

1	Promoteur : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Magnespasmyl	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : magnésium	
4	Titre complet de la recherche : Multicenter randomized placebo controlled trial assessing the efficacy of oral adjuvant magnesium supplementation in the treatment of alcohol withdrawal syndrome	
5	Investigateur(s) ¹ : Frédérique Limosin et Estelle Henry et 11 autres investigateurs	
6	Lieux de recherche et centres ² : 11 centres	
7	Publications ³ : 1 Airagnes G, Valter R, Ducoutumany G, Vansteene C, Trabut JB, Gorwood P, Dubertret C, Matta J, Charles-Nelson A, Limosin F. Magnesium in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a multicenter randomized controlled trial. Alcohol Alcohol. 2023 May 9;58(3):329-335. doi: 10.1093/alcalc/agad021. PMID: 37012631	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : III
8.1	- date de la première inclusion : 16/11/2017	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 23/10/2019	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de la supplémentation orale en magnésium en tant que traitement adjuvant pour diminuer l'intensité de l'AWS chez les patients hospitalisés nécessitant un traitement pharmacologique de leur AWS. Les objectifs secondaires sont : D'évaluer si la supplémentation orale en magnésium en tant que traitement médicamenteux adjuvant pour l'AWS: <ul style="list-style-type: none"> • Réduit la consommation de benzodiazépines ; • Réduit la durée du syndrome de sevrage ; • Réduit l'incidence des convulsions et du delirium tremens pendant le syndrome de sevrage ; • Réduit l'intensité des symptômes de sevrage chez les patients présentant de graves comorbidités physiques ; • Réduit l'intensité des symptômes de sevrage chez les patients âgés (c'est-à-dire de 60 à 75 ans) ; • Diminue le risque de quitter l'hôpital avant la fin des soins ; • Aide les patients à s'inscrire dans un processus de sevrage ; • Augmente la satisfaction des patients ; • Est associé à des modifications de la concentration plasmatique ou sérique de magnésium ; • Induit des effets indésirables. 	
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : essai randomisé multicentrique en double aveugle	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 450	
12.2	- nombre de personnes analysées : 98	
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : patients ayant un syndrome de sevrage alcoolique	
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) ⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Magnespasmyl. Les participants affectés au groupe d'intervention ont reçu, en plus des soins habituels (c'est-à-dire sans aucune restriction de traitement médicamenteux), 426,6 mg de magnésium par jour trois fois par jour (c'est-à-dire 142,2 mg pour chaque prise) pendant quinze jours. Nous avons utilisé des comprimés de 465,4 mg de lactate de magnésium déshydraté, ce qui correspond à 47,4 mg de magnésium (Magnespasmyl®) (soit 1,9 mmol de magnésium par comprimé).	
15	Durée du traitement ⁶ : 15 jours	
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : aucune restriction de traitement médicamenteux	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité : Le critère d'évaluation principal est la différence absolue entre les groupes du changement du score d'évaluation du sevrage de l'institut clinique révisé pour l'alcool (CIWA-Ar) par rapport au départ, 3 jours après la randomisation.
17.2	- de sécurité : Evenements indésirables
17.3	- autre(s) : Les autres critères de jugement secondaires sont : <ul style="list-style-type: none"> • Consommation totale de benzodiazépines comparée entre les groupes expérimentaux et témoins pendant toute la durée de l'étude (soit 15 jours) ; • Temps nécessaire pour obtenir un score total de 0 au CIWA-Ar comparé entre les groupes expérimentaux et témoins ; • Taux de patients souffrant de convulsions et de delirium tremens au cours de l'étude comparé entre les groupes d'intervention et de contrôle ; • Stratifier les résultats du critère d'évaluation principal en suivant le score à l'indice de comorbidité de Charlson ; • Stratifier les résultats du critère d'évaluation principal par âge ; • Nombre de participants ayant quitté l'hôpital contre avis médical au cours de l'étude comparé entre les groupes expérimentaux et témoins ; • Nombre de participants ayant pris rendez-vous dans une unité d'addictologie au cours de l'étude (c'est-à-dire avant le dernier point de suivi, 15 jours après le début de l'étude), comparé entre les groupes expérimentaux et témoins après stratification suivant la durée de l'AUD et le nombre de soins antérieurs en matière d'addiction ; • Scores du questionnaire de satisfaction du patient-18 (PSQ-18) au dernier point de suivi (c'est-à-dire jours après la ligne de base) comparés entre les groupes expérimentaux et témoins ; • La concentration plasmatique ou sérique totale de magnésium change entre la ligne de base, 3 jours après la ligne de base et 7 jours après la ligne de base ;
18	Analyses statistiques : L'analyse de covariance (ANCOVA), incluant le groupe de traitement et le score initial comme covariables, a été utilisée pour comparer les changements du score CIWA-AR et de la concentration plasmatique de magnésium entre le niveau initial et autres temps. La différence entre les groupes du score CIWA-Ar au cours de la période d'étude globale a été examinée à l'aide d'un modèle mixte linéaire. Le rapport des risques proportionnels de Cox a été utilisé pour examiner la différence entre les groupes dans le temps nécessaire pour obtenir un score total de 0 au CIWA-Ar. Les corrélations ont été calculées à l'aide du coefficient de corrélation de rang de Spearman (ρ de Spearman). L'analyse principale a été réalisée selon le principe de l'intention de traiter (ITT), c'est-à-dire tous les patients randomisés. Afin d'évaluer la robustesse des résultats de l'analyse primaire, une population complémentaire par protocole (PP) dans laquelle tous les patients présentant des écarts de protocole majeurs ont été exclus de l'analyse a également été réalisée.
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant : Dans la population en intention de traiter, la réduction moyenne du score CIWA-Ar dans le groupe expérimental entre le départ et trois jours après était de 10,1 (ET : 5,2) alors qu'elle était de 9,2 (ET : 3,9) dans le groupe témoin. La différence absolue de la moyenne ajustée dans le groupe expérimental par rapport au groupe témoin était de -0,69 (ET : 0,72), ce qui ne correspondait pas à une différence significative entre les groupes ($p=0,34$). Dans la population per protocole, la réduction moyenne du score CIWA-Ar dans le groupe expérimental entre le départ et trois jours après était de 10,1 (SD : 5,3) alors qu'elle était de 9,5 (SD : 3,5) dans le groupe témoin. La différence absolue de la moyenne ajustée dans le groupe expérimental par rapport au groupe témoin était de -1,0 (ET : 0,69), ce qui ne correspondait pas à une différence significative entre les groupes ($p=0,15$). En comparant les scores CIWA-Ar entre les groupes expérimentaux et témoins à plusieurs moments (c'est-à-dire au départ, puis aux jours 2, 3, 7 et 14), nous n'avons observé aucune différence significative dans l'évolution des scores CIWA-Ar (moyenne ajustée différence = 0,09, SD = 0,09, $p = 0,31$). Dans les deux groupes, la principale diminution concernait les deux premiers jours de suivi après l'inclusion, avec un score moyen CIWA-Ar passant de 12,9 (SD : 4,4) à 4,2 (SD : 4,3) dans le groupe expérimental, et de 11,2 (SD : 2,6) à 3,46 (SD : 3,7) dans le groupe témoin. Ainsi, selon un modèle de Cox, le temps nécessaire pour obtenir un score total de 0 au CIWA-Ar ne différait pas significativement entre les deux groupes (p -value du test du log-rank = 0,26).
19.2	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : Il n'y a pas de différence significative des événements indésirables entre les groupes (p -valeur=0.44). Il n'y a pas de différence significative des événements indésirables entre les groupes (p -valeur=1).
19.3	- Conclusion : La présente étude n'a pas soutenu le rationnel d'une supplémentation orale systématique en magnésium chez les patients atteints de AWS.
20	Date du rapport : 30/09/2022
21	Numéro EudraCT : 2016-002072-26

22

Date de transmission du rapport : 05/06/2023

Signature :



Nom / qualité : AIRAGNES Guillaume (MCUPH)

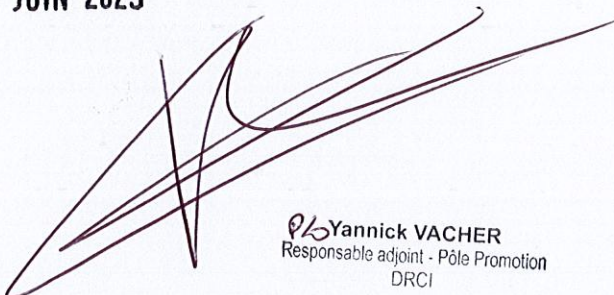
PROMOTEUR :

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)

Nom /qualité : Milan LAZAREVIC, Directeur de la DRCI

Date : **07 JUIN 2023**

Signature :



Yannick VACHER
Responsable adjoint - Pôle Promotion
DRCI