

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 septembre 2018

Date d'examen par la Commission : 19 septembre 2018

gluconate de zinc

GRANIONS DE ZINC 15 mg/2 ml, solution buvable en ampoule **B/30 (CIP : 34009 335 247 8 4)**

LABORATOIRE DES GRANIONS

Code ATC	A12CB02 (supplément minéral)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Acrodermatite entéropathique. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	GRANIONS DE ZINC 15 mg/2 ml, solution buvable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à RUBOZINC 15 mg, gélule et EFFIZINC 15 mg, gélule.
ISP	GRANIONS DE ZINC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de première intention dans la prise en charge de l'acrodermatite entéropathique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	21/07/1992 (procédure nationale) Rectificatif du 10/10/2017 : extension d'indication à l'acrodermatite entéropathique.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.	
Classification ATC	A A12 A12C A12CB A12CB02	Voies digestives et métabolisme Suppléments minéraux Autres suppléments minéraux Zinc gluconate de zinc

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de GRANIONS DE ZINC 15 mg/2 ml, solution buvable en ampoule, sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication à l'acrodermatite entéropathique.

L'acrodermatite entéropathique est liée à un déficit d'absorption digestive du zinc. C'est une maladie extrêmement rare, d'origine génétique, qui touche 0,2/100 000 personnes. Le dossier est basé sur des données bibliographiques comme pour les spécialités RUBOZINC et EFFIZINC, deux autres spécialités de gluconate de zinc en gélule de 15 mg. Pour ces spécialités, lors de leur dernier renouvellement d'inscription en 2017 et 2015 respectivement, la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) était modéré.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne.

Acrodermatites entéropathique. »

04 POSOLOGIE

« La posologie journalière à respecter, au moins jusqu'à la puberté, est de 1 ampoule : le traitement devra être poursuivi très rigoureusement sous peine de rechute.

Au moment de la puberté, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie à 2 ampoules quotidiennes. Après cette phase de croissance, il est possible de revenir à 1 ampoule par jour, sous contrôle de la zincémie plasmatique. »

06 BESOIN MEDICAL

L'acrodermatite entéropathique est liée à un déficit partiel de l'absorption intestinale du zinc. Il s'agit d'une maladie génétique de transmission autosomique récessive dont l'incidence est d'environ 0,2 cas pour 100 000¹.

Elle se présente habituellement dans les premiers mois de la vie par un rash cutané qui est très caractéristique dans sa distribution symétrique, péri-orificielle, rétro-auriculaire, atteignant toutes les extrémités. Les lésions érythémateuses au début deviennent rapidement hyperkératosiques. Des lésions muqueuses sont associées, ainsi qu'une alopecie, une diarrhée chronique et un retard de croissance staturo-pondérale. Le diagnostic nécessite un dosage du zinc plasmatique.

Elle est liée à des mutations du gène SLC39A4 codant le transporteur du zinc présent sur la bordure en brosse des entérocytes et qui conduit à un déficit de l'absorption digestive du zinc et, par conséquent, à un déficit systémique en zinc. Elle peut avoir une issue fatale si un apport en zinc n'est pas fourni au nourrisson au moment du sevrage^{2,3}.

Il existe deux autres spécialités à base de gluconate de zinc (RUBOZINC et EFFIZINC) qui se présentent sous forme de gélules dosées à 15 mg, peu adaptées à l'administration chez le nourrisson et le jeune enfant. Par conséquent, le besoin est partiellement couvert.

L'extension d'indication à l'acrodermatite entéropathique de GRANIONS DE ZINC en ampoule buvable, permet de disposer d'une modalité d'administration adaptée aux jeunes patients.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
RUBOZINC 15 mg, gel. (Gluconate de zinc) <i>Labcatal</i>	Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne	09/05/2012	Faible	Sans objet	Oui
	Acrodermatite entéropathique	03/05/2017*	Modéré		
EFFIZINC 15 mg, gel. (Gluconate de zinc) <i>Expanscience</i>	Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne	01/04/2015	Faible	Sans objet	Oui
	Acrodermatite entéropathique	01/04/2015*	Modéré		

*Renouvellement d'inscription

07.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

¹ Les cahiers d'Orphanet – prévalence des maladies rares : une enquête bibliographique. Juillet 2007. <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/>

² Neldner KH, Hambridge KM, Walravens PA. Acrodermatitis enteropathica. Int J Dermatol 1978;17:380-7.

³ Kasana S, Din J, Maret W. Genetic causes and gene-nutrient interactions in mammalian zinc deficiencies: acrodermatitis enteropathica and transient neonatal zinc deficiency as examples. J Trace Elem Med Biol 2015;29:47-62.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Luxembourg	non	

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

La démonstration de l'efficacité du gluconate de zinc dans l'acrodermatite entéropathique repose sur des données de la littérature (44 références publiées). Ces données ne comportent pas d'étude comparative, mais des présentations de cas et des revues de la littérature.

Chez l'enfant une étude rétrospective monocentrique⁴, deux petites séries de 4 et 5 patients respectivement^{5,6} et 44 cas isolés ont été rapportés dans la littérature jusqu'en 2017.

Chez l'adulte, 10 cas patients ont été identifiés dans la littérature dans 9 publications^{7,8,9,10,11,12,13,14,15}.

L'ensemble de ces publications décrit une efficacité rapide des sels de zinc sur les lésions dermatologiques et la diarrhée (voir Tableau 1). L'arrêt du traitement un traitement irrégulier a conduit à une réapparition des symptômes et la reprise du traitement, à la disparition des symptômes.

⁴ Kharfi M, El Fékih N, Aounallah-Skhiri H, Schmitt S, Fazaa B, Küry S, Kamoun MR. Acrodermatitis enteropathica: a review of 29 Tunisian cases. *Int J Dermatol* 2010;49:1038-44.

⁵ Wedad Z Mostafa, A A Al-Zayer. Acrodermatitis Enteropathica in Saudi Arabia. *Int J Dermatol*. 1990;29:134–138.

⁶ Hammersen J, Has C, Galliano M, Linder M, Rossi R, Kohlhase J and Schneider H. Sustained need for high-dose zinc supplementation in children with acrodermatitis enteropathica. *Clinical Pediatrics* 2018;57:99-102.

⁷ Aberg H, Michaëlsson G, Walldius G. Hypertension in a patient with acrodermatitis enteropathica. *Acta Paediatr Scand* 1976;65:757-9.

⁸ Graves K, Kestenbaum T, Kalivas J. Hereditary acrodermatitis enteropathica in an adult. *Arch Dermatol* 1980;116:562-4.

⁹ Ijaz JS, Khairon K M, Shafaq Y. Acrodermatitis enteropathica: Zinc therapy and possible identification of a carrier state through multiple hair zinc analyses over three decades. *Biol Trace Elem Res* 2006;114,1-3:93-105.

¹⁰ Jackson MJ. Zinc and di-iodohydroxyquinoline therapy in acrodermatitis enteropathica. *J Clin Pathol*. 1977;30:284-7.

¹¹ Lie E, Sung S, Hoseon Yang S. Adult immune enteropathy presenting initially with acquired Acrodermatitis enteropathica: a case report. *BMC Dermatology* 2017;17:7.

¹² Lynch WS, Roenigk HH Jr. Acrodermatitis enteropathica. Successful zinc therapy. *Arch Dermatol* 1976; 112(9):1304-7.

¹³ Neldner KH, Hambridge KM. Zinc therapy of acrodermatitis enteropathica. *N Engl J Med* 1975; 292:879-82.

¹⁴ Shelley WB. Malignant melanoma and dermatofibrosarcoma in a 60-year-old patient with lifelong acrodermatitis enteropathica. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:63-6.

¹⁵ Valdes R., Mauret M., Castro A. Acrodermatitis enteropatica : caso clinic y revision de la literatura. *Rev. Med.Chile* 2013; 141 n° 11 Santiago.

Tableau 1 : Résumé des données d'efficacité d'une supplémentation par zinc chez des patients adultes et enfants souffrant d'acrodermatite entéropathique

	Population pédiatrique			Adultes	Total
	Nourrissons et jeunes enfants (≤ 2 ans)	Enfants (2 à 11 ans)	Adolescents (12 à 18 ans)		
Publications (nombre de patients)	1 étude monocentrique rétrospective (29) 2 revues (9) 21 rapports de cas (26)	10 cas (17)	2 cas (2)	9 cas (10)	1 étude monocentrique rétrospective 2 revues 42 rapports de cas
Nombre total de patients	64 (68,8 %)	17 (18,3 %)	2 (2,2 %)	10 (10,8 %)	93 (100%)
Symptômes cliniques					
Lésions cutanées	64 (100 %)	17 (100 %)	2 (100 %)	10 (100 %)	93 (100 %)
Localisation	Périorificielle (60), Extrémités (41)	Périorificielle (6), Extrémités (3), Diffuse (2)	Périorificielle (10) Extrémités (2)	Périorificielle (3) Extrémités (5)	Périorificielle (79), Extrémités (51)
Infections bactériennes et fongiques	33	/	/	1	Diffuse (2) 34
Alopécie	38	8	2	4	52 (55,9 %)
Diarrhée	32	7	/	3	42 (45,2 %)
Troubles neuropsychiatriques	34, dont Irritabilité (24), apathie (3), anorexie (3)	5 Irritabilité (4), apathie (1)	/	3 Dépression (2) Léthargie (1)	42 (45,2 %)
Photophobie/conjonctivite	3	4	/	1	8 (8,7 %)
Zincémie initiale	Au-dessous de la limite inférieure normale (59/60)	Au-dessous de la limite inférieure normale (13/13)	Au-dessous de la limite inférieure normale (2/2)	Au-dessous de la limite inférieure normale (6/6)	Au-dessous de la limite inférieure normale (100 %)
Traitement	Zn : 1,3 à 10 mg/kg/jour Sulfate (44) : 40 à 150 mg/jour Gluconate (5) : 100-120 mg/jour	Zn : 2 à 3 mg/kg/jour Sulfate (17) : 110-120 mg/jour	Zn : 33 à 150 mg/jour Sulfate (2) : 147-660 mg/jour	Zn : 33 à 150 mg/jour Sulfate (8) : 150-660 mg/jour	
Amélioration clinique	Immédiate à 15 jours	2-10 jours	Guérison complète en 1 semaine à 1 mois	1 jour à 5 mois	
Zincémie (normalisation)	5-60 jours	8-60 jours (3)	Non rapporté	6-14 jours (3)	
Commentaires	Exacerbation après interruption de la supplémentation par zinc et guérison après réintroduction (6/6)	Substitution d'un traitement par quinolones (10)	Substitution d'un traitement par quinolones (1)	Substitution d'un traitement par quinolones (6)	

09.2 Tolérance

Le gluconate de zinc est généralement bien toléré. Selon le RCP, les effets indésirables observés avec le gluconate de zinc sont rares (douleurs abdominales, gastralgies, épigastralgies, nausées, vomissements, dyspepsie, troubles du transit y compris diarrhée et constipation) ou très rares (anémie, neutropénie, hyposidérémie, réactions allergiques, urticaire, prurit, éruption cutanée, érythème). Une hypocuprémie réversible de fréquence indéterminée a été rapportée.

09.4 Résumé & discussion

L'acrodermatite entéropathique est une maladie génétique extrêmement rare. Des études de cas et des séries cas publiées permettent de décrire une efficacité rapide des sels de zinc (gluconate ou sulfate de zinc) sur les lésions dermatologiques et la diarrhée. L'arrêt du traitement ou un traitement irrégulier a conduit à une réapparition des symptômes et la reprise du traitement, à la disparition des symptômes.

Le gluconate de zinc est généralement bien toléré, les effets indésirables sont rares (principalement digestifs) ou très rares.

Deux spécialités à base de gluconate de zinc sont disponibles uniquement sous forme de gélule. Il n'existe pas d'autre forme adaptée au nourrisson et au jeune enfant. Le gluconate de zinc en solution buvable apporte donc une alternative adaptée au nourrisson et au jeune enfant par rapport aux spécialités déjà existantes sous forme de gélule. Par conséquent, GRANIONS DE ZINC, solution buvable, apporte une réponse à un besoin médical partiellement couvert.

09.5 Programme d'études

Néant.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'acrodermatite entéropathique est liée à un déficit partiel de l'absorption intestinale du zinc. Il s'agit d'une maladie génétique de transmission autosomique récessive. Elle se présente habituellement dans les premiers mois de la vie par un rash cutané qui est très caractéristique dans sa distribution symétrique, péri-orificielle, rétro-auriculaire, atteignant toutes les extrémités. Les lésions érythémateuses au début deviennent rapidement hyperkératosiques. Des lésions muqueuses ont associées, ainsi qu'une alopecie et une diarrhée chronique. Le diagnostic nécessite un dosage du zinc plasmatique.

Les symptômes régressent rapidement après administration de sel de zinc. Le pronostic à long terme de la maladie traitée est bon, mais le traitement ne doit jamais être interrompu.

La pseudo-acrodermatite entéropathique de l'enfant allaité de façon exclusive est une pathologie rare, mais plus fréquente que l'acrodermatite entéropathique sans que sa prévalence ne soit connue. Dans cette pathologie, le lait de la mère est carencé en zinc. L'expression clinique est le plus souvent moins sévère que l'acrodermatite entéropathique et le repérage peut être difficile.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

GRANIONS DE ZINC, solution buvable, est un traitement de première intention.

Cette formulation est tout particulièrement adaptée au nourrisson et au jeune enfant.

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

012.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'acrodermatite entéropathique est une maladie grave pouvant entraîner des complications et engager le pronostic vital.
- ▶ GRANIONS DE ZINC 15 mg/2 ml, solution buvable en ampoule, est un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans cette indication.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▶ Il existe d'autres spécialités de gluconate de zinc présentées en gélule. La forme buvable de GRANIONS DE ZINC est tout particulièrement adaptée au nourrisson et au jeune enfant.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la faible prévalence de l'acrodermatite entéropathique (maladie rare),
- de la gravité de ses complications pouvant engager le pronostic vital,
- de l'impact en termes de morbi-mortalité,
- de l'absence de données en termes d'organisation des soins et de l'existence d'alternatives,

GRANIONS DE ZINC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'acrodermatite entéropathique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GRANIONS DE ZINC 15 mg/2 ml, solution buvable en ampoule est important dans l'acrodermatite entéropathique.

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 « acrodermatite entéropathique » et aux posologies de l'AMM.

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

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

GRANIONS DE ZINC 15 mg/2 ml, solution buvable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport RUBOZINC 15 mg, gélule, et EFFIZINC 15 mg, gélule.

012.3 Population cible

La prévalence exacte de l'acrodermatite entéropathique est inconnue¹⁶.

Son incidence a été estimée à environ 0,2 cas pour 100 000 soit 132 nouveaux cas par an.

Une étude menée en France à la fin des années 1990 avait identifié 15 familles¹⁷.

¹⁶ Orphanet : <http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=FR>

¹⁷ Küry S, Kharfi M, Schmitt S and Bezieau S. Clinical utility gene card for: acrodermatitis enteropathica. European Journal of Human Genetics 2012;20:2011.227.

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments qui ont fondé les conclusions de son avis, la Commission de la transparence souhaite revoir les spécialités RUBOZINC et EFFIZINC.