

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 juin 2005

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine la spécialité :

**GRANIONS DE MAGNESIUM 3,82 mg/2 ml, solution buvable
B/10 (code CIP : 304 626.7)**

Laboratoires des GRANIONS

chlorure de magnésium

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (35%) ; Collectivités.

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorure de magnésium

1.2. Indication remboursable

Utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'états de dystonie neuro-végétatives et d'états regroupés sous le terme de spasmophilie.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

GRANIONS DE MAGNESIUM

Le Laboratoire a déposé un dossier comportant 3 études cliniques : Fehlinger R. et al. (1988), Dahle L.O. et al. (1995), Roffe C. et al. (2002).

FEHLINGER et al. (1988)¹

Etude randomisée, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité du pyrrolidone carboxylate de magnésium (PcMg) versus placebo chez 63 patients (18-65 ans) atteints de « syndrome de tétanie chronique ».

Traitement :

Groupe PcMg (1,5 g/j) soit 366 mg de Mg/j (n = 32)

Groupe Placebo (n = 31)

Durée du traitement : 4 semaines

Critères d'évaluation :

- évolution de l'état général à J0, J14 et J28 ;
- évolution des symptômes de tétanie (crises de tétanie, crampes et paresthésies) à J0, J14 et J28.
Sur ces 2 critères, l'évaluation des patients a été qualitative : patients « améliorés » ou « aggravés » ou « inchangés ».
- tests psychométriques à J0 et J28 (« Complaint Questionnaire Sheet of Höck & Hess », Test de Benton (quotient d'intelligence), « Symbol-Digit-Substitution Task », « Vienna Determination Instrument » (nombre d'erreurs)
- électromyogramme à J0 et J28 ;
- dosage des électrolytes à J0 et J28.

¹ Fehlinger R et al . clinical study of the effectiveness of pyrrolidone carboxylic acid magnesium in the treatment of patients with chronic tetanic syndrome. Current Therapeutic research 1988; 43 : 160-70

Résultats :

- Sur l'état général et les symptômes de tétanie

	Nombre de patients	Magnésium (n = 32)	Placebo (n = 31)	Significativité
Etat clinique général	améliorés	24	10	p < 0,01
Crises de tétanie	améliorés	18	9	p < 0,01
Crampes	améliorés	19	14	NS
Paresthésie	améliorés	16	13	NS

- Sur les tests psychométriques

Aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été mise en évidence à J28 sur les tests psychométriques de Höck & Hess, Benton et Vienna determination Instrument .

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe magnésium et le groupe placebo pour le niveau de difficulté I et II du « symbol-digit-Substitution Task ». Pour le niveau III, une différence significative en faveur du groupe magnésium a été mise en évidence (p<0,04).

- les critères d'inclusion n'ont pas été clairement définis. les sujets inclus se plaignaient principalement de symptômes non spécifiques tels que « manque de concentration, fatigue mentale et physique, émotivité, sensation d'oppression, dyspnée, hyperventilation » ;
- aucun critère principal n' a été précisé ;
- les critères d'évaluation sont multiples et non validés « crise de tétanie » ;
- la posologie utilisée dans l'étude (366 mg Mg /j) est **32 fois supérieure** à la posologie de l'AMM (la posologie maximale est de 11,46 mg de Mg/j)
- selon ses auteurs, cette étude n'a pas réussi à démontrer une amélioration de l'état e général et la réduction des symptômes caractéristiques de tétanie.

DAHLE et coll. (1995)²

Etude prospective, randomisée, en double aveugle contre placebo évaluant « les bénéfices d'une supplémentation en magnésium per os chez les femmes enceintes ayant des crampes des membres inférieurs ».

Cette étude a inclus 73 patientes (population en ITT).

Traitement :

Groupe Mg (364,5 mg /j) n = 34

Groupe Placebo n = 35

Durée du traitement : 3 semaines

Critères d'évaluation :

L'évaluation de l'effet du traitement a été faite par un questionnaire évaluant notamment la fréquence des crampes, leur durée, la douleur (EVA).

En raison de l'absence de critère principal, d'une posologie **32 fois supérieure** à celle de l'AMM, de l'absence de valeur de p sur l'ensemble des critères évalués, la commission de la Transparence ne peut prendre en compte cette étude.

Etude ROFFE et coll. (2002)³

Etude randomisée, croisée, en double aveugle versus placebo évaluant « l'efficacité du citrate de magnésium dans la prise en charge des crampes musculaires chroniques chez les hommes, et chez les femmes non enceintes ».

Cette étude a inclus 47 patients (population en ITT).

Traitement :

Groupe Mg (300 mg /j) n = 17

Groupe Placebo n = 29

Durée du traitement : 6 semaines

Critères d'évaluation :

- différence du nombre d'épisodes de crampes pendant les 4 dernières semaines de traitement lors des deux phases de traitement ;
- sévérité et durée des crampes ;
- appréciation des patients sur l'efficacité du traitement.

Résultats :

Cette étude n'a mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes sur aucun des critères d'évaluation.

- aucun critère principal n'est précisé.

2 DAHLE et al, the effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps. Am J Obstet Gynecol. 1995; 173 : 175-80

3 Roffe C et al, randomised, cross over, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps. Med Sci Monit; 2002; 8 :CR326-30

- l'appréciation du patient sur le traitement n'est pas connue
- la posologie utilisée dans l'étude est **26 fois supérieure** à celle de l'AMM (posologie adulte 11,46 mg de Mg/j)
- les résultats en valeur absolue ne sont pas disponibles

Cette étude ne permet pas à la commission d'établir l'efficacité de GRANIONS de Mg et d'en préciser la quantité d'effet.

Conclusion sur les trois études

Ces études ont été réalisées à des posologies supérieures à celles recommandées par l'AMM. Par conséquent, elles ne peuvent pas être retenues par la Commission de la Transparence.

La consultation des bases de données Micromedex, Medline (1951-2004) et Cochrane n'a pas permis de trouver de données pertinentes concernant l'efficacité de cette spécialité dans ces indications.

2.2. Effets indésirables

Cette spécialité ne semble pas provoquer d'effets indésirables graves et/ou fréquents.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

La dystonie neurovégétative et la spasmophilie sont des symptômes de nosologie floue, mal définis, qui ne présentent pas de caractère habituel de gravité.

3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Les données disponibles dans ces indications sont insuffisantes pour établir l'efficacité de cette spécialité.

Cette spécialité semble bien tolérée.

Son rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

3.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de cette spécialité dans la prise en charge de ces troubles.

Compte tenu des situations mal définies et de nosologie floue dans lesquelles pourrait être utilisée cette spécialité, les alternatives thérapeutiques ne peuvent être précisées.

Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.2.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
- de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique ;

cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.3 Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu de cette spécialité est insuffisant dans son indication.