® 30 à 1,2 ou 3 inj / j, sans compromis  
sur la sécurité. <sup>1</sup>



Analyses du sous-groupe de patients ayant complété l'étude (n=74)

	Phase 1 1 inj/jr	Phase 2 2 inj/jr	Phase 3 3 inj/jr
Nombre de patients avec événements majeurs d'hypoglycémies	3	3	1
Épisodes d'hypoglycémies nocturnes majeurs	0	0	0

<sup>1</sup>. Adapté d'après Gøtzsche et al. Diabetes Care 2006; 29: 2006-2010