

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

18 décembre 2013

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 4 septembre 2013  
a fait l'objet d'une audition le 18 décembre 2013*

**SUCCICAPTAL 100 mg, gélule**

B/15 (CIP : 340092688383-6)

Laboratoire SERB

DCI	succimer
Code ATC (2013)	V03AB (antidotes)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<b>« Traitement des intoxications par le plomb et le mercure. »</b>

<b>SMR</b>	<b>SMR important</b>
<b>ASMR</b>	L'amélioration du service médical rendu de SUCCICAPTAL 100 mg est celle de la présentation à 200 mg, à savoir importante (ASMR II). La Commission de la transparence reconnaît tout l'intérêt de la présentation à 100 mg, en particulier chez l'enfant.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	SUCCICAPTAL est, en ambulatoire, un traitement de première intention de l'intoxication par le plomb ou par le mercure.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 13/02/2013 (nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière
Conditions actuelles de prise en charge	<input checked="" type="checkbox"/> Sécurité Sociale : taux 65% <input checked="" type="checkbox"/> Collectivités

Classement ATC	2013	
	V	: Divers
	V03	: Tous autres médicaments
	V03A	: Tous autres médicaments
	V03AB	: Antidotes

## 02 CONTEXTE

Le laboratoire demande l'inscription d'un nouveau dosage (100 mg). Cette spécialité a la même indication et le même RCP que le dosage à 200 mg. L'utilisation de ce médicament est associée à l'utilisation d'un test, la mesure de la plombémie, acte inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale. La mise à disposition du dosage à 100 mg permet une meilleure adaptation de la posologie, en particulier pour la population pédiatrique et répond à la demande du CEPS de développer un dosage à 100 mg de la spécialité.

## 03 INDICATION

« Traitement des intoxications par le plomb et le mercure. »

## 04 POSOLOGIE

« Posologie :

La posologie chez l'adulte comme chez l'enfant est de :

- 10 mg/kg (ou 350 mg/m<sup>2</sup>) à administrer toutes les 8 heures pendant 5 jours (soit 30 mg/kg/jour),
- puis 10 mg/kg ou 350 mg/m<sup>2</sup> toutes les 12 heures pendant 2 semaines (soit 20 mg/kg/jour).

Chez l'adulte, 1,80 g/jour ne doivent généralement pas être dépassés.

Les doses en fonction du poids sont donc les suivantes :

Poids	Dose
8 – 15 kg	100 mg / dose
16 – 23 kg	200 mg / dose
24 – 34 kg	300 mg / dose
35 – 44 kg	400 mg / dose
> 45 kg	500 mg / dose

Mode d'administration :  
Voie orale.

Pour les enfants en bas âge, le contenu des gélules peut-être mélangé avec du jus de fruit ou des aliments.

Fréquence d'administration

3 fois par 24 heures à 8 heures d'intervalle les 5 premiers jours du traitement puis toutes les 12 heures pendant 2 semaines.

Durée du traitement :

19 jours.

A l'arrêt du traitement, suivre les concentrations plasmatiques de métaux lourds pendant 10 jours environ car un phénomène de rebond peut apparaître (principalement dû au relargage des stocks osseux) et conduire à réaliser plusieurs cycles de traitement dans les cas les plus sévères (voir rubrique 5.1). »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Le saturnisme est une intoxication aiguë ou chronique par le plomb, ses vapeurs ou ses sels, pénétrant dans l'organisme par voie digestive ou respiratoire, professionnelle ou domestique. Il induit des troubles systémiques qui, selon leur gravité et le moment de l'intoxication, sont réversibles (anémie, troubles digestifs...) ou irréversibles (troubles neurologiques moteurs, encéphalopathie, paralysie pouvant conduire à la mort). La toxicité du plomb est essentiellement neurologique, hématologique et rénale.

L'intoxication au mercure est une maladie essentiellement professionnelle (ouvriers employés à l'extraction et à la métallurgie du mercure, à la fabrication d'explosifs...), contractée par absorption (maladie de Minamata), inhalation, injection ou application cutanée de mercure. Les signes de l'intoxication au mercure sont principalement neurologiques (troubles psychiques, cérébelleux, détérioration intellectuelle) et rénaux (insuffisance rénale), parfois digestifs et hématologiques (à type d'anémie).

Les intoxications au plomb et au mercure sont très rares.

Le succimer est un antidote, chélateur de métaux lourds administrable par voie orale. Il forme avec certains métaux lourds des complexes hydrosolubles stables et éliminables dans les urines.

La spécialité SUCCICAPTAL 100 mg, gélule est indiquée dans le traitement des intoxications par le plomb et le mercure.

La spécialité SUCCICAPTAL gélule 200 mg, déjà commercialisée, est également indiquée dans le traitement des intoxications par le plomb et le mercure. Cette spécialité a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités le 23 avril 1997 et sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux le 25 août 2006 avec un SMR important ; elle est remboursée à 65%.

Par courrier daté du 21 juin 2006, le CEPS a demandé aux laboratoires SERB de développer un dosage à 100 mg de la spécialité, la mise à disposition d'un dosage à 100 mg du succimer permettant d'adapter au mieux la posologie recommandée pour le traitement des intoxications par le plomb et le mercure, en particulier pour la population pédiatrique.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

#### Voie per os :

SUCCICAPTAL 200 mg, gélule, est la seule spécialité autorisée en France pour le traitement des intoxications par le plomb et le mercure utilisable par voie orale.

#### Voie parentérale :

#### **En cas d'intoxications par le plomb**

- calcium édétate de sodium (laboratoire SERB), solution injectable IV, est indiqué dans les intoxications par le plomb
- dimercaprol (B.A.L.), (laboratoire SERB), solution injectable IM est indiqué dans les intoxications saturnines sévères.

#### **En cas d'intoxications par le mercure**

- dimercaprol (B.A.L.), (laboratoire SERB), solution injectable IM est indiqué dans les intoxications aiguës par le mercure.

Ces spécialités administrées par voie parentérale sont uniquement agréées aux collectivités.

### 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	23 avril 1997 (inscription du dosage à 200 mg)
<b>Indication</b>	Traitement des intoxications par le plomb et le mercure.
<b>SMR</b> (libellé)	important
<b>ASMR</b> (libellé)	SUCCICAPTAL apporte une ASMR II par rapport aux autres produits utilisés dans le traitement des intoxications au plomb et au mercure en termes d'efficacité et de tolérance.
<b>Etudes demandées</b>	

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	4 janvier 2006 (inscription Sécurité Sociale, sortie de la réserve hospitalière)
<b>Indication</b>	Traitement des intoxications par le plomb et le mercure.
<b>SMR</b> (libellé)	important
<b>ASMR</b> (libellé)	SUCCICAPTAL conserve l'apport thérapeutique important reconnu par la Commission de la transparence le 23 avril 1997.
<b>Etudes demandées</b>	le dosage de 200 mg n'est pas adapté à la prescription chez l'enfant.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	14 décembre 2011 (renouvellement d'inscription du dosage à 200 mg)
<b>Indication</b>	Traitement des intoxications par le plomb et le mercure.
<b>SMR</b> (libellé)	important
<b>ASMR</b> (libellé)	
<b>Etudes demandées</b>	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

Le laboratoire n'a mené aucune nouvelle étude. Les études présentées dans le tableau 1 sont issues de publications. Toutes sont antérieures à 2011, date du précédent avis de la Commission relatif au succimer ou DMSA.

**Tableau 1** : synthèse des études publiées

Référence de l'étude	Objectifs Méthodologie	Effectifs par groupe Caractéristiques des patients inclus	Posologies Durée traitement	Traitement comparé	Résultats d'efficacité	Résultats de tolérance
<b>INTOXICATIONS AU PLOMB</b>						
<b>• Adultes</b>						
<i>Graziano JH, et al<sup>1</sup></i>	Etude randomisée dose réponse	18 adultes Intoxication chronique: exposition professionnelle au plomb	DMSA 10, 20, ou 30 mg/kg/j pendant 5 jours (1 cycle)	Aucun	↓ plombémie respectivement 35,5%, 58,3% et 72,5%	n=2/18: ↑ modérée et transitoire des ALAT ↑ élimination urinaire zinc et cuivre
<i>Torres-Alanis O, et al<sup>2</sup></i>	Etude ouverte	10 adultes Intoxication chronique: exposition professionnelle au plomb plombémie > 500 µg/l	DMSA 600 mg pendant 5 jours	Aucun	↓ plombémie (29 à 52%, 12h après la fin du traitement)	↑ élimination urinaire zinc et cuivre
<i>Bradberry S, et al.<sup>3</sup></i>	Etude ouverte	17 adultes Intoxication chronique: exposition professionnelle au plomb plombémie > 500 µg/l	DMSA n=16: 30 mg/kg/j pendant 5 jours (2 cycles) n=1: 30 mg/kg/j pendant 5 jours (3 cycles)	Aucun	↓ significative de la plombémie avant et après traitement (p<0,0001)	n=1/17: réaction cutanéomuqueuse (nécessitant l'arrêt du traitement) n=4/17: ↑ transitoire des ALAT ↑ élimination urinaire zinc et cuivre mais sans symptômes associés
<i>Restek-Samarzija N, et al.<sup>4</sup></i>	Etude ouverte	7 adultes Intoxication chronique : exposition professionnelle au plomb Plombémie>500 µg/l	DMSA pendant 19 jours à la dose de 700 mg de DMSA, 3 fois par jour pendant les 5 premiers jours puis 2 fois par jour pendant les	Aucun	↑ élimination urinaire du plomb (p<0,01) (23 à 68%)	Effet rebond ↑ élimination urinaire zinc, cuivre, fer, calcium et magnésium. ↑ modérée et transitoire des ALAT (n=3/7)

<sup>1</sup> Graziano JH, Siris ES, Lolocono N, Silverberg SJ, Turgeon L. 2,3-Dimercaptosuccinic acid as an antidote for lead intoxication. Clin Pharmacol Ther 1985;37:431-8

<sup>2</sup> Torres-Alanis O, Garza-Ocanas L, Pineyro-Lopez A. Effect of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid on urinary lead excretion in exposed men. Hum Exp Toxicol 2002;21:573-7

<sup>3</sup> Bradberry S, Sheehan T, Vale A. Use of oral dimercaptosuccinic acid (succimer) in adult patients with inorganic lead poisoning. Qjm 2009;102:721-32

<sup>4</sup> Restek-Samarzija N, Blanusa M, Pizent A, Samarzija M, Turk R, Corovic N, Jurasovic J. Meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in the treatment of occupationally exposed lead workers. Arh Hig Rada Toksikol. 1998;49:137-45

Référence de l'étude	Objectifs Méthodologie	Effectifs par groupe Caractéristiques des patients inclus	Posologies Durée traitement	Traitement comparé	Résultats d'efficacité	Résultats de tolérance
			jours suivants			
<b>• Enfants</b>						
Liebelt EL, et al. <sup>5</sup>	Etude rétrospective	30 enfants de 5 à 161 mois Intoxication chronique: exposition environnementale au plomb n=7 : plombémie > 450 µg/l n=23 plombémie < 450 µg/l	DMSA 30 mg/kg/j pendant 5 jours puis 20mg/kg/j pendant 14 jours (2 à 6 cycles)	Aucun	↓ plombémie à J6 de 60% et 58% Rebond à 70 % de la valeur initiale à J37-41	n=1/30: vomissements et diarrhées n=17/30: ↑ des ALAT
Besunder JB, et al. <sup>6</sup>	Etude rétrospective	28 enfants de 12 à 147 mois Intoxication chronique: exposition environnementale au plomb plombémie : 250 à 490 µg/l (moyenne 370 µg/l)	DMSA 30 mg/kg/j pendant 5 jours + 20mg/kg/j pendant 14 jours (1 cycle)	Aucun	↓ plombémie de 43% à J18, de 26% à J30 et 31% à J60 Rebond à 70% de la valeur initiale 2 à 3 mois après le traitement	n=1/28: neutropénie
Besunder JB, et al. <sup>7</sup>	Etude rétrospective	39 enfants de 10 à 77 mois Intoxication chronique: exposition environnementale au plomb plombémie : 360-720 µg/l (n=22 : groupe DMSA/EDTA) Pb: 380-900 µg/l (n=23 ; groupe BAL/EDTA)	DMSA/EDTA DMSA 30 mg/kg/j pendant 5 jours + EDTA 1000 mg/m <sup>2</sup> /j (1 cycle) puis DMSA 20mg/kg/j pendant 14 jours Si Pb < 700µg/l	BAL/EDTA n=23 BAL (300 à 500 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 3 jours) + EDTA (1000 à 1500 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 jours) si Pb > 700µg/l	↓ plombémie de 79,9 ± 8,7 % (DMSA/EDTA) vs de 71,2 ± 19,8 % (BAL/EDTA) à la fin du traitement. A J30 après chélation, plombémie équivalente dans les deux groupes	↑ ALAT, vomissement plus fréquents dans groupe BAL/EDTA (5) que DMSA/EDTA (1)
Chisolm JJ, et al. <sup>8</sup>	Etude ouverte	59 enfants de 12 à 65 mois Intoxication chronique: exposition environnementale au plomb plombémie : 250 à 660 µg/l	DMSA 1050 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 jours + 700 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 21 à 23 jours (2 à 5 cycles)	Aucun	↓ plombémie (à moins de 35% de la valeur de prétraitement) à la fin du d'un cycle de traitement de 4 semaines. 2 à 3 semaines après la fin du traitement, rebond à 58%	n=2/59: ↑ phosphatases alcalines n=1/59: éosinophilie n=1/59: ↑ transaminases
Counter SA, et al. <sup>9</sup>	Etude ouverte	35 enfants de 3 à 14 ans Intoxication chronique: exposition	DMSA 200 mg/j si < 25 kg ou 400 mg/j	Aucun	↓ plombémie de 21%	Aucun effet indésirable ni anomalie biologique

<sup>5</sup> Liebelt EL, Shannon M, Graef JW. Efficacy of oral meso-2,3-dimercaptosuccinic acid therapy for low-level childhood plumbism. J Pediatr 1994;124:313-7

<sup>6</sup> Besunder JB, Anderson RL, Super DM. Short-term efficacy of oral dimercaptosuccinic acid in children with low to moderate lead intoxication. Pediatrics 1995;96:683-7

<sup>7</sup> Besunder JB, Super DM, Anderson RL. Comparison of dimercaptosuccinic acid and calcium disodium ethylenediaminetetraacetic acid versus dimercaptopropanol and ethylenediaminetetraacetic acid in children with lead poisoning. J Pediatr. 1997;130:966-71

<sup>8</sup> Chisolm JJ, Jr. Safety and efficacy of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) in children with elevated blood lead concentrations. J Toxicol Clin Toxicol 2000;38:365-75

<sup>9</sup> Counter SA, Ortega F, Shannon MW, Buchanan LH. Succimer (meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA)) treatment of Andean children with environmental lead exposure. Int J Occup Environ Health 2003;9:164-8

Référence de l'étude	Objectifs Méthodologie	Effectifs par groupe Caractéristiques des patients inclus	Posologies Durée traitement	Traitement comparé	Résultats d'efficacité	Résultats de tolérance
		environnementale au plomb plombémie : 534 µg/l	si >25 kg pendant 10 jours (1 cycle)			
<i>Graziano JH, et al.</i> <sup>10</sup>	Etude randomisée dose réponse	21 enfants Intoxication chronique: plombémie : 310 à 490 µg/l	DMSA n=5: 350 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 jours (1 cycle) n=5: 700 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 jours (1 cycle) n=5: 1050 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 jours (1 cycle)	EDTA n=6: 1000 mg/m <sup>2</sup> /j iv pendant 5 jours	Efficacité de la dose de 1050 mg/m <sup>2</sup> /j de DMSA supérieure au traitement classique par EDTA et aux deux autres doses.	n=1/21: vomissement après administration de la 1ère dose n=1/21: vomissement au 4è jour Effet rebond EDTA: ↑ élimination urinaire zinc, cuivre, fer et calcium
<i>Graziano JH, et al.</i> <sup>11</sup>	Rapport de cas	23 enfants de 1 à 10 ans Intoxication aiguë / chronique non précisée plombémie : 500 à 690 µg/l	DMSA n=7: 1050 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 jours (1 cycle) n=6: 1050 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 jours + 350 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 14 jours (1 cycle) n=6: 1050 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 jours + 700 mg/m <sup>2</sup> /j (1 cycle)	EDTA n=4: 1000 mg/m <sup>2</sup> /j iv pendant 5 jours (1 cycle)	↓ plombémie à J6 de: 61% (groupe DMSA) 45% (groupe EDTA)  Après 14 jours : Pb: 73% (pas de chélation) Pb: 66% (DMSA faible dose), Pb: 50% (DMSA fortes doses).	↑ modérée élimination urinaire zinc (< EDTA) et Calcium (id EDTA) n=1/19: ↑ modérée et transitoire des transaminases n=6/19: syndrome pseudo-grippal, rhinorrhée n=1/19: syndrome pseudo-grippal n=2/19: congestion nasale n=1/19: Conjonctivite n=1/19: rash
<i>Farrar HC et al.</i> <sup>12</sup>	Etude randomisée sans aveugle	14 enfants de 1 à 12 ans Intoxication chronique: exposition environnementale au plomb plombémie : 250 à 690 µg/l	DMSA n=7: 1050 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 jours + 700 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 14 jours (1 cycle) n=4: 1050 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5 jours + à 1 semaine d'intervalle 1050 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 5	Aucun	↓ significative plombémie chez les patients recevant le traitement conventionnel (n=7) et alternatif (n=4) sans différence significative entre les deux groupes.	n=1/11: ↑ créatinine

<sup>10</sup> Graziano JH, Lolocono NJ, Meyer P. Dose-response study of oral 2,3-dimercaptosuccinic acid in children with elevated blood lead concentrations. J Pediatr 1988 ;113 :751-7

<sup>11</sup> Graziano JH, Lolocono NJ, Moulton T, Mitchell ME, Slavkovich V, Zarate C. Controlled study of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid for the management of childhood lead intoxication. J Pediatr 1992;120:133-9

<sup>12</sup> Farrar HC, McLeane LR, Wallace M, White K, Watson J. A comparison of two dosing regimens of succimer in children with chronic lead poisoning. J Clin Pharmacol 1999 ;39 :180-3

Référence de l'étude	Objectifs Méthodologie	Effectifs par groupe Caractéristiques des patients inclus	Posologies Durée traitement	Traitement comparé	Résultats d'efficacité	Résultats de tolérance
			jours (1 cycle)			
<i>O'Connor ME, et al.</i> <sup>13</sup>	Etude randomisée en double aveugle	39 enfants de 2 à 5 ans Intoxication chronique: exposition environnementale au plomb plombémie : 300 à 450 µg/l	DMSA n=19 300 mg/j pendant 5 jours + 200 mg/j pendant 14 jours (1 cycle) si ≤15 kg ou 600 mg/j pendant 5 jours + 400 mg/j pendant 14 jours (1 cycle) si >15 kg	Placebo n=20	Pas de différence entre les 2 groupes. Le DMSA n'a pas amélioré à long terme les niveaux de plombémie	Aucun effet indésirable
<i>TLC 2000</i> <sup>14</sup>	Etude randomisée en double aveugle	780 enfants de 12 à 33 mois Intoxication chronique: exposition environnementale au plomb PbS : 20 – 44 µg/dl	DMSA n=396 1050 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 7 jours + 700 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 19 jours (1 à 6 cycles)	Placébo n=384	Groupe DMSA : ↓ Plombémie puis rebond Plombémie à 6 mois après traitement + faible dans le groupe DMSA vs placebo.	n=14/396: rash n=59/396: trauma n=114/396: irritabilité Autres: troubles gastrointestinaux, respiratoires, comportementaux, non significativement différents vs placebo Rebond après 1 semaine de traitement
<b>INTOXICATIONS AU MERCURE</b>						
• <i>Adultes</i>						
<i>Roels HA, et al.</i> <sup>15</sup>	Etude comparative	43 adultes Intoxication chronique par le mercure (inhalation)	DMSA 2 g (1 dose)	Aucun	↑ élimination urinaire de mercure pendant les 24h après administration. 50-70% de l'élimination dans les 8 premières heures	Non mentionnés
<i>Sandborgh Englund G, et al.</i> <sup>16</sup>	Etude randomisée en double aveugle	20 adultes Intoxication chronique par le mercure contenu dans les amalgames dentaires	DMSA n=10 20 mg/kg/j pendant 14 jours (1 cycle)	Placebo n=10	↑ élimination urinaire de mercure de 65% ↓ niveaux de mercure sanguin de 0,04 µg/l/j. Au contrôle à 3	n=5/10: symptômes gastro-intestinaux modérés n=3/10: réaction d'hypersensibilité (2 urticaires, 1 œdème angioneurotique et

<sup>13</sup> O'Connor ME, Rich D. Children with moderately elevated lead levels: is chelation with DMSA helpful? Clin Pediatr 1999 ;38 : 325-31

<sup>14</sup> Treatment of Lead-Exposed Children (TLC) Trial Group. Safety and efficacy of succimer in toddlers with blood lead levels of 20-40 microg/dL. Pediatr Res. 2000; 48 :593-9.

<sup>15</sup> Roels HA, Boeckx M, Ceulemans E, Lauwerys RR. Urinary excretion of mercury after occupational exposure to mercury vapour and influence of the chelating agent meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA). Br J Ind Med 1991;48 :247-53

<sup>16</sup> Sandborgh Englund G, Dahlqvist R, Lindelof B, Soderman E, Jonzon B, Vesterberg O, Larsson KS. DMSA administration to patients with alleged mercury poisoning from dental amalgams: a placebo-controlled study. J Dent Res 1994 ;73 :620-8

Référence de l'étude	Objectifs Méthodologie	Effectifs par groupe Caractéristiques des patients inclus	Posologies Durée traitement	Traitement comparé	Résultats d'efficacité	Résultats de tolérance
					mois, élimination urinaire de mercure revenue au niveau initial	fièvre)
<i>Grandjean P, et al.</i> <sup>17</sup>	Etude randomisée en double aveugle	50 adultes Intoxication chronique par le mercure contenu dans les amalgames dentaires	DMSA 30 mg/kg pendant 5 jours	Placebo	↑ élimination urinaire du mercure chez les patients traités	Non mentionnés
<i>Bluhm RE, et al.</i> <sup>18</sup>	Etude ouverte	53 adultes Exposition aiguë et prolongée au mercure (inhalation)	DMSA n=7 30 mg/kg toutes les 8 h	NAP n=4: 250 mg toutes les 6 h	Les deux agents chélateurs ont permis la mobilisation d'une petite fraction du mercure. DMSA a permis d'augmenter l'excrétion urinaire plus largement que NAP	n=2/7: nausée et vomissement n=1/7: gonflement de la face n=1/7: ↑ ALT and LDH
<b>• Enfants</b>						
<i>Cao Y, et al.</i> <sup>19</sup>	Etude randomisée	780 enfants	DMSA n=396 1050 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 7 jours + 700 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 19 jours (1 à 6 cycles)	Placebo n=384	Pas d'effet sur la concentration en mercure	Non mentionnés

DMSA : succimer

## 08.2 Effets indésirables

Selon le RCP, les événements indésirables le plus fréquemment observés (> 5 %) sont d'ordre digestif, cutané, ou biologique.

Ont été observées, des nausées, vomissements, une diarrhée, perte d'appétit, éruption cutanée, parfois vésiculeuse et pouvant affecter les muqueuses, une élévation transitoire des transaminases, une augmentation de l'excrétion urinaire de cuivre et de zinc, une odeur désagréable de l'haleine, des urines.

De rares cas de réactions d'hypersensibilité ont également été rapportés (urticaire, œdème de Quincke).

Le tableau 2 résume les différents PSUR en termes d'exposition et d'effets indésirables présumés.

**Tableau 2-synthèse des PSUR**

<sup>17</sup> Grandjean P, Guldager B, Larsen IB, Jorgensen PJ, Holmstrup P. Placebo response in environmental disease. Chelation therapy of patients with symptoms attributed to amalgam fillings. J Occup Environ Med 1997 ;39 :707-14

<sup>18</sup> Bluhm RE, Bobbitt RG, Welch LW, Wood AJ, Bonfiglio JF, Sarzen C, Heath AJ, Branch RA. Elemental mercury vapour toxicity, treatment, and prognosis after acute, intensive exposure in chloralkali plant workers. Part I: History, neuropsychological findings and chelator effects. Hum Exp Toxicol. 1992 ;11 : 201-10.

<sup>19</sup> Cao Y, Chen A, Jones RL, Radcliffe J, Caldwell KL, Dietrich KN, Rogan WJ. Does background postnatal methyl mercury exposure in toddlers affect cognition and behavior? Neurotoxicology 2010;31:1-9

Période couverte	1-oct-1996 au 30-sep-2001	1-oct-2001 au 30-sep-2005	1-oct-2005 au 1-juin-2010	2-juin-2010 au 31-mai-2012
Nombre de boîtes vendues (France et Export)	2 900	2 300	39 800	34 000
Nombre d'observations d'effet indésirable préssumé	1	0	0	0
Autres informations significatives	aucune	aucune	aucune	aucune
Conclusions	Pas de modification de l'information de référence			

Commercialisée depuis plus de 10 ans pour ce qui concerne SUCCICAPTAL 200 mg, gélule, cette spécialité bénéficie d'un recul suffisant en termes de sécurité d'emploi, malgré une utilisation relativement faible en raison de la rareté des intoxications au plomb et au mercure.

### 08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du succimer repose sur une revue de la littérature comprenant des articles anciens et de faible qualité méthodologique : nombreuses études ouvertes, rétrospectives pour la plupart, dans des intoxications rares, voire très rares au plomb ou au mercure chez l'adulte et l'enfant. Aucune nouvelle étude clinique n'a été conduite par les laboratoires SERB avec le conditionnement SUCCICAPTAL gélule 100 mg.

Commercialisée depuis plus de 10 ans pour ce qui concerne le succimer, cette spécialité bénéficie d'un recul suffisant en termes de sécurité d'emploi, malgré une utilisation relativement rare.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement par chélateur est le seul spécifique de l'intoxication par le plomb ou le mercure : on utilise soit le dimercaprol par voie I.M réservé en raison de ses effets indésirables graves aux cas sévères de saturnisme avec risque d'encéphalopathie, soit le calcium édétate de sodium par voie I.V. lente, soit le succimer bien toléré et utilisable en ambulatoire.

L'association du succimer à l'EDTA calcicodisodique permet une potentialisation de la mobilisation du métal toxique. Du fait de sa présentation orale, il est plus facilement administrable que les spécialités chélatrices injectables.

SUCCICAPTAL est, en ambulatoire, un traitement de première intention (avis de la Commission de la Transparence du 23 avril 1997, confirmé par les avis de 2006 et 2011). Depuis les recommandations de l'ANAES en 2003<sup>20</sup> et en l'absence d'alternative thérapeutique nouvelle, il n'y a pas eu de changement dans les recommandations sur la prise en charge des patients relevant d'un traitement par le succimer. SUCCICAPTAL est la seule spécialité utilisable par voie orale autorisée en France et disponible en ville pour le traitement des intoxications par le plomb et le mercure.

L'indication d'un traitement chélateur est fonction du tableau clinique et des concentrations de plomb dans le sang (ANAES, 2003) :

<sup>20</sup> ANAES. Conférence de consensus "Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte. Prévention et prise en charge médico-sociale". Lille, Novembre 2003.

- le dimercaprol se présente sous forme de solution huileuse uniquement utilisable par voie I.M. En raison de ses effets indésirables fréquents (fièvre, céphalées, hypertension artérielle, douleurs abdominales...), il est réservé au traitement en hospitalisation des cas sévères de saturnisme présentant un risque d'encéphalopathie.
- le calcium édétate de sodium peut être administré par voie I.V. lente. Il est souvent associé au dimercaprol dans le saturnisme sévère de l'enfant.
- le succimer est plus facilement administrable, mieux toléré et utilisable en ambulatoire. Son association au calcium édétate de sodium en remplacement du dimercaprol permet une potentialisation de la mobilisation du métal toxique.

La mise à disposition d'un dosage à 100 mg permet une meilleure adaptation de la posologie préconisée, en particulier pour la population pédiatrique et répond à la demande du CEPS du 21 juin 2006 de « commercialiser un dosage à 100 mg de la spécialité » SUCCICAPTAL.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les intoxications au plomb et au mercure sont très rares. L'intoxication chronique au plomb est la plus fréquente et touche surtout les enfants. Les manifestations cliniques du saturnisme ne sont pas spécifiques et peuvent associer des troubles hématologiques (anémie), des troubles digestifs (colique saturnine), des atteintes rénales et neurologiques et peuvent être potentiellement graves et irréversibles. Les symptômes de l'intoxication au mercure affectent principalement les fonctions cérébrales (neurotoxique), rénales (néphrotoxique), et endocriniennes. Le mercure a un effet cytotoxique sur les cellules souches du système nerveux central.
- ▀ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans les deux types d'intoxication.
- ▀ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique per os.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention.

#### ▀ Intérêt de santé publique :

Le fardeau de l'intoxication au plomb ou au mercure, bien qu'il s'agisse d'intoxications graves et touchant le plus souvent l'enfant, est faible, eu égard au faible effectif de la population touchée. Cette présentation, particulièrement adaptée à l'enfant, ne présente pas d'intérêt pour la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SUCCICAPTAL 100 mg dans ses indications est important.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM.**

**▀ Taux de remboursement proposé : 65 %**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**L'amélioration du service médical rendu de SUCCICAPTAL 100 mg est celle de la présentation à 200 mg, à savoir importante (ASMR II). La Commission de la transparence reconnaît tout l'intérêt de la présentation à 100 mg, en particulier chez l'enfant.**

### 010.3 Population cible

En l'absence de données épidémiologiques françaises précises, il n'est pas possible de préciser la population cible de SUCCICAPTAL dans le traitement de l'intoxication au plomb et au mercure. Les seules données dont on dispose sont celles de l'InVS<sup>21</sup>. Selon cette source, 2% des enfants de 0 à 6 ans auraient une plombémie supérieure à 100 µg/l. Un traitement chélateur n'est indiqué que pour une plombémie supérieure ou égale à 450µg/l, cependant, ce chiffre ne permet pas de quantifier la population nécessitant un traitement chélateur.

<sup>21</sup> InVS, INSERM-Saturnisme : quelles stratégies de dépistage chez l'enfant ? Expertise opérationnelle 2008.

En raison de leur rareté en France métropolitaine, on ne dispose pas de données relatives aux intoxications par le mercure.

## **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### **► Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications de l'AMM.