FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAI 2023

Lu pour vous

Sodium dans les médicaments: risques cardiovasculaires ?

Une étude observationnelle signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité lors de l'utilisation de médicaments à haute teneur en sodium.

Message clé

La consommation excessive de sodium est un problème majeur de santé publique dans le monde[1].
Une étude observationnelle[2] publiée en 2022 montre que l'initiation de préparations effervescentes contenant du paracétamol par rapport à des comprimés ordinaires est associée à un **risque accru de maladies cardiovasculaires, d'hypertension et de mortalité de toutes causes confondues chez les patients souffrant ou non d'hypertension**.
Cette étude donne un signal qui montre que, chez toute personne, les médicaments à haute teneur en sodium doivent être utilisés avec prudence, en particulier lorsque plusieurs comprimés sont pris quotidiennement ou lorsqu'ils doivent être pris de manière prolongée. Il est important d'informer les patients de la nécessité d'éviter, sauf en cas de nécessité absolue, les médicaments à forte teneur en sodium.

Cet article Folia est une mise à jour concernant notre article Folia paru en 2014.

En quoi cette étude est-elle importante ?

Certains médicaments, en particulier les formes effervescentes, peuvent contenir une quantité significative de sodium. En cas d'usage régulier, ils peuvent fortement accroître la consommation de sodium. Lorsqu'un médicament contient plus de 1 mmol (23 mg) de sodium par unité (par comprimé p. ex.), ceci doit être mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Lorsqu'un médicament contient <1mmol de sodium par unité, il est considéré comme « sans sodium ».[3]

Dans les "Recommandations nutritionnelles pour la Belgique" (Conseil Supérieur de la Santé 2016, publication n° 9285), on recommande de ne pas consommer plus de 5g de sel (NaCl) par jour[4]. Certains médicaments contiennent plus d'un gramme de sel par unité (voir tableau).

De nombreuses études ont montré une association entre un apport élevé en sodium et une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et de mortalité de toutes causes chez les patients hypertendus. Les données concernant les patients qui ne souffrent pas d'hypertension sont incertaines[2].

L'étude décrite ici est importante car elle évalue l'impact sur la mortalité et les maladies cardiovasculaires de l'apport en sodium dans les préparations contenant du paracétamol **en tenant compte des antécédents d'hypertension**. C'est également la première étude qui évalue l'impact du sodium dans les préparations de paracétamol **sur une période d'un an**.

Protocole de l'étude

- L'étude de Zeng et al. est une étude observationnelle de cohorte, prospective, menée entre janvier 2000 et décembre 2017[2]
- Deux cohortes (plus de 150 000 patients hypertendus et presque 150 000 patients non hypertendus, âgés de 60 à 90 ans) ont été suivies durant une période d'un an.
- Dans chaque cohorte (patients hypertendus ou non), les patients ayant débuté du paracétamol contenant du sodium ont été comparés avec les patients ayant débuté du paracétamol ne contenant pas de sodium.
- Les antécédents de cancer ou de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou insuffisance cardiaque) étaient des critères d'exclusion.

- Le **critère d'évaluation primaire** comprend l'incidence des maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou arrêt cardiaque) et la mortalité de toutes causes.

> Cette étude ne concerne que les patients ayant reçu une prescription pour du paracétamol, sous forme d'une monopréparation. Les préparations composées n'ont pas été prises en compte dans cette étude. Les patients inclus n'avaient pas reçu de prescriptions pour du paracétamol (contenant du sodium ou non) au moins un an avant de participer à l'étude. La quantité de sodium variait de 390 mg à 440 mg pour
> 500 mg de paracétamol.
> 151 398 patients hypertendus et 147 299 patients non hypertendus ont été inclus.

Résultats en bref

L'utilisation de paracétamol contenant du sodium est associée, dans l'étude, à un**risque plus élevé de maladie cardiovasculaire et de mortalité** de toutes causes confondues par rapport aux formes qui ne contiennent pas de sodium, chez les patients souffrant ou non d'hypertension.

Risque plus élevé de maladies cardiovasculaires

Le risque de maladies cardiovasculaires est plus élevé chez les patients ayant pris du paracétamol contenant du sodium (groupe sodium) par rapport aux préparations sans sodium (groupe témoin), indépendamment de l'hypertension.

- Chez les patients **hypertendus**, le risque à un an de maladies cardiovasculaires est de 5,6% dans le groupe sodium et de 4,6% dans le groupe témoin (augmentation absolue du risque de
  1,0% (IC à 95% 0,9 – 1,1%)). Le HR moyen pondéré est de 1,59 (IC à 95% 1,32 – 1,92).
- Chez les patients **ne souffrant pas d'hypertension**, le risque à un an de maladies cardiovasculaires est de 4,4% dans le groupe sodium et de 3,7% dans le groupe témoin (augmentation absolue du risque de 0,7% (IC 95% 0,6 – 0,8%)). Le HR moyen pondéré est de
  1,45 (IC à 95% 1,18 – 1,79).

Mortalité plus élevée

La mortalité est plus élevée chez les patients ayant pris du paracétamol contenant du sodium (groupe sodium) par rapport aux préparations sans sodium (groupe témoin), indépendamment de l'hypertension.

- Chez les patients hypertendus, le risque de décès à un an est de 7,6% dans le groupe sodium et 6,1% dans le groupe témoin (augmentation absolue du risque de 1,6% (IC à 95% 1,5 – 1,7%)). Le HR moyen pondéré est de 2,05 (IC à 95% 1,92 – 2,19).
- Chez les patients **ne souffrant pas d'hypertension**, le risque de décès à un an est de 7,3% dans le groupe sodium et 5,9% dans le groupe témoin (augmentation absolue du risque de 1,4% (IC à 95% 1,2 – 1,6)). Le HR moyen pondéré est de 1,87 (IC à 95% 1,74 – 2).

Relation dose-réponse

L'étude constate une relation dose-réponse entre le risque de maladies cardiovasculaires et de décès d'une part et le nombre de prescriptions pour du paracétamol contenant du sodium d'autre part, chez les patients souffrant ou non d'hypertension.

Incidence de l'hypertension

L'incidence de l'hypertension après 1 an était plus élevée dans le groupe sodium que dans le groupe témoin : 4,4% versus 3,6% (augmentation absolue du risque de 0,8% (IC à 95% 0,6 – 1,0%)). Le HR moyen pondéré est de 1,37 (IC à 95% 1,22 – 1,54).
Ce résultat confirme la validité des résultats obtenus pour le critère d'évaluation principal, à savoir les événements cardiovasculaires et la mortalité toutes causes confondues.[5]

Limites de l'étude

- Il s'agit d'une étude **observationnelle prospective**. Bien que certaines variables confondantes aient été contrôlées (indice de masse corporelle, consommation d'alcool, indice de privation socio-économique), des variables confondantes résiduelles (par exemple génétiques) ne peuvent être exclues de ce type d'étude. Il n'est donc pas certain qu'il y ait une relation de cause à effet.

- La quantité de paracétamol prise en compte dans cette étude provient d'une base de données des dossiers médicaux électroniques des médecins généralistes. Seul le paracétamol délivré sur ordonnance est répertorié dans cette base de données. Ces données ne reflètent pas entièrement l'utilisation par les patients. En effet, le paracétamol est également disponible en vente libre (OTC). L'évaluation de l'exposition est donc potentiellement sujette à **un biais d'information (misclassification bias)**. La restriction aux patients ayant une prescription pour du paracétamol ne permet pas de généraliser les résultats aux patients qui utilisent du paracétamol en vente libre.
  De plus, les données concernant **l'apport alimentaire** de sodium manquent.
- L'étude a une courte **période de suivi** de 1 an. Cependant, l'effet du sodium sur la pression artérielle et de la tension artérielle sur les risques cardiovasculaires est connu pour être rapide. Il est peu probable que cette courte durée de suivi ait entrainé une surestimation ou une sous-estimation de l'effet.[5]
- La **cause des décès** n'étant pas enregistrée dans la base de données source, le lien entre l'utilisation du paracétamol contenant du sodium et les causes spécifiques de décès n'a pas pu être établi.

Commentaire du CBIP

Cette étude signale qu'il faut être prudent chez toutes les personnes qui prennent des médicaments à haute teneur en sodium, en particulier lorsque plusieurs comprimés sont pris quotidiennement ou lorsqu'ils doivent être pris de manière prolongée. La grandeur de l'impact sur la survenue d'événements cardiovasculaires et sur la mortalité mis en évidence dans cette étude est surprenante. Il est donc important d'informer les patients de la nécessité d'éviter, sauf en cas de nécessité absolue, les médicaments à forte teneur en sodium.

Les résultats de cette étude vont dans le même sens que les résultats d'une petite étude randomisée menée en 2017 en Espagne[6]. Dans cette étude, l'utilisation de paracétamol sous forme effervescente a entrainé une augmentation de la tension artérielle systolique ambulatoire sur 24 heures de 4 à
5 mmHg par rapport au paracétamol sous forme non effervescente, après un traitement de trois semaines.

Le paracétamol est l'un des anti-douleurs le plus délivré dans le monde et est disponible en vente libre. La forme effervescente du paracétamol n'a aucun avantage prouvé sur l'effet antalgique. Cette étude renforce le message du Folia publié en 2014 : Chez les patients sous régime hyposodé strict, il convient de tenir compte de la quantité de sodium contenue dans les médicaments (à vérifier dans le RCP ou voir tableau ci-dessous). Chez tous les patients, et ceux souffrant d'hypertension particulièrement, il est certainement **préférable d'éviter les médicaments à haute teneur en sodium.**

Ci-dessous, un tableau mentionne la quantité de sodium par unité contenue dans les formes effervescentes, ainsi que dans quelques autres médicaments (liste non exhaustive). Dans les RCP de la plupart des formes effervescentes (mais pas toutes), on mentionne la quantité de sodium par unité (par comprimé p. ex.): cette quantité est parfois inférieure à 100 mg de sodium, mais se situe pour de nombreuses formes entre 200 et 400 mg de sodium, et dans quelques-unes, la quantité de sodium est même supérieure à 500 mg par dose (500 mg de sodium correspond à 1,3 g de NaCl) (situation en avril 2023).

Tableau. Quantité de sodium par unité contenue dans les formes effervescentes, ainsi que dans quelques autres médicaments (liste non exhaustive)

Comprimés effervescents	Na en mg/ comprimé	quantité de NaCl correspondante
Acétylcystéine		
Acétylcystéine EG	145 mg	370 mg
Lysomucil	157 mg	401 mg
Paracétamol		
Algostase Mono 500	316 mg	806 mg
Algostase Mono 1g	330 mg	842 mg
Dafalgan 500	412 mg	1 g
Dafalgan 1g	565 mg	1,4 g
Paracétamol EG 1g	489 mg	1,2 g
Paracétamol Sandoz 1g	469 mg	1,2 g
Acide acétylsalicylique		
Aspirine 500	250 mg	638 mg
Sedergine 325	485 mg	1,2 g
Sedergine 1g	460 mg	1,2 g
Associations analgésique		
Algostase	316 mg	806 mg
Algocod	316 mg	806 mg

Aspirine C	467 mg	1,2 g
Dafalgan codéine	385 mg	982 mg
AINS		
Brexine	50 mg	128 mg
Brufen	197 mg	491 mg
Calcium		
D-Vital Forte	10 mg	26 mg
Steovit Forte	96 mg	245 mg
Sandoz Ca-D 600/400	52 mg	133 mg
Fer		
Losferron	214,5 mg	547 mg
Vitamine C		
Upsa-C	284 mg	724 mg
Additiva Vitamin C	321 mg	819 mg
Divers		
Gaviscon comp. à croquer	63 mg	161 mg
Becozyme	272 mg	694 mg
Spagulax	120 mg	306 mg
* 1 mmol de sodium (22,9 mg de Na) correspond à 1 mmol de NaCl (58,44 mg)		

Noms de spécialités :

Paracétamol (monocomposé): Algostase Mono®, Croix Blanche Mono®, Dafalgan®, Lemsip®, Panadol®, Paracétamol(E), Pe-Tam®, Perdolan® (voir Répertoire)

Sources

1 WHO, Massive efforts needed to reduce salt intake and protect lives (2023). Consulté le 4 avril 2023.

2 Zeng, Chao, et al. "Sodium-containing acetaminophen and cardiovascular outcomes in individuals with and without hypertension." European Heart Journal 43.18 (2022): 1743-1755. Met discussie in Worst Pills Best Pills, "Study Links Use of Sodium-Containing Oral Acetaminophen (TYLENOL) Formulations to Increased Risk of Cardiovascular Disease" (2022).

3 EMA, Questions and answers on sodium used as an excipient in medicinal products for human use (2017). Consulté le 6 mars 2023.

4 FOD Volksgezondheid, Voedingsaanbevelingen voor België (2016). Consulté le 7 mars 2023.

5 Schutte, Aletta E., and Bruce Neal. "The sodium hidden in medication: a tough pill to swallow." European Heart Journal 43.18 (2022): 1756-1758.

6 Benitez-Camps, Mència, et al. "Effect of effervescent paracetamol on blood pressure: a crossover randomized clinical trial." Journal of hypertension 36.8 (2018): 1656-1662.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.