



Évaluation du risque associé à l'exposition aux médicaments à haute teneur en sodium

Germain Perrin

► To cite this version:

Germain Perrin. Évaluation du risque associé à l'exposition aux médicaments à haute teneur en sodium. Cardiologie et système cardiovasculaire. Université Paris Cité, 2019. Français. ⟨NNT : 2019UNIP5183⟩. ⟨tel-04071522⟩

HAL Id: tel-04071522

<https://theses.hal.science/tel-04071522v1>

Submitted on 17 Apr 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization



Université de Paris

École doctorale Pierre Louis de Santé Publique :
Épidémiologie et Sciences de L'information biomédicale (ED393)

*Laboratoire Inserm UMR_S 1138, équipe 22 (Pr. A. Burgun)
Sciences de l'information au service de la médecine personnalisée*

Évaluation du risque associé à l'exposition aux médicaments à haute teneur en sodium

Par Germain Perrin

Thèse de doctorat d'Épidémiologie Clinique

Dirigée par le Dr. Brigitte Sabatier

Présentée et soutenue publiquement le 26 novembre 2019

Devant un jury composé de :

Brigitte SABATIER	Praticien hospitalier, HDR	Directrice de thèse
Emmanuel OGER	Professeur à l'université Rennes-1	Rapporteur
Mahmoud ZUREIK	Professeur à l'université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines	Rapporteur
Marie-Camille CHAUMAIS	MCU-PH à l'université Paris Saclay	Examinatrice
Nicolas DANCHIN	Professeur à l'université Paris Descartes	Examineur
Florence TUBACH	Professeur à Sorbonne Université	Examinatrice



Except where otherwise noted, this is work licensed under
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Résumé

Contexte : l'excès de consommation en sel est un facteur de risque d'hypertension et de maladies cardiovasculaires. L'OMS recommande, au niveau de la population générale, de ne pas consommer plus de 2 000 mg de sodium par jour. Certains médicaments, notamment les comprimés effervescents, sont responsables d'un apport important de sodium.

Objectifs : évaluer le risque cardiovasculaire associé à la consommation de médicaments riches en sodium : (i) en identifiant les études ayant étudié ce risque, (ii) en étudiant l'exposition des patients ambulatoires aux comprimés effervescents et (iii) en recherchant une association entre l'utilisation de paracétamol effervescent et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC).

Méthodes et résultats : une **revue systématique** a permis d'identifier 8 études répondant à nos critères de sélection : 4 évaluaient une exposition courte ($\leq$ à 7 jours), 3 une exposition chronique ($\geq$ 2 ans) et une, l'impact de l'arrêt d'une exposition. Un effet tensionnel était recherché dans les 8 études. Un critère de morbi-mortalité cardiovasculaire était recherché dans 2 études. L'apport sodé médicamenteux variait de 464 mg/j à 4 623 mg/j. Parmi les 3 études ayant détecté un risque cardiovasculaire, deux avaient étudié les médicaments effervescents. Le risque global de biais était important pour 75% des études.

Une **étude transversale**, réalisée chez des patients suivis pour des examens périodiques de santé (EPS) dans un centre parisien, a permis d'évaluer l'utilisation des comprimés effervescents en milieu communautaire. Au total, 1 043 sujets ont participé à l'étude. La prévalence d'une consommation d'effervescents dans les 30 jours

Résumé

précédant l'EPS était de 26,9% (IC_{95%} : 24,2 - 29,6). Cette consommation était fréquente (≥ 2 comprimés par semaine) pour 7,3% des participants (IC_{95%} : 5,7 - 9,8). L'automédication était la principale source d'exposition (93,2% des cas), mais était associée à un faible apport sodé médicamenteux sur les 30 derniers jours ($2,2 \pm 2,7$ g contre $11,3 \pm 14,5$ g dans le cas de médicaments prescrits, $p < 0,001$). Le paracétamol, seul ou en association a été retrouvé dans 45,9% des cas.

Une **étude en case-crossover** a été réalisée à partir de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires, afin de rechercher une association entre l'utilisation du paracétamol effervescent et l'hospitalisation pour IC. Les patients avec un diagnostic principal d'IC sur la période 2014 - 2016 ont été identifiés. La période à risque était les 30 jours avant l'hospitalisation. Trois périodes contrôles ont été définies (de 60 à 90 jours avant l'hospitalisation, de 120 à 150 jours, et de 180 à 210 jours). L'exposition était définie comme au moins un remboursement de paracétamol effervescent sur une période donnée. Une régression logistique conditionnelle a permis d'estimer les odds ratio (OR et IC_{95%}) entre l'exposition et l'appartenance à la période à risque. Les résultats montrent que 9,1% des patients hospitalisés pour IC ont eu un remboursement de paracétamol effervescent en période de risque, contre 8,0% (OR 1,24 [1,02 - 1,52]), 8,1% (OR 1,19 [0,98 - 1,45]) et 8,1% (OR 1,14 [0,94 - 1,38]) au cours des périodes contrôles 1, 2 et 3 respectivement. Une tendance temporelle d'exposition comparable a été retrouvée dans un groupe de sujets non hospitalisés pour IC, appariés (1 :1) aux sujets IC, suggérant l'absence d'association entre cette exposition et la survenue d'une hospitalisation pour IC.

Conclusion : l'utilisation de médicaments riches en sodium est fréquente en milieu communautaire, que ce soit en automédication ou via une prescription médicale. Les comorbidités pour lesquelles un régime contrôlé en sel est recommandé ne sont pas associées à un plus faible recours à ces médicaments. Alors que le risque de développer ou déséquilibrer une hypertension après une exposition prolongée aux produits effervescents semble cliniquement significatif, la preuve d'une association avec des événements cardiovasculaires reste à établir.

Abstract

Context : high salt intake is associated with an increased risk of hypertension and cardiovascular events. The WHO recommends not exceeding a daily sodium intake of 2,000 mg in the general population. Some drugs, particularly effervescent tablets, are associated with an important drug-induced sodium intake.

Aims : to evaluate the cardiovascular risk associated with exposure to high-sodium containing drugs : (i) by identifying studies evaluating this risk, (ii) by evaluating the exposure to effervescent tablets in an ambulatory population and (iii) by evaluating the association between exposure to effervescent paracetamol and hospitalization for heart failure (HF).

Methods and results : we conducted a **systematic review**, which identified 8 studies meeting our inclusion criteria. Four studies evaluated effects of a short-term exposure (≤ 7 days), 3 evaluated a long-term exposure (≥ 2 years), and one, the effect of discontinuation of a treatment with high-sodium containing drug. Blood pressure fluctuation was evaluated in all studies. Two studies evaluated a cardiovascular morbi-mortality outcome. Drug-induced sodium intake ranged from 464 mg/day to 4,623 mg/day. Among the 3 studies which found a cardiovascular risk associated with exposure to high-sodium containing drugs, 2 were focused on effervescent tablets. Overall risk of bias was important for 75% of the studies.

A cross-sectional study, based on a population of subjects who underwent a health check-up between April and June 2017 at the Centre d'Investigations Préventives et Cliniques (Paris) was conducted to evaluate exposure to effervescent tablets in an ambulatory setting. A total of 1,043 subjects participated in the study. Prevalence of

Abstract

use of effervescent tablets during the 30-day period preceding the health check-up was 26.9% (CI_{95%} : 24.2 - 29.6). This exposure was frequent (i.e. two effervescent tablets or more per week) for 7.3% of participants (CI_{95%} : 5.7 - 9.8). Self-medication was the main source of exposure (93.2% of cases), but was associated with a low drug-induced sodium intake over the 30-day period (2.2 ± 2.7 g, compared to 11.3 ± 14.5 g for subjects exposed through a medical prescription, $p < 0.001$). The main drug found was paracetamol, alone or in a combination (45.9% of cases).

A case-crossover study was conducted, based on the Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB). The aim was to investigate the association between exposure to effervescent paracetamol and hospitalization for HF. Subjects with a discharge diagnosis of HF between 2014 and 2016 were identified. Risk period was defined by the 30 days preceding hospitalization. Three control periods were defined (60 to 90 days before hospitalization, 120 to 150 days before and 180 to 210 days before). Exposure was defined with at least one reimbursement of effervescent paracetamol during a given period. A conditional logistic regression was used to estimate odds ratio (OR and [CI_{95%}]) between exposure and hospitalization. We found that 9.1% of HF subjects were exposed to effervescent paracetamol during the risk period, compared to 8.0% (OR 1.24 [1.02 - 1.52]), 8.1% (OR 1.19 [0.98 - 1.45]) and 8.1% (OR 1.14 [0.94 - 1.38]) during control period 1, 2 and 3, respectively. A similar trend of exposure was found in a group of subjects not hospitalized for HF, matched (1 :1) with HF subjects, suggesting the absence of association between exposure to effervescent paracetamol and hospitalization for HF.

Conclusion : utilization of high-sodium containing drug is important in an ambulatory setting, both through self-medication and medical prescription. Medical conditions requiring of a low salt diet were not associated with a lower utilization of these drugs. Although the risk of developing or worsening a hypertension after a prolonged exposure to effervescent tablets seems clinically relevant, among salt sensitive subjects, the demonstration of an association between exposure and cardiovascular outcomes needs to be further explored.

Production scientifique

1) Publications internationales

Perrin G, Korb-Savoldelli V, Karras A, Danchin N, Durieux P, Sabatier B. Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs : A systematic review. PloS One. 2017;12(7) :e0180634.

Perrin G, Berdot S, Thomas F, Pannier B, Danchin N, Durieux P, et al. Evaluation of exposure to effervescent drugs in a large health check-up population in France : a cross-sectional study. BMJ Open. 2018 Jul;8(7) :e022368.

2) Communication orale

G. Perrin, S. Berdot, F. Thomas, B. Pannier. Exposition aux médicaments effervescents dans une population générale en soins primaires. 3^{ème} journées du SCINPHAR 2018 (**Prix de la meilleure communication orale**).

3) Communication écrite nationale

Germain Perrin, Utilisation des comprimés effervescents chez le patient hypertendu : une pratique sous haute pression! Bulletins d'Informations de Pharmacologie Occitanie (BIP Occitanie) 2018;25(3) : 46-68.

Remerciements

À Monsieur le **Professeur Emmanuel Oger**. Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de mon travail de thèse, et ainsi de me faire bénéficier de votre expertise en pharmaco-épidémiologie, et plus particulièrement de vos connaissances sur le Système National des Données de Santé.

À Monsieur le **Professeur Mahmoud Zureik**. Je vous remercie d'avoir apporté un jugement critique à mon travail de thèse, grâce à votre grande expérience sur l'évaluation de la sécurité des produits de santé.

À Madame le **Professeur Florence Tubach**. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Vos enseignements de pharmaco-épidémiologie que j'ai eu la chance de suivre en auditeur libre m'ont été d'une grande utilité dans la réalisation de ce travail.

À Monsieur le **Professeur Nicolas Danchin**. Un grand merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury, et pour le regard que vous avez su porter sur mon travail, pour vos remarques toujours judicieuses qui ont fait avancer ma réflexion. Je vous remercie également de m'avoir fait profiter de la grande richesse scientifique du centre IPC.

À Madame le **Docteur Marie-Camille Chaumais**. Merci pour tes précieux conseils au moment où je me questionnais sur l'orientation de ma carrière et de ma recherche. Ils m'ont été d'une grande aide et m'ont conduit à cette thèse.

Remerciements

À Madame le **Docteur Brigitte Sabatier**. Mille mercis ne seraient pas suffisants. Je te remercie de m'avoir suivi sur ce sujet de thèse qui me tenait particulièrement à cœur. Merci pour ton soutien, ton engagement entier, ta grande intuition scientifique, ta rigueur, ton efficacité. Travailler à tes côtés est un véritable plaisir, je n'ai pas vu passer ces trois ans...

À Madame la **Professeuse Anita Burgun**. Merci de m'avoir donné l'opportunité de faire cette thèse au sein de votre équipe de recherche. Ces trois années de thèse ont été enrichissantes, et j'ai apprécié les échanges scientifiques du lundi matin.

À Monsieur le **Professeur Patrice Prognon**. C'est tant un honneur qu'un plaisir au quotidien de travailler au sein de votre Pharmacie, la maison HEGP. Vos conseils au moment de passer le concours de la Médaille ont été précieux. Merci de m'avoir permis de réaliser ma thèse aux côtés de Brigitte.

À Monsieur le **Docteur Pierre Durieux**. Merci pour vos précieux conseils, pour le temps que vous m'avez accordé en discussions enrichissantes afin de faire avancer mes différents travaux de recherche.

À toutes les biostatisticiennes et data-manager qui m'ont apporté leur aide au cours de ce travail de thèse, Sandrine, Camille, Armelle, Aurélie, Anaïs : un grand merci.

À l'équipe de pharmaciens de l'HEGP. À Adrien pour nos sessions SOS d'un Terrien en Détresse endiablées, à Dominique R. pour ton expertise sur le lièvre à la Royale et le cou d'oie farci à la queue de bœuf, à Nicolas pour tes calembours qui me font pâlir de jalousie, à Thibaut pour ta zénitude et ta bonne humeur, à Maxime pour tes points horoscope, à Marie-Caroline pour tes décorticages métaphysiques des monographies Vidal®, à Virginie pour ta bonne humeur et tes super conseils de HU, à Éric pour ton humour d'initié, à Aymeric pour ton humour de bonne société, à Clara pour ta radioactivité, à Sarah pour l'aide que tu as su m'apporter avec une grande gentillesse quand j'en ai eu grand besoin, à Judith pour ta façon de tout gérer avec un

flegme déconcertant, à Laëtitia pour tes bons plans de restos coréens, à Claire pour avoir supporté nos « mais OUI, c'est CLAIRE », à Emmanuel pour tes avis éclairés, à Dominique M. pour ta gentillesse.

Aux promotions d'internes hautes en couleur : Réééééémi, Justine, Asokapik, Marion Jambon-beurre, Sasa, Rafistolay, Bowed, Sabine, Benjamignon.

À mes anciens co-internes et anciens chefs : Sandra, Guillaume, PAF, Fred, Olivia, Élodie, Marie, Dimitri, Consti, Cécile, Juju, Virginie, Bernie, Gaëlle, Chloée, PF, Aude, Lison, Badria, Amelle... et tous les autres!

À l'équipe de PPH de l'HEGP, notamment Béa, Yannick, Pascale, Cyril, Laurence. Une pensée pour David.

À Haïl, love.

À Camille, love.

À Elsa, pour ton soutien sans faille depuis ta piscine pendant que je rédigeais ma thèse. Tes talents de pharmacien clinicien sont un exemple pour moi!

À Zazator, qui supporte mes germinades depuis le collège! Plein de bonheur avec Léo et Marie-Antoinette!

Au Mamie Bota's, les **best** :

Basile pour ta grande et plaisante culture musicale et ton oreille attentive, et ta franchise, un grand merci. Plein de bonnes choses à Montréal avec Stephen (et merci de m'inviter vite).

Shimène pour ta grande et plaisante culture musicale (et oui, désolé, comme mini-toi, y'a bien une raison), pour ta gentillesse et ton accueil toujours chaleureux, ton excellente cuisine iranienne. Longue vie à toi. Voilà, voilà[®]. Merci mille fois pour tes relectures attentives.

Gaël pour ta gentillesse, ton accueil toujours chaleureux, pour les heures passées

Remerciements

à nous concocter de merveilleux scénarios de JDR qui me suivront jusqu'à ce qu'Alois passe par là. Merci mille fois pour tes relectures attentives.

Julien pour ta piraterie, ta passion du rhum, ton franc-parler agréable, ta grande culture de la mythologie nordique (swag absolu).

Sebastian pour ton amitié qui commence à se faire ancienne. Merci de m'avoir donné l'envie de faire de la recherche, tu es un exemple pour moi (un peu dur à suivre...). Merci infiniment pour ton aide et tes conseils précieux tout au long de ce travail. Plein de bonheur à Elsa, toi, Marin et Céleste! Merci mille fois pour tes relectures attentives.

À Cyril, que 100 000 gaufres pavent le chemin de ton existence.

À la souris qui a élu domicile sous ma baignoire, et qui m'a fait devenir fou pendant que je rédigeais mon mémoire de thèse. La **fluindione** t'attend.

À ma famille, pour votre amour aussi discret que sincère, et particulièrement à Naël, mon neveu adoré, et à ma mère, qui ferait bien de limiter sa consommation de sel. À ma grand-mère qui me manque.

*And it's something quite peculiar,
Something shimmering and white,
Leads you here, despite your destination,
Under the Milky Way tonight.*

– The Church.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	v
Production scientifique	vii
Remerciements	ix
Liste des figures	xix
Liste des tableaux	xxii
Glossaire des abréviations	xxiv
I Introduction générale	1
1 Sel, santé cardiovasculaire et médicaments	3
1.1 Contexte épidémiologique	3
1.1.1 Le sodium est un facteur de risque de pathologies cardiovasculaires	3
1.1.2 Surconsommation de sel au niveau mondial	3
1.1.3 Recommandations de consommation en sel	4
1.2 Le médicament : une source potentielle d'apport en sodium	6
1.3 Hypothèse de recherche	7
II État de l'art	9
2 Sodium et santé cardiovasculaire	11
2.1 Consommation en sel et hypertension	12
2.1.1 Définition de l'hypertension artérielle	12
2.1.2 L'étude INTERSALT	13
2.1.3 L'étude PURE-25	14
2.1.4 L'étude DASH	15
2.1.5 Les études TOHP I et TOHP II	18

Table des matières

2.1.6	Résultats des méta-analyses	18
2.2	Consommation en sel et morbi-mortalité cardiovasculaire	20
2.2.1	Suivi au long cours des essais TOHP I et TOHP II	20
2.2.1.1	Suivi des patients ayant bénéficié de l'intervention nutritionnelle	21
2.2.1.2	Suivi des patients non randomisés dans le bras interventionnel	21
2.2.2	L'étude PURE-26	22
2.2.3	Consommation de sel dans l'insuffisance cardiaque	23
2.2.3.1	Définition	24
2.2.3.2	Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque en France	24
2.2.3.3	Facteurs associés à la décompensation d'une insuffisance cardiaque	24
2.2.3.4	Restriction sodée dans l'insuffisance cardiaque	26
2.2.4	Limites méthodologiques des études de cohorte	27
2.2.5	Sodium et santé cardiovasculaire : niveaux de preuve	28
2.3	Notion de sensibilité et de résistance au sel	29
2.4	Effets tensionnels associés à des sels autres que le chlorure de sodium	32
3	Le médicament : une source potentielle d'apport en sodium	35
3.1	Sodium médicamenteux : aspects galéniques	35
3.2	Données relatives à la teneur en sodium des spécialités pharmaceutiques, issues du dictionnaire Vidal®	37
3.3	Le sodium : un excipient à effet notoire	39
3.4	Disponibilité en vente libre des médicaments riches en sodium	42
3.5	Les comprimés effervescents : des volumes de vente parfois importants en France	43
3.6	Études d'utilisation des médicaments à haute teneur en sodium	46
3.6.1	Chez des sujets en milieu communautaire	46
3.6.1.1	Patients ambulatoires traités par diurétiques	46
3.6.1.2	Patients suivis dans des centres de soins primaires	47
3.6.2	Chez des sujets hospitalisés	47
3.6.2.1	Patients en hospitalisation à domicile	47
3.6.2.2	Patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque	47
3.6.2.3	Patients hypertendus hospitalisés dans un service de cardiologie	48
3.7	Recommandations relatives à l'utilisation des médicaments à haute teneur en sodium	49
3.7.1	Recommandations françaises	49
3.7.2	Recommandations internationales	50

3.8	Exemples d'interventions visant à réduire l'utilisation des médicaments à haute teneur en sodium	51
3.9	Positionnement de l'hypothèse de travail par rapport à l'état actuel des connaissances	52
III	Travaux de recherche	55
4	Revue systématique de la littérature	57
4.1	Objectif de l'étude	57
4.2	Résumé de l'étude	57
4.3	Commentaires et discussion	83
4.3.1	Limites de la revue	83
4.3.2	Apports d'une nouvelle étude publiée	83
4.3.3	Éléments méthodologiques à prendre en compte pour le choix d'un plan expérimental d'étude d'association	84
4.3.3.1	Problème des faibles effectifs	84
4.3.3.2	Problème des facteurs de confusion non mesurables et non mesurés	85
4.3.3.3	Premiers éléments de réflexion sur le choix du plan expérimental d'étude d'association	85
5	Utilisation des comprimés effervescents en milieu communautaire	89
5.1	Objectifs de l'étude	89
5.2	Résumé de l'étude	90
5.3	Commentaires et discussion	104
5.3.1	Justification du choix d'étudier l'exposition aux comprimés effervescents	104
5.3.2	Consommation de médicaments effervescents chez des sujets à risque cardiovasculaire	104
5.3.3	Facteurs associés à la consommation de comprimés effervescents	105
5.3.4	Limites de l'étude	106
5.3.5	Nouveaux arguments pour le choix d'un modèle d'étude à visée étiologique	106
6	Association entre l'exposition au paracétamol effervescent et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque	109
6.1	Contexte	109
6.2	Objectifs	109
6.3	Résumé de l'étude	110
6.4	Commentaires et discussion	135

Table des matières

6.4.1	Choix d'étudier le paracétamol effervescent	135
6.4.2	Analyses portant sur les remboursements d'AINS	136
6.4.3	Exposition médicamenteuse en période à risque	137
6.4.4	Limites de l'étude	137
6.4.5	Perspective	137
IV	Discussion et conclusion générales	139
7	Discussion générale	141
7.1	Risque associé à l'exposition aux médicaments riches en sodium	141
7.2	Utilisation des médicaments à haute teneur en sodium en milieu communautaire	142
7.2.1	Apport des deux travaux réalisés	142
7.2.1.1	Chez des sujets <i>a priori</i> sains suivis pour examens périodiques de santé	142
7.2.1.2	Chez des sujets admis pour insuffisance cardiaque décompensée	143
7.2.2	Discussion	143
7.2.2.1	Difficulté de diffusion des recommandations auprès des professionnels de santé	143
7.2.2.2	Existe t-il des alternatives thérapeutiques à ces médicaments riches en sodium?	144
7.3	Perspectives de recherche	145
7.3.1	Exposition au sodium d'origine médicamenteuse au cours d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque	145
7.3.2	Exposition aux comprimés effervescent et hospitalisation pour insuffisance cardiaque	148
7.3.3	Étude du risque associé à d'autres excipients médicamenteux .	149
8	Conclusion générale	151
Annexes		153
A	Rapport de l'UR-CAM de 2005 sur l'exposition des patients sous diurétiques au long cours aux médicaments à haute teneur en sodium	153
B	Apport sodé médicamenteux : référentiel de l'UKMI	181
C	Questionnaire d'évaluation de la consommation des comprimés effervescent	193

D Utilisation de l'outil PROMPT pour guider le choix méthodologique en pharmaco-épidémiologie	199
Références bibliographiques	202

Liste des figures

1.1	Consommation de sodium parmi les différentes populations mondiales	4
1.2	Adéquation entre la consommation de sel et les recommandations nutritionnelles des différentes populations humaines	5
2.1	Relation linéaire entre le niveau de PAS et le risque de mortalité par cardiopathie ischémique	13
2.2	Analyse inter-centres. Augmentation de la pente de la régression PA systolique-âge (A) et PA diastolique-âge (B) avec l'augmentation du niveau d'excrétion de sodium sur un recueil d'urines de 24 heures . .	14
2.3	Effet sur la PA systolique et diastolique du régime DASH, associé à une réduction de l'apport alimentaire de sodium	16
2.4	Effet sur la PA systolique et diastolique du régime DASH associé à une réduction de l'apport alimentaire en sodium, en fonction de l'ethnie et de la présence d'une hypertension	17
2.5	Modèle de relation entre consommation de sel et événements cardio-vasculaires	22
2.6	Relation entre la consommation estimée de sel et le risque de développer une insuffisance cardiaque	27
2.7	Pourcentage d'augmentation de la PA moyenne chez des sujets hypertendus après passage d'un régime pauvre en sel vers un régime riche en sel	30
2.8	Effet sur la pression artérielle moyenne d'une supplémentation en bicarbonate de sodium	33

Liste des figures

3.1	Teneur en sodium des 500 spécialités identifiées comme associées à la plus forte teneur en sodium, référencées dans le dictionnaire Vidal® .	38
3.2	Apport en sodium en fonction de la forme médicamenteuse	39
3.3	Disponibilité en vente libre des médicaments à haute teneur en sodium	42
3.4	Volumes de remboursement du paracétamol effervescent en France entre 2012 et 2017	45
3.5	Positionnement de l'hypothèse de travail par rapport à l'état actuel des connaissances	53
7.1	Management d'un traitement par fosfomycine haute dose	146
7.2	Complémentarité des approches mises en œuvre au cours du projet de thèse pour l'évaluation de l'utilisation des médicaments à haute teneur en sodium	148

Liste des tableaux

1.1	Quelques exemples de médicaments à haute teneur en sodium. . . .	6
2.1	Effets de la réduction de la consommation de sel sur la TA systolique et diastolique, dans des populations caucasiennes et noires	19
3.1	Exemple de rôles galéniques de quelques excipients sodés	36
3.2	Réglementation relative à l'étiquetage des médicaments, portant sur la teneur en sodium (EMA 2003)	40
3.3	Réglementation relative à l'étiquetage des médicaments, portant sur la teneur en sodium (EMA 2017)	41
3.4	Études ayant évalué l'exposition de populations aux médicaments riches en sodium	49

Glossaire des abréviations

ALD	Affection Longue Durée
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CH	Centre Hospitalier
CIM-10	Classification Internationale des Maladies - 10
CIP-13	Code Identifiant de Présentation à 13 chiffres
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COMEDIMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
DASH	<i>Dietary Approach to Stop Hypertension</i>
EGB	Échantillon Généraliste des Bénéficiaires
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENN	Excipient à Effet Notoire
EPHPP	<i>Effective Public Health Practice Project</i>
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
EPS	Examen Périodique de Santé
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRK4	<i>G protein-coupled Receptor Kinase 4</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HEGP	Hôpital Européen Georges-Pompidou
HF	<i>Heart Failure</i>
HTA	Hypertension Artérielle
IC	Insuffisance Cardiaque
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IPC	Investigations Préventives et Cliniques
MHTS	Médicament à Haute Teneur en Sodium
NHS	<i>National Health Service</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPTIMIZE-HF	<i>Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>

PA	Pression Artérielle
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
PMF	Prescription Médicale Facultative
PMO	Prescription Médicale Obligatoire
PMSI	Projet de Médicalisation du Système d'Information
PNNS	Programme National Nutrition Santé
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses</i>
PROMPT	<i>Prospective Routine Observational Monitoring Program Tool</i>
PURE	<i>Prospective Urban and Rural Epidemiology</i>
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
REPORT-HF	<i>International Registry to assess medical Practice with longitudinal Observation for Treatment of Heart Failure</i>
RS	Résistant au Sel
SFC	Société Française de Cardiologie
SLC4A5	<i>SoLute Carrier family 4 member 5</i>
SS	Sensible au Sel
TOHP	<i>Trial of Hypertension Prevention</i>
TRUE	<i>The International Consortium for Quality Research on Dietary Sodium/salt</i>
UKMI	<i>United Kingdom Medical Information</i>
URCAM	Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie
WCE	<i>Weighted Cumulative Exposure</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Introduction générale

Partie I

1 Sel, santé cardiovasculaire et médicaments

1.1 Contexte épidémiologique

1.1.1 Le sodium est un facteur de risque de pathologies cardiovasculaires

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les pathologies cardiovasculaires demeurent en 2016 la première cause de décès dans le monde, avec 15,2 millions de morts attribuées aux cardiopathies ischémiques et aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) [1]. L'OMS a identifié l'hypertension artérielle et la consommation excessive de sodium comme deux facteurs de risque majeurs de maladies non transmissibles [2, 3]. En effet, l'association entre la consommation excessive de sel et l'hypertension, largement suspectée depuis plusieurs décennies, a été mise au premier plan au sein de la communauté scientifique grâce à l'étude observationnelle internationale INTERSALT de 1988 [4]. Le lien entre l'hypertension et la mortalité par cardiopathie ischémique a quant à lui été démontré pour la première fois de façon convaincante en 1957 grâce à l'analyse des données issues de la cohorte Framingham [5].

1.1.2 Surconsommation de sel au niveau mondial

L'alimentation constitue la principale source d'apport en sel. Les aliments majoritairement incriminés sont les plats industrialisés et ultra-transformés, le pain, la

charcuterie, le fromage et les produits de la mer [6]. Une pression est actuellement exercée sur les industriels du secteur agroalimentaire par les autorités françaises et européennes pour les encourager à réduire la teneur en sel des aliments industrialisés. Il s'agit notamment d'encourager l'adoption de systèmes d'étiquetage pénalisant les aliments riches en sel, comme le Nutri-Score [7].

Alors que les besoins physiologiques en sodium chez l'Homme sont faibles (estimés entre 0,4 et 0,8 gramme par jour [8]), la plupart des individus à travers le monde ont une consommation excessive de sel, dépassant régulièrement les 10 grammes d'équivalent sel de table (soit plus de 4 grammes de sodium, figure 1.1).

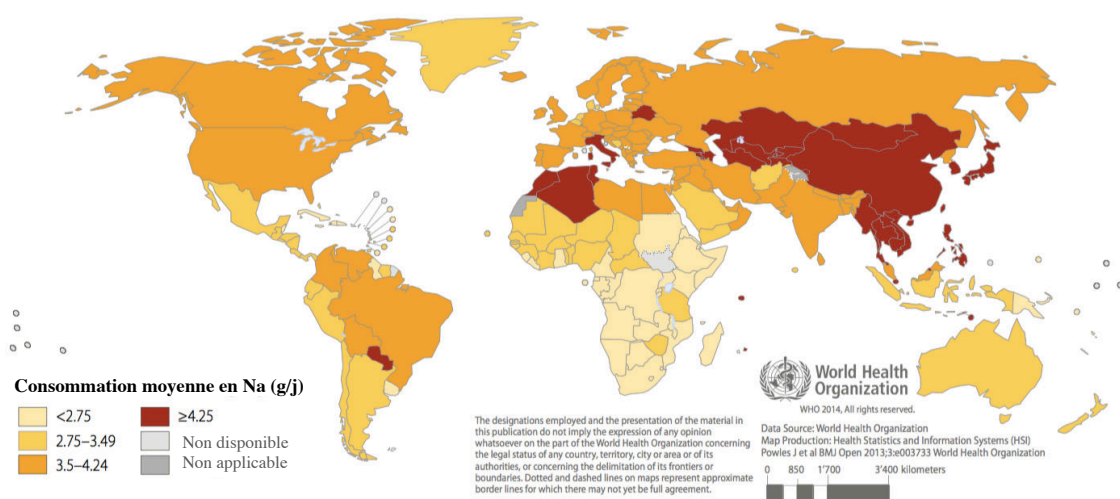


FIGURE 1.1 – Consommation de sodium parmi les différentes populations mondiales. Modifié d'après [9].

La consommation moyenne de sel en France a été estimée entre **9,7 et 9,9 grammes par jour chez l'homme et entre 7,2 et 7,4 grammes par jour chez la femme** [10].

1.1.3 Recommandations de consommation en sel

Dans ce contexte, et en s'appuyant sur l'hypertension en tant que critère intermédiaire de morbidité cardiovasculaire, des recommandations de consommation en sel au niveau de la population générale ont ainsi été émises : l'OMS recommande une consommation limite en sel de 5 grammes par jour chez l'adulte, correspondant à 2

1.1. Contexte épidémiologique

grammes de sodium [11]. Parmi les 9 objectifs de son plan global pour la prévention et le contrôle des pathologies non transmissibles 2013-2020, l'organisation cible une réduction de 30% de la consommation moyenne en sel au niveau de la population générale à l'horizon 2025 [2]. La Société Américaine de Cardiologie recommande quant à elle une consommation limitée à 1,5 gramme de sodium par jour en prévention primaire cardiovasculaire [12]. En France, le Programme National Nutrition Santé (PNNS) 2011 - 2015 préconisait une consommation en sel inférieure à 8 grammes par jour chez l'homme, et 6,5 grammes par jour chez la femme et l'enfant [13]. Des recommandations ciblées ont été émises pour les populations à risque. C'est le cas notamment de l'HTA et de l'insuffisance cardiaque chronique [14, 15, 16].

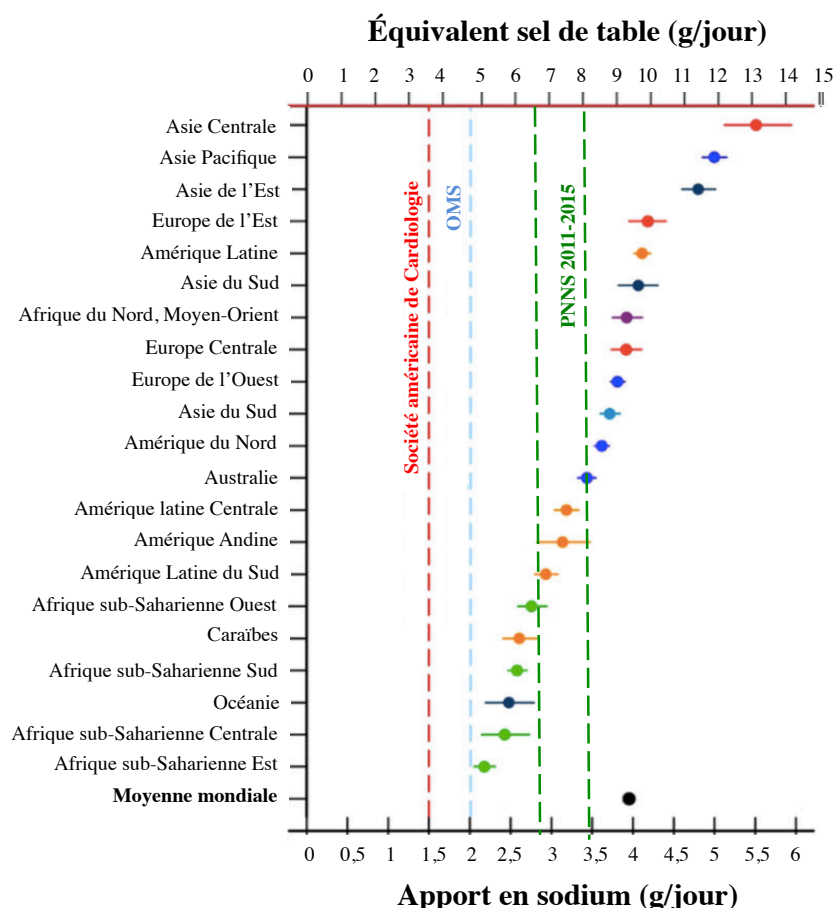


FIGURE 1.2 – Consommation en sel des différentes populations humaines, en regard des seuils de consommation recommandés par la Société Américaine de Cardiologie, l'OMS et le programme national nutrition-santé (PNNS) 2011-2015. Modifié d'après [17].

Dans les faits, la plupart des populations ont une consommation dépassant la limite fixée par l'OMS (Figure 1.2).

1.2 Le médicament : une source potentielle d'apport en sodium

En complément de l'apport alimentaire, les médicaments peuvent également constituer une source d'apport en sel moins connue. Le sodium est employé le plus souvent dans la formulation des médicaments en tant qu'excipient, à des teneurs habituellement très modestes (c'est-à-dire moins de 5 mg de sodium par unité thérapeutique). Cependant, un certain nombre de médicaments, dits « à haute teneur en sodium », sont associés à un apport sodé beaucoup plus important. Ce groupe hétérogène de produits de santé comprend notamment les comprimés effervescents, les poches pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9%, et certains médicaments du reflux gastro-œsophagien ou de la constipation.

Le tableau 1.1 donne quelques exemples de spécialités à haute teneur en sodium. Le risque cardiovasculaire associé à l'exposition à ce type de médicaments a été très peu évalué, notamment dans des populations à haut risque cardiovasculaire, comme les patients hypertendus ou souffrant d'insuffisance cardiaque.

Tableau 1.1 – Quelques exemples de médicaments à haute teneur en sodium.

Spécialité	Forme	Na / UT(mg)	Na / jour (mg)	% OMS
Sodium polystyrène	buv.	1 650	6 660	330
Ibuprofène 400 mg	cp. eff.	1 364	4 092	205
Fosfomycine 4 g	inj.	1 320	3 960	198
Paracétamol 500 mg	cp. eff.	408	3 264	163
Ciprofloxacine 400 mg	inj.	708	2 124	106
Sodium alginate 500 mg	buv.	145	1 740	87
Ranitidine 300 mg	cp. eff.	476	952	48

buv. : buvable, cp. eff. : comprimé effervescent, inj. : injectable, Na / UT : apport en sodium par unité thérapeutique, Na / jour : apport en sodium à la posologie recommandée journalière, % OMS : apport sodé rapporté au seuil de 2 grammes de l'OMS. .

1.3 Hypothèse de recherche

L'hypothèse centrale de ce projet de thèse est qu'un **apport sodé médicamenteux excessif**, chez des individus issus d'une population consommant des quantités supra-optimales de sodium, pourrait de manière additive augmenter le **risque de développement ou de décompensation d'une hypertension ou de pathologies cardiovasculaires**.

Le but de ce travail a été de caractériser ce risque cardiovasculaire associé à l'exposition aux médicaments à haute teneur en sodium :

- (i) en réalisant un travail de synthèse des connaissances scientifiques acquises dans ce domaine;
- (ii) en menant une étude observationnelle pour évaluer les sources et niveau d'exposition aux comprimés effervescents dans une population de patients ambulatoires;
- (iii) en évaluant le lien entre la consommation en milieu communautaire de paracétamol effervescent et la survenue d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Les deux premiers travaux ont fait l'objet de publications dans des revues internationales à comité de lecture. Le troisième travail est actuellement en cours de soumission.

Ce travail de thèse sera complété par l'évaluation de l'apport sodé médicamenteux chez des patients hospitalisés, grâce à l'utilisation d'un **entrepôt de données cliniques hospitalières**.

État de l'art **Partie II**

2 Sodium et santé cardiovasculaire

La littérature scientifique s'intéressant au lien entre consommation de sel et santé cardiovasculaire étant extrêmement abondante depuis les années 1980 [18], il sera présenté par la suite de ce mémoire un nombre limité d'études représentatives du domaine de recherche, permettant de mettre en exergue et de discuter les écueils méthodologiques et les principaux facteurs de risque d'événements cardiovasculaires en lien avec la consommation de sel :

- Études de cohorte étudiant l'association entre consommation de sel et hypertension : étude **INTERSALT** et étude **PURE-25**^a ;
- Études interventionnelles visant à réduire les chiffres de pression artérielle par une diminution de la consommation en sel : étude **DASH**, études **TOHP I et II** ;
- Études de cohorte étudiant l'association entre consommation de sel et critères de morbi-mortalité cardiovasculaires : étude **PURE-26**, données de suivis des études **TOHP I et II**.

Une partie décrivant plus spécifiquement la relation entre consommation de sel et insuffisance cardiaque sera abordée, cette relation faisant l'objet d'un travail réalisé au cours de la thèse.

Seront parallèlement abordés les résultats issus des grandes méta-analyses et les recommandations actuelles des principaux organismes internationaux et sociétés savantes.

a. Il s'agit de la 25^{ème} publication référencée sur le site internet de l'étude PURE, <http://www.phri.ca/pure/pure-study-publications/> ; page consultée le 25/09/19.

2.1 Consommation en sel et hypertension

2.1.1 Définition de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est caractérisée par une augmentation anormale de la pression sanguine sur la paroi artérielle, à partir de 140 mmHg pour la pression artérielle systolique (PAS), et à partir de 90 mmHg pour la pression artérielle diastolique (PAD). Afin de porter le diagnostic d'HTA, cette élévation des chiffres tensionnels doit être retrouvée en dehors du cabinet médical, par automesure tensionnelle, ou sur une mesure ambulatoire des 24 heures [19]. Dans 90% des cas, elle est dite « essentielle », c'est-à-dire qu'il n'est pas retrouvé de cause à la maladie. L'HTA essentielle est multifactorielle, et résulte de la combinaison de facteurs environnementaux et génétiques [20]. Parmi les facteurs environnementaux, la consommation excessive de sel a été de loin le facteur le plus étudié, et il existe un fort consensus au sein de la communauté scientifique et au niveau des instances internationales, quant au risque accru d'hypertension associé à une consommation alimentaire excessive en sel.

L'hypertension constitue le facteur de risque majeur de développer une pathologie cardiovasculaire. Il a été clairement démontré que le risque de survenue d'un AVC ou d'une cardiopathie ischémique augmentait linéairement avec le niveau de PAS et PAD. Cette relation est retrouvée dès les faibles niveaux de pression artérielle. La figure 2.1 est issue d'une méta-analyse compilant les données de 61 études prospectives observationnelles ayant étudié le lien entre pression artérielle et mortalité (données individuelles de 958 074 participants compilées). Cette figure montre une augmentation linéaire du risque relatif de cardiopathie ischémique associé à une augmentation de pression artérielle, sans évidence d'effet seuil aux faibles niveaux de pression artérielle (PA). Les analyses ont retrouvé le même profil de risque relatif pour l'AVC et les autres causes de mortalité vasculaire.

2.1. Consommation en sel et hypertension

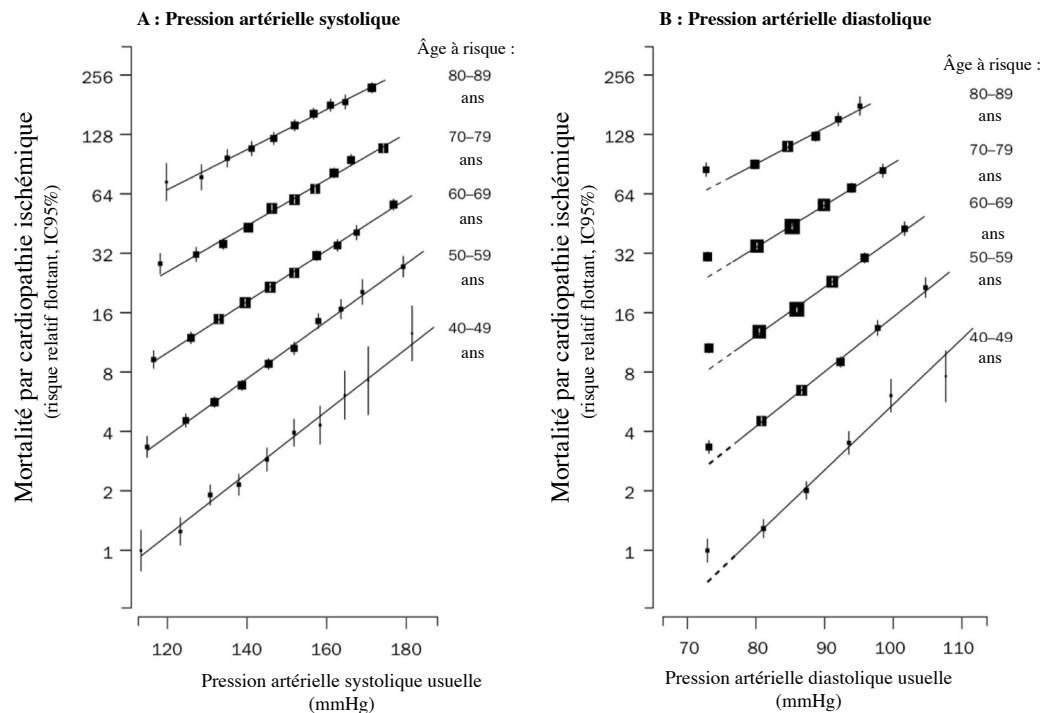


FIGURE 2.1 – Relation linéaire entre le niveau de PAS et le risque de mortalité par cardiopathie ischémique. Modifié d'après [21].

2.1.2 L'étude INTERSALT

L'étude INTERSALT, publiée en 1988, a été l'une des premières à établir une corrélation entre l'excrétion urinaire de sodium des 24 heures et le niveau de pression artérielle [4]. Cette étude comportait 52 centres à travers le monde répartis dans 32 pays, et compilait les observations portant sur 10 079 sujets, âgés de 20 à 59 ans. L'analyse intra-centre, après ajustement sur le sexe et l'âge, a retrouvé une association statistiquement significative entre l'excrétion urinaire de sodium et le niveau de PAS dans 39 des 52 centres, et une association statistiquement significative entre l'excrétion sodée et le niveau de PAD dans 33 des 52 centres. L'analyse inter-centres a retrouvé quant à elle, après ajustement sur le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle et la consommation d'alcool, une augmentation statistiquement significative de la PAS avec l'âge et avec l'élévation d'excrétion urinaire de sodium, suggérant que **le vieillissement était associé à une augmentation de la sensibilité tensionnelle au sel**

(figure 2.2).

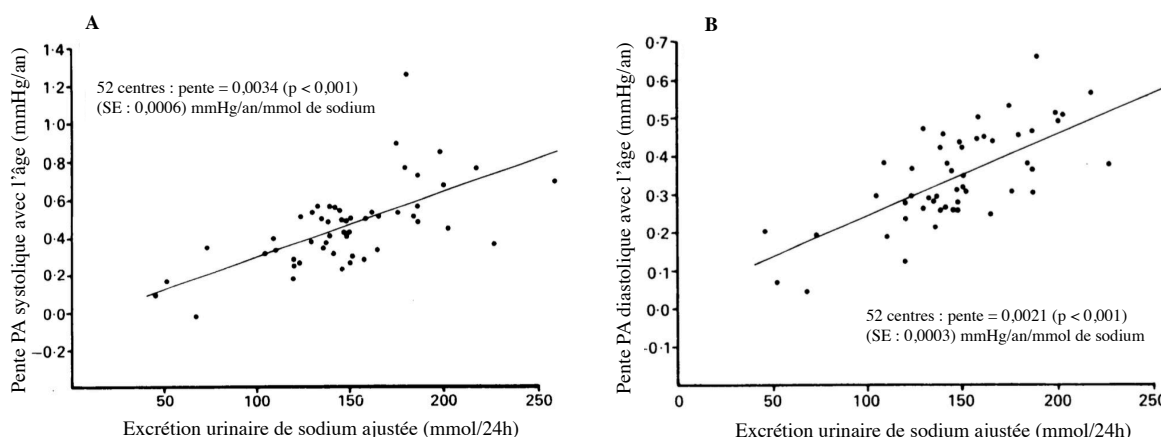


FIGURE 2.2 – Analyse inter-centres. Augmentation de la pente de la régression PA systolique-âge (A) et PA diastolique-âge (B) avec l'augmentation du niveau d'excrétion de sodium sur un recueil d'urines de 24 heures. Modifié d'après [4].

Ces observations ont conduit la communauté scientifique à postuler qu'une diminution de la consommation de sodium pourrait être un moyen thérapeutique non pharmacologique efficace pour lutter contre l'hypertension.

2.1.3 L'étude PURE-25

L'étude PURE (*Prospective Urban and Rural Epidemiology Study*) est basée sur une grande cohorte internationale d'une durée de 12 ans, ayant recruté des sujets entre 2003 et 2013. Au total, 225 000 sujets âgés de 35 à 70 ans, issus de 27 pays, ont été recrutés et suivis. L'objectif scientifique de cette étude était d'étudier l'impact de l'urbanisation sur le développement de facteurs de risque tels que les changements de comportements alimentaires, le faible niveau d'activité physique ou l'obésité, et sur la survenue de pathologies cardiovasculaires [22]. Dans cette cohorte, la consommation de sel était estimée par l'intermédiaire d'un spot urinaire recueilli le matin à jeun.

Les analyses de régression linéaire, publiée en 2014, portant sur les données de 102 216 individus, ont montré qu'une augmentation de 1 gramme d'excrétion urinaire de sodium était associée à une augmentation des PAS et PAD de 2,11 mmHg

2.1. Consommation en sel et hypertension

et 0,78 mmHg, respectivement. La pente de la relation était plus accentuée chez les sujets hypertendus (2,49 mmHg par gramme de sodium, comparativement à 1,30 mmHg chez le normotendu, $p < 0,001$ pour l'interaction), et chez les sujets avec un âge avancé (2,97 mmHg par gramme de sodium chez les individus de plus de 55 ans, comparativement à 1,96 mmHg par gramme chez les individus de moins de 45 ans, $p < 0,001$ pour l'interaction). L'âge moyen des patients était de $51,0 \pm 9,7$ ans. La consommation moyenne de sodium était estimée à $4,9 \pm 1,7$ grammes, avec 43,5% de la population d'étude qui consommait plus de 5 grammes de sodium par jour [23].

2.1.4 L'étude DASH

Il est très difficile, pour des raisons techniques et financières, de mener des grands essais randomisés contrôlés visant à évaluer l'impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire d'une réduction de la consommation de sel. En effet, un tel essai impliquerait de s'assurer de l'intégrité de l'intervention nutritionnelle, sur une durée importante, qui devrait être raisonnablement de l'ordre d'une dizaine d'années dans le domaine des pathologies cardiovasculaires.

Ainsi, les études d'intervention les plus significatives retrouvées dans la littérature sont de durée modeste, et s'intéressent en général à l'hypertension comme critère intermédiaire de morbi-mortalité cardiovasculaire.

Dans ce contexte, l'étude interventionnelle multicentrique DASH (*Dietary approach to stop hypertension*), publiée en 2001, s'est intéressée à l'impact sur la pression artérielle d'une réduction de l'apport alimentaire de sodium, associée au régime DASH [24]. Ce régime consiste en une alimentation riche en fruits et légumes, en oléagineux, et pauvre en viandes rouges (remplacées par les viandes blanches et le poisson), en acides gras saturés, en cholestérol et en sucres rapides.

L'étude a porté sur 412 sujets présentant une PA élevée avant intervention (120-159/80-95 mmHg) et n'étant pas sous traitement antihypertenseur. Ces sujets ont été randomisés pour recevoir soit un régime alimentaire « classique » (représentatif du régime américain moyen), soit le régime DASH. Chacun des deux régimes a été décliné en

trois niveaux d'apports sodés :

- **régime standard** à 3,45 grammes de sodium par jour;
- **régime intermédiaire** à 2,3 grammes de sodium par jour;
- **régime pauvre en sodium** à 1,15 gramme par jour.

Chaque sujet randomisé recevait pendant une durée de 90 jours le régime assigné, aux trois niveaux d'apport sodé, dans un ordre aléatoire (soit trois périodes de 30 jours). Les caractéristiques de la population au moment de la randomisation sont la proportion de femmes (56,5%), de sujets à peau noire (56,5%) et de patients hypertendus (41%).

Les résultats de cette étude ont montré une baisse de PAS comparable entre le régime DASH associé à un apport sodé standard de 3,45 grammes par jour, comparativement à un régime standard associé à une restriction sodée à 1,15 gramme par jour (baisse de PAS de 6,7 et de 5,9 mmHg, respectivement, figure 2.3A).

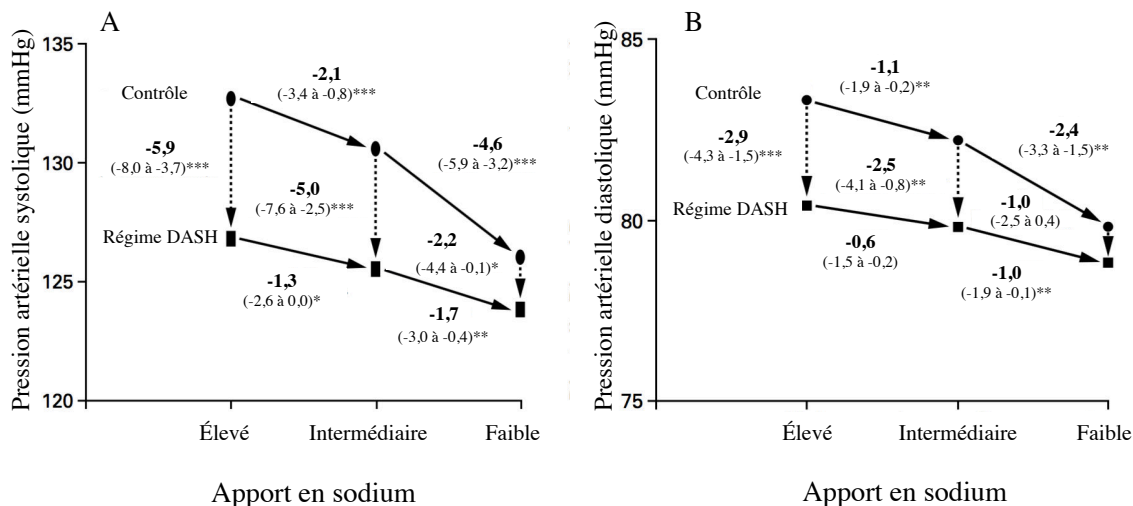


FIGURE 2.3 – Effet sur la PAS (A) et sur la PAD (B) du régime DASH associé à une réduction de l'apport alimentaire de sodium. * : $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, *** : $p < 0,001$. Modifié d'après [24].

La combinaison du régime DASH avec une restriction sodée (2,3 grammes et 1,15 gramme par jour) s'est accompagnée d'une chute très importante de PAS (7,2 mmHg et 8,9 mmHg, respectivement). Des tendances similaires ont été observées pour la

2.1. Consommation en sel et hypertension

PAD (figure 2.3B). Les analyses en sous-groupes, dont les résultats sont présentés dans la figure 2.4, montrent qu'indépendamment du régime assigné, la baisse de PA associée à la diminution de l'apport de sel est plus importante chez : (i) les sujets hypertendus, (ii) les sujets à peau noire et (iii) les femmes. L'effet tensionnel le plus important a été observé chez les sujets hypertendus de peau noire (baisse de 12,6 mmHg de PA systolique).

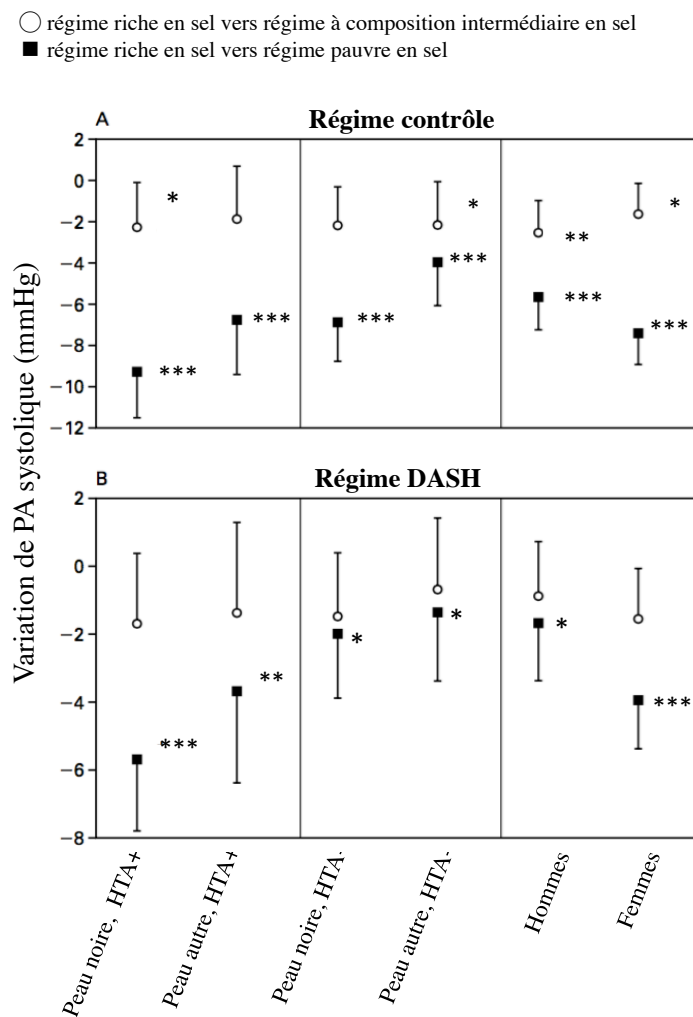


FIGURE 2.4 – Effet sur la PAS (A) et sur la PAD (B) du régime DASH associé à une réduction de l'apport alimentaire en sodium, en fonction de l'ethnie et de la présence d'une hypertension. * : $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, *** : $p < 0,001$. Modifié d'après [24].

2.1.5 Les études TOHP I et TOHP II

Les essais interventionnels *Trial of Hypertension Prevention* I et II (TOHP I et TOHP II) étaient deux études randomisées, contrôlées, d'une durée de 18 mois pour TOHP I (1987 - 1990) et de 36 mois pour TOHP II (1990 - 1995). Les patients inclus étaient âgés de 30 à 54 ans, et souffraient de pré-hypertension^b. Les sujets ont initialement été suivis pendant 18 mois (pour les 744 participants de TOHP I) et entre 36 et 48 mois (pour les 2 382 participants de TOHP II). Les patients ont été randomisés soit dans un bras intervention (éducation nutritionnelle visant à limiter les apports en sel), soit dans un bras contrôle. Des recueils urinaires des 24 heures itératifs ont été réalisés au cours du suivi pour estimer la consommation de sodium (en moyenne 3 à 7 recueils par participant) [25, 26].

La réduction de l'apport sodé associée à l'intervention a été évaluée à 1,01 gramme par jour pour TOHP I et à 0,92 gramme par jour pour TOHP II. La baisse de pression artérielle associée (systolique/diastolique) a été respectivement de 1,7/0,9 et 1,2/0,7 mmHg ($p < 0,05$ sauf pour la baisse de la PA diastolique dans l'essai TOHP II). À 48 mois, l'incidence du passage en hypertension a été réduite dans TOHP II, avec un risque relatif de 0,82 ($p = 0,05$).

2.1.6 Résultats des méta-analyses

Graudal *et al.* ont publié en 2017 une méta-analyse de 185 essais randomisés ayant comparé les effets tensionnels d'un régime pauvre en sodium, comparativement à un régime riche en sodium [27]. Les résultats de cette méta-analyse confirment à une grande échelle le bénéfices tensionnels d'une réduction de l'apport sodé. Ces résultats sont synthétisés dans le tableau 2.1. Le niveau de preuve est coté à l'aide de l'échelle GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) [28].

Les résultats de cette méta-analyse ont également retrouvé une augmentation

b. Le critère d'éligibilité tensionnel était une PAD moyenne cumulée comprise entre 80 et 89 mmHg au cours de la dernière visite de pré-inclusion.

2.1. Consommation en sel et hypertension

Tableau 2.1 – Effets de la réduction de la consommation de sel sur la TA systolique et diastolique, dans des populations caucasiennes et noires. D’après [27].

Population	Effet relative en mmHg (IC95%)	Nombre de participants (nombre d’études)	Niveau de preuve
Caucasiens Normotendus TA systolique	-1,09 (-1,63 à -0,56)	8569 (89)	⊕⊕⊕⊕ élevé
Caucasiens Normotendus TA diastolique	0,03 (-0,37 à 0,43)	8833 (90)	⊕⊕⊕⊕ élevé
Caucasiens Hypertendus TA systolique	-5,51 (-6,45 à -4,57)	5925 (84)	⊕⊕⊕⊕ élevé
Caucasiens Hypertendus TA diastolique	-2,88 (-3,44 à -2,32)	6001 (85)	⊕⊕⊕⊕ élevé
Sujets noirs Normotendus TA systolique	-4,02 (-7,37)	506 (7)	⊕⊕⊕⊖ modéré
Sujets noirs Normotendus TA diastolique	-2,01 (-4,37 à 0,35)	506 (7)	⊕⊕⊕⊖ modéré
Sujets noirs Hypertendus TA systolique	-6,64 (-9,00 à -4,27)	619 (8)	⊕⊕⊕⊖ modéré
Sujets noirs Hypertendus TA diastolique	-2,91 (-4,52)	619 (8)	⊕⊕⊕⊖ modéré

de l’aldostérone, de la rénine circulante et de la noradrénaline associée à un régime pauvre en sodium (niveau de preuve élevé), mais également de l’adrénaline, du cholestérol et des triglycérides (niveau de preuve modéré). Ces derniers résultats sont en lien avec une activation des systèmes neuroendocriniens par un mécanisme d’adaptation à la diminution de l’apport sodé, et questionnent le risque au niveau de la population associé avec un régime restrictif en sel. Les deux principales limites de cette méta-analyse sont :

- l’inclusion d’un grand nombre d’essais avec des suivis courts, compris entre 2 et 4 semaines;
- l’intérêt porté à des variations très importantes de l’apport sodé (différence

moyenne de 3,1 grammes entre le groupe intervention et le groupe contrôle).

He *et al.* ont quant à eux mené une méta-analyse incluant des essais randomisés évaluant une réduction plus modeste de l'apport sodé, sur une période d'au moins 4 semaines [29]. L'hypothèse des auteurs est que de telles études reflètent des variations plus physiologiques de l'apport sodé, et qu'elles évaluent des niveaux d'apports transposables sur le long terme à l'échelle de la population. Au total, 34 essais ont été inclus (3 230 participants). Les résultats de cette méta-analyse retrouvent des baisses tensionnelles assez comparables à celles observées par Graudal *et al.*, mais montrent une augmentation plus faible de la rénine, de l'aldostérone et de l'adrénaline circulantes, et ne documentent pas de modification significative des paramètres lipidiques.

2.2 Consommation en sel et morbi-mortalité cardiovasculaire

Alors que la relation entre la consommation de sodium et l'HTA est bien documentée et fait l'objet d'un fort consensus scientifique, les preuves directes d'une association entre sodium et maladies cardiovasculaires, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes sont beaucoup plus limitées, avec des résultats parfois divergents [18]. Une analyse de la **controverse scientifique**, et les limites méthodologiques obérant les conclusions des études de cohorte à l'origine de la controverse et indispensable avant d'aborder plus avant le problème du risque cardiovasculaire associé à l'apport sodé médicamenteux.

2.2.1 Suivi au long cours des essais TOHP I et TOHP II

Le suivi au long cours des patients inclus dans les essais TOHP I et TOHP II a fait l'objet de deux publications qui seront détaillées :

- un suivi des patients randomisés dans le bras intervention nutritionnelle (**évaluation de l'effet au long cours de l'intervention**) [30] ;

2.2. Consommation en sel et morbi-mortalité cardiovasculaire

- un suivi des patients randomisés dans le bras contrôle (suivi d'une cohorte évaluée de façon optimale vis-à-vis de sa consommation en sodium) [31].

2.2.1.1 Suivi des patients ayant bénéficié de l'intervention nutritionnelle

À ce jour, aucun essai contrôlé randomisé à grande échelle n'a apporté la preuve définitive de l'intérêt d'une restriction sodée sur la survenue d'un événement cardiovasculaire [32].

Le suivi au long cours des patients inclus dans les essais TOHP I et TOHP II et ayant bénéficié de l'intervention nutritionnelle, apporte dans ce domaine les arguments les plus étayés [30]. Parmi les 1 169 participants randomisés dans le bras intervention et pour lesquels les données de suivi étaient disponibles à la fin de l'étude, la survenue d'un événement cardiovasculaire ^c a été rapportée chez 88 participants (7,5%), contre 112 (9,0%) pour les patients du bras contrôle. Après ajustement sur l'essai (TOHP I ou II), le centre de soins, l'âge, l'ethnie, le sexe, le poids et l'excrétion sodée, le risque d'événements cardiovasculaires a été diminué de 30% dans le bras intervention (IC_{95%} : 0,53 - 0,94, $p = 0,018$).

2.2.1.2 Suivi des patients non randomisés dans le bras interventionnel

Le suivi des patients non randomisés dans le bras « intervention nutritionnelle » des essais TOHP I et TOHP II est particulièrement informatif, puisqu'il a porté sur plus de 2 000 sujets, pour lesquels la consommation en sel a été évaluée à l'aide du *gold standard*, c'est-à-dire en moyennant les résultats de recueils urinaires des 24 heures réalisés à plusieurs reprises au cours du suivi des sujets [33]. Le suivi au long cours a été initié à partir de 2000, jusqu'en 2005, correspondant à un suivi total de 15 ans pour les participants de TOHP I et de 10 ans pour les participants de TOHP II. Au total, les analyses ont porté sur 2 275 sujets pour lesquels les données de suivi étaient disponibles à la fin du suivi. Le critère de jugement était la survenue d'un événement cardiovasculaire, incluant les infarctus du myocarde, les AVC, les pontages

c. Critère composite : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, pontage coronarien, angioplastie coronaire, décès de cause cardiovasculaire.

coronaires, les angioplasties coronaires, ou le décès de cause cardiovasculaire. Ce critère composite a été retrouvé chez 193 individus (8,5%). L'excrétion médiane de sodium a été évaluée à 3 630 mg par jour. Les analyses ont retrouvé une relation linéaire entre le niveau d'excrétion sodée et la survenue d'un évènement cardiovasculaire, avec une augmentation de 17% du risque pour chaque augmentation de 1 gramme de l'excrétion sodée moyenne des 24 heures ($p = 0,05$) (figure 2.5, A).

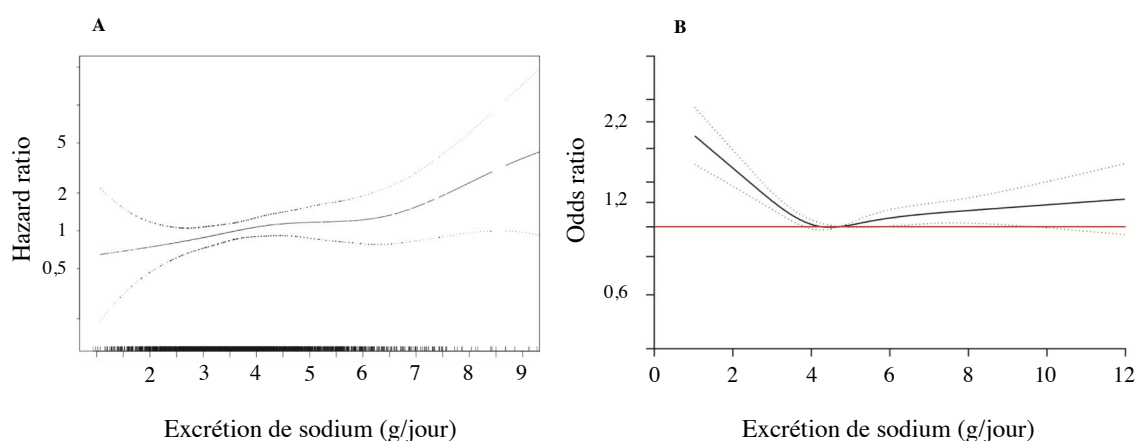


FIGURE 2.5 – Modèle de relation entre consommation de sel et évènements cardiovasculaires. (A) relation linéaire, modifié d'après [31] et (B) Relation en « J », modifié d'après [34]

2.2.2 L'étude PURE-26

Les premiers résultats issus de la cohorte PURE documentant un lien entre consommation de sodium et évènements cardiovasculaires et mortalité ont été publiés en 2014 [34]. En se basant sur l'analyse des données issues de 101 945 individus, les auteurs ont retrouvé une excrétion urinaire moyenne estimée de 4,93 grammes par jour. Sur une durée moyenne de suivi de 3,7 ans, le critère composite de morbi-mortalité cardiovasculaire a été retrouvé chez 3,3% des sujets. Les sujets avec une excrétion urinaire de sodium estimée à plus de 7 grammes par jour avaient un risque majoré de faire un évènement (Odds ratio (OR) 1,15, IC_{95%} 1,02 - 1,30). Cette association était plus forte parmi les sujets hypertendus. De manière plus inattendue, une excrétion urinaire de sodium estimée à moins de 3 grammes par jour était égale-

2.2. Consommation en sel et morbi-mortalité cardiovasculaire

ment associée à un risque accru de survenue d'un événement cardiovasculaire (OR 1,27, IC_{95%} 1,12 - 1,44). Ces résultats, reproduits par la suite par ces mêmes auteurs [35, 36, 37, 38] et d'autres [39, 40], ont conduit à l'introduction de l'idée d'une relation en J ou en U pour décrire le lien entre la consommation de sel et les pathologies cardiovasculaires (figure 2.5, B). La plausibilité biologique de cette association est en lien avec une sur-activation du système rénine-angiotensine, et avec une augmentation des taux de lipides circulants associée à des apports en sel faibles. Ces explications sont corroborées par plusieurs revues systématiques et méta-analyses [27, 29].

Au sein de la communauté scientifique, ces résultats ont eu un écho fort, et ont conduit à remettre en cause les recommandations de restriction de la consommation en sel au niveau de la population générale, notamment celles de l'OMS [41]. L'existence supposée de cette relation en U ou en J a par ailleurs conduit plusieurs sociétés savantes à ne plus indiquer de seuils limites de consommation recommandée en sel. En France, l'ANSES^d a également indiqué, dans son document de travail relatif à la révision du PNNS^e, qu'il n'était pas possible de retenir une limite maximale de consommation en population générale, optant pour une option plus protectrice et robuste, qui est de proposer la consommation médiane de la population française comme repère à ne pas dépasser (à savoir 2 273 mg chez la femme et 2 994 mg chez l'homme) [42].

2.2.3 Consommation de sel dans l'insuffisance cardiaque

La recherche d'une association entre une exposition au sodium médicamenteux et la survenue d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) aiguë faisant l'objet d'un travail original présenté dans la partie III de ce mémoire, il convient de développer plus précisément la littérature s'intéressant à la relation entre la consommation de sel alimentaire et l'IC.

d. Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail.

e. Programme national nutrition santé.

2.2.3.1 Définition

L'insuffisance cardiaque est une pathologie complexe résultante d'anomalies fonctionnelles et structurelles cardiaques, limitant la capacité du ventricule à se remplir et à éjecter le sang. Cette pathologie est caractérisée par des symptômes typiques, tels que la dyspnée et l'asthénie, apparaissant initialement à l'effort, puis au repos, et pouvant limiter la tolérance à l'exercice. La rétention hydrosodée, autre manifestation cardinale de l'IC, est quant à elle responsable des signes de congestion pulmonaire et des œdèmes périphériques [43, 44].

2.2.3.2 Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque en France

En France, la prévalence de l'IC a été estimée à **2,3% de la population adulte**, et à 15% de la population âgée de 85 ans ou plus [45], avec un coût annuel de plus d'un milliard d'euros pour le système de santé. Les hospitalisations pour IC décompensée sont fréquentes, et représenteraient 70% du coût total lié à la prise en charge de la maladie [46]. Les données du PMSI MCO^f de 2013 montrent que parmi les patients hospitalisés pour IC au premier semestre 2013 et rentrés au domicile, 36,8% ont été réhospitalisés au moins une fois dans les 6 mois, avec une mortalité à 6 mois de 15,9%.

2.2.3.3 Facteurs associés à la décompensation d'une insuffisance cardiaque

Études transversales :

Plusieurs études transversales relativement anciennes ont tenté d'identifier des facteurs « précipitant » l'hospitalisation pour IC aiguë :

- une étude de Bennett *et al.*, publiée en 1998, retrouvait que parmi les 1 031 sujets hospitalisés pour IC aiguë en 1992 au *Veterans Affairs Medical Center*, 55% des cas étaient associés à une rétention hydrosodée excessive [47] ;
- une seconde étude, publiée en 1998, et portant sur un échantillon de 179 sujets

f. Programme de médicalisation des systèmes d'information - médecine, chirurgie, obstétrique.

2.2. Consommation en sel et morbi-mortalité cardiovasculaire

hospitalisés pour IC décompensée, retrouvait des résultats similaires, avec 43% des hospitalisations considérées comme étant en lien avec un apport sodé excessif [48].

Registres nationaux et internationaux :

Des grands registres nationaux et internationaux ont également tenté d'identifier les facteurs précipitants l'hospitalisation pour IC aiguë :

- le registre américain **OPTIMIZE-HF** (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure*) incluant 48 612 patients hospitalisés pour IC aiguë dans 259 centres sur le territoire américain, a retrouvé que l'écart au régime contrôlé en sel était considéré comme un facteur déclenchant dans 5,2% des cas [49] ;
- les premiers résultats issus du registre **REPORT-HF** (*International REgistry to assess medical Practice with lOngitudinal observation for Treatment of Heart Failure* [50]), présentés en mai 2018 au *World Congress on Acute Heart Failure* à Vienne, ont montré qu'il existait une grande variabilité régionale de facteurs déclenchant l'hospitalisation pour IC, avec 19,2% des cas en Amérique du Nord imputables à une mauvaise observance aux traitements ou au régime alimentaire [51]. Les résultats consolidés avec les données de suivi à 3 ans permettront de mieux caractériser la valeur pronostique de ces facteurs déclenchants.

Études de cohorte :

Les exemples d'études de cohorte s'intéressant à l'influence de la consommation de sel sur l'hospitalisation pour décompensation d'une IC sont très peu nombreux :

Une cohorte de 123 patients IC ambulatoires cliniquement stables, chez qui la consommation en sel a été estimée à l'aide de deux questionnaires de consommation alimentaire (évaluation de la prise alimentaire des 3 derniers jours^g) a été suivie pendant une durée médiane de 3 ans. Les sujets ont été classés en « consommation

g. Méthodologie non recommandée par le consortium TRUE car les résultats produits montrent une mauvaise concordance avec un recueil d'urines des 24 heures [33]

faible », « consommation modérée » et « consommation forte » en regard des tertiles d'apport sodé estimé sur l'ensemble des sujets de la cohorte. Le critère principal était la survenue d'une hospitalisation pour IC aiguë. Les taux d'hospitalisation cumulé à 3 ans étaient de $12 \pm 6\%$ pour les faibles niveaux de consommation estimés en sodium, $15 \pm 7\%$ pour les niveaux modérés et $46 \pm 11\%$ pour les niveaux forts (log-rank $p = 0,001$);

L'étude de cohorte EPIC publiée par Pfister *et al.* s'est intéressée à l'impact de la consommation de sodium (estimée à l'aide de spots urinaires^h) sur la survenue d'une IC. L'étude a suivi 9 017 hommes et 10 840 femmes, âgés de 39 à 79 ans, pendant une durée moyenne de 12,9 ans. Il a été observé 1 210 cas incidents d'IC. L'appartenance au groupe ayant la plus forte consommation estimée en sodium était associée à un risque accru de survenue d'une IC (hazard ratio 1,32, IC_{95%} 1,07 - 1,62), après ajustement sur l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, les antécédents de diabète, le taux de cholestérol et le niveau d'éducation. L'appartenance au groupe ayant la plus faible consommation estimée de sodium était également associée à un risque accru de développer une IC (hazard ratio 1,29, IC_{95%} 1,04 - 1,60), suggérant une relation en « U ».

2.2.3.4 Restriction sodée dans l'insuffisance cardiaque

Peu d'essais contrôlés randomisés ont évalué spécifiquement l'intérêt d'une restriction sodée sur l'évolution naturelle de l'insuffisance cardiaque, alors même que la rétention hydrosodée est un élément central de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque congestive. Une revue systématique, publiée 2018, n'a en effet retrouvé que 9 essais randomisés contrôlés (portant sur les données de 479 patients uniques) ayant évalué l'effet d'une réduction de la consommation en sel chez des patients adultes hospitalisés ou ambulatoires [52]. Ces essais ont retrouvé des résultats discordants, que ce soit en termes d'amélioration ou de détérioration des symptômes (stade

h. Méthodologie non recommandée par le consortium TRUE, du fait de l'importance des erreurs systématiques d'estimation de l'excrétion sodée pour des niveaux faibles et élevés [33].

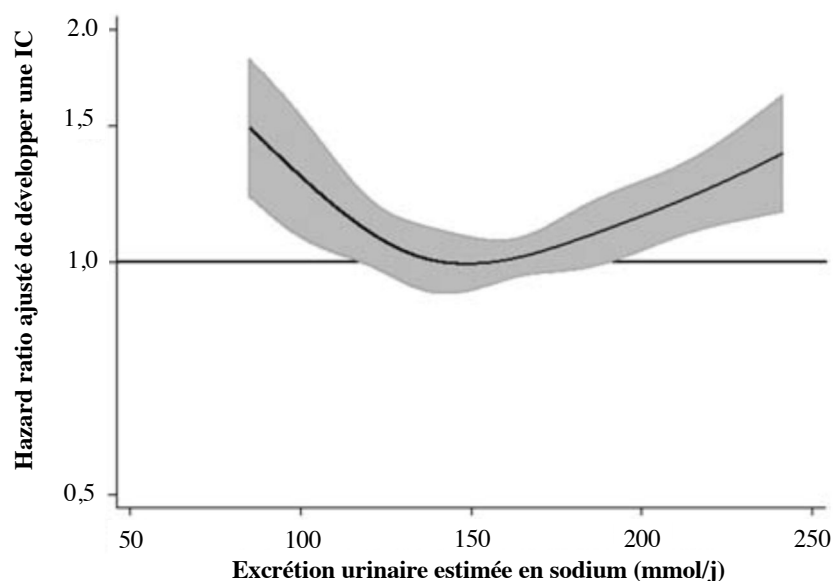


FIGURE 2.6 – Relation entre la consommation estimée de sel et le risque de développer une IC, modifié d'après [40].

NYHAⁱ, variation pondérale), ou en termes de réhospitalisations précoces à 30 jours. Les études incluses comportaient toutes de faibles effectifs (< 100 sujets randomisés). Le risque de biais de ces études était modéré à élevé.

2.2.4 Limites méthodologiques des études de cohorte

Le sur-risque de pathologies cardiovasculaires et de mortalité parmi les individus excréant de faibles quantités de sodium, retrouvé dans certaines grandes études de cohorte (dont PURE-26) a été vivement contesté par une partie de la communauté scientifique, notamment en raison d'importantes limites méthodologiques [53] :

- une estimation biaisée de la consommation en sodium par des méthodes inadaptées ;
- existence de causalité inverse ;
- problème des variables de confusion résiduelles.

i. *New York Heart Association*. Il s'agit d'une classification permettant de grader le retentissement fonctionnel de l'insuffisance cardiaque.

Comme le rappelle le consortium TRUE (*The International Consortium for Quality Research on Dietary Sodium/salt*) [33], le *gold standard* pour estimer la consommation habituelle sur le long terme au niveau individuel est le recueil urinaire des 24 heures itératif, avec plusieurs recueils au cours de la durée du suivi (méthodologie utilisée dans TOHP I et II). L'utilisation de spots urinaires uniques (méthodologie de l'étude PURE) n'est pas recommandée car elle surestime les résultats pour les faibles consommations, et les sous-estime pour les fortes consommations, avec pour conséquence une tendance à favoriser l'hypothèse nulle [53].

Le problème de causalité inverse, non parfaitement contrôlé dans certaines études de cohorte, peut également être à l'origine de la relation apparente en « U » ou « J » retrouvée par certains auteurs. En effet, la faible consommation (et donc excrétion) de sodium pourrait être la conséquence d'une plus grande prévalence de comorbidités cardiovasculaires dans ce groupe de consommation. Il est en effet largement recommandé aux sujets hypertendus et insuffisants cardiaques de limiter leur consommation en sel.

Enfin, l'absence d'ajustement sur des facteurs de confusion a pu également contribuer, dans certaines études, à biaiser les estimations du risque cardiovasculaire pour les faibles niveaux d'apport sodé. C'est le cas notamment de l'étude publiée par Pfister *et al.*, ayant montré une relation en « U » entre le niveau d'apport sodé et le risque d'insuffisance cardiaque incidente chez des sujets apparemment sains à l'inclusion. Après ajustement sur les antécédents cardiovasculaires et le niveau d'inflammation, le sur-risque pour les faibles niveaux d'excrétion sodée n'était plus significatif [40].

2.2.5 Sodium et santé cardiovasculaire : niveaux de preuve

Dans les recommandations de 2012 sur la consommation de sel chez l'adulte et l'enfant, l'OMS donne également un niveau de preuve important pour l'intérêt d'une réduction de la consommation en sel sur la diminution de la PA systolique de repos [11]. L'organisation préconise une consommation de sodium optimale inférieure à 2 grammes par jour à l'échelle de la population. Dans les recommandations de 2018 de

la Société Européenne d'Hypertension, l'intérêt de la restriction en sel chez le patient hypertendu bénéficie du meilleur niveau de preuve scientifique (niveau IA) [54].

En ce qui concerne l'impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, l'OMS estime que le niveau de preuve scientifique de l'intérêt de la restriction sodée dans ce contexte est modéré, et que le niveau de preuve relatif au risque d'événements cardiovasculaires associé à des fortes consommations en sel est très faible (impossible dans ce dernier cas de mener des essais randomisés contrôlés) [11].

Les recommandations de l'*American Heart Association* sur la prise en charge de l'IC précisent que la restriction sodée est une option thérapeutique non pharmacologique raisonnable (niveau de preuve IIA, classe C). Le niveau de consommation optimal n'est pas précisé, mais une consommation en sodium inférieure à 3 grammes par jour dans les formes évoluées de la maladie semble être une option efficace pour diminuer les symptômes liés aux phénomènes de congestion. Dans ses recommandations de 2016 sur la prise en charge des IC chroniques et aiguës, la Société Européenne de Cardiologie préconise d'éviter les apports excessifs en sodium, c'est-à-dire plus de 2,4 grammes par jour (soit 6 grammes de sel), sans toutefois associer un niveau de preuve à cette recommandation [55].

2.3 Notion de sensibilité et de résistance au sel

Les résultats des études précédemment décrites montrent, de manière reproductible, que certains facteurs sont associés à une plus grande probabilité de réponse tensionnelle associée à une variation de l'apport sodé.

En effet, au niveau de la population, il existe une très grande variabilité inter-individuelle de réponse tensionnelle associée à un apport important en sodium. Ainsi, certains individus peuvent consommer d'importantes quantités de sel et ne pas subir d'élévation des chiffres tensionnels cliniquement significative. Cela a conduit à l'introduction de la notion de sensibilité et de résistance tensionnelle au sel. En 1978, Kawasaki *et al.* ont montré que dans une population de patients hypertendus, le passage d'un régime pauvre en sel à un régime riche en sel s'est accompagné chez

certain patients d'une augmentation de plus de 10% de la pression artérielle moyenne (sujets dits **sensibles au sel**), alors que d'autres ont eu une variation inférieure à 10%, voire négative, et ont été considérés comme **résistants au sel** (figure 2.7) [56].

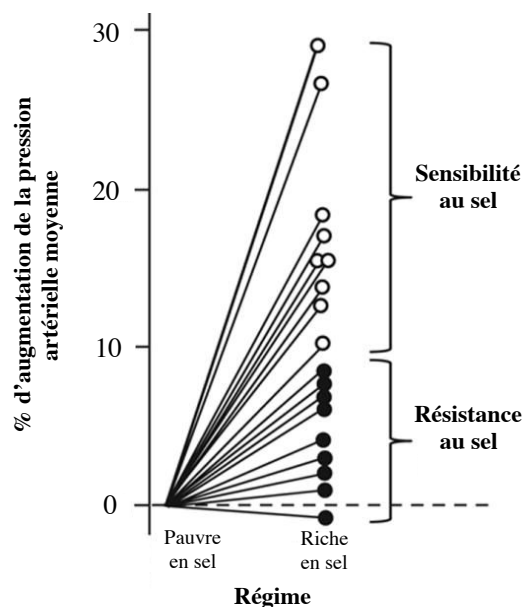


FIGURE 2.7 – Pourcentage d'augmentation de la PA moyenne chez des sujets hypertendus après passage d'un régime pauvre en sel à un régime riche en sel, modifié d'après [56].

Bien que les mécanismes physiopathologiques expliquant la sensibilité au sel ne soient pas parfaitement élucidés, un certain nombre de facteurs sont associés à cette sensibilité [57] :

- l'hypertension artérielle (prévalence de 30 à 50%);
- la présence d'une atteinte rénale;
- le vieillissement;
- une faible activité du système rénine-angiotensine;
- la peau noire;
- l'obésité;
- la résistance à l'insuline;
- le sexe féminin;

2.3. Notion de sensibilité et de résistance au sel

- des facteurs génétiques : en particulier des mutations portant sur des éléments du système rénine-angiotensine.

La sensibilité au sel est aggravée lorsque l'excès d'apport en sodium est maintenu sur une longue période. Il s'agit probablement d'une conséquence des dommages consécutifs à une augmentation des régimes de pression au niveau des organes cibles, notamment au niveau du rein [58]. Par ailleurs, la sensibilité au sel serait associée à un risque accru d'événements cardiovasculaires et de mortalité, de manière indépendante d'une élévation de pression artérielle. En effet, une étude de cohorte ayant suivi 596 sujets phénotypés à l'inclusion pour leur sensibilité au sel, a retrouvé, avec un suivi moyen de 26 ± 6 ans, que la sensibilité au sel était un facteur de risque indépendant de mortalité. Dans cette étude, la courbe de survie la plus favorable était retrouvée chez les sujets normotendus et résistants au sel, alors que la courbe la plus péjorative en termes de survie était retrouvée chez les sujets hypertendus sensibles au sel. La survie n'était pas statistiquement différente entre les groupes d'individus normotendus/sensibles au sel et les individus hypertendus/résistants au sel [59].

À l'échelle de la population, la **sensibilité au sel correspond à un phénotype continu**, caractérisé par une distribution normale de l'effet tensionnel induit par une modification de l'apport sodé [57]. Afin d'évaluer la sensibilité au sel des patients, et d'éventuellement cibler ceux les plus à même de tirer un bénéfice du régime hyposodé, différents protocoles de phénotypage ont été validés. Ces protocoles, basés sur la charge ou la restriction en sodium (par exemple, par l'administration d'une poche de 2 litres de NaCl 0,9%, suivie d'une période de restriction alimentaire en sel), sont en général difficiles à appliquer en pratique courante, et sont caractérisés par une reproductibilité qui n'est pas toujours satisfaisante [60]. Certains auteurs proposent l'utilisation en routine d'approches de type « nutri-génétiques » afin d'identifier les patients sensibles au sel, c'est-à-dire, d'utiliser des marqueurs génétiques fortement associés au phénotype de sensibilité au sel pour cibler les patients chez qui une intervention nutritionnelle aura la plus forte probabilité d'être bénéfique.

Les marqueurs nutri-génétiques ayant les meilleures propriétés diagnostiques

sont :

- les mutations sur le gène SLC4A5 (*Solute carrier family 4 member 5*, codant une protéine tubulaire de transport du sodium et du bicarbonate) [61],
- les mutations sur le gène GRK4 (*G protein-coupled receptor kinase 4*, codant pour une protéine régulant le récepteur D1 à la dopamine, impliqué dans le transport tubulaire du sodium) [62].

2.4 Effets tensionnels associés à des sels autres que le chlorure de sodium

De nombreuses études, réalisées tant chez l'animal que chez l'Homme, ont montré que la nature de l'anion accompagnant le sodium était importante pour déterminer le niveau d'augmentation de la PA en réponse à un régime riche en sel. Ces études montrent, de manière reproductible, que l'effet sur l'augmentation du volume plasmatique et de la PA est maximal lorsque le sodium est associé à l'anion chlorure (le chlorure de sodium représente 85% du sodium alimentaire). De tels effets seraient également retrouvés lorsque le sodium est associé à d'autres halogénures (iodure et bromure), mais seraient bien moins importants, voire nuls, en cas d'association au citrate, bicarbonate ou phosphate [63, 64].

Certaines études réalisées chez l'Homme se sont intéressées spécifiquement à des individus ayant un phénotype sensibles au sel. L'une d'entre elles, publiée en 2007 a évalué les effets tensionnels d'une charge en sodium avec le chlorure de sodium ou le bicarbonate de sodium chez des sujets normotendus à peau noire [65]. Les sujets (âgés de 33 à 56 ans) ont reçu, pendant la durée de l'étude, un régime désodé (0,7 gramme de sodium pour 70 kg de poids corporel). L'étude a consisté en trois périodes consécutives d'une semaine : deux périodes de sept jours où les sujets ont été supplémentés en chlorure de sodium ou en bicarbonate de sodium (apport de 5,8 grammes de sodium par jour), séparées par une période de restriction sodée. Les auteurs retrouvent, chez les sujets sensibles au sel une augmentation significative

2.4. Effets tensionnels associés à des sels autres que le chlorure de sodium

de la PA moyenne, que ce soit avec le chlorure de sodium ($p < 0,0001$ versus régime désodé), ou avec le bicarbonate de sodium ($p < 0,001$), bien que l'effet tensionnel du bicarbonate de sodium soit deux fois moins important que celui du chlorure de sodium. Cet effet tensionnel, tant pour le chlorure que pour le bicarbonate de sodium n'est pas retrouvé chez les sujets résistants au sel (figure 2.8).

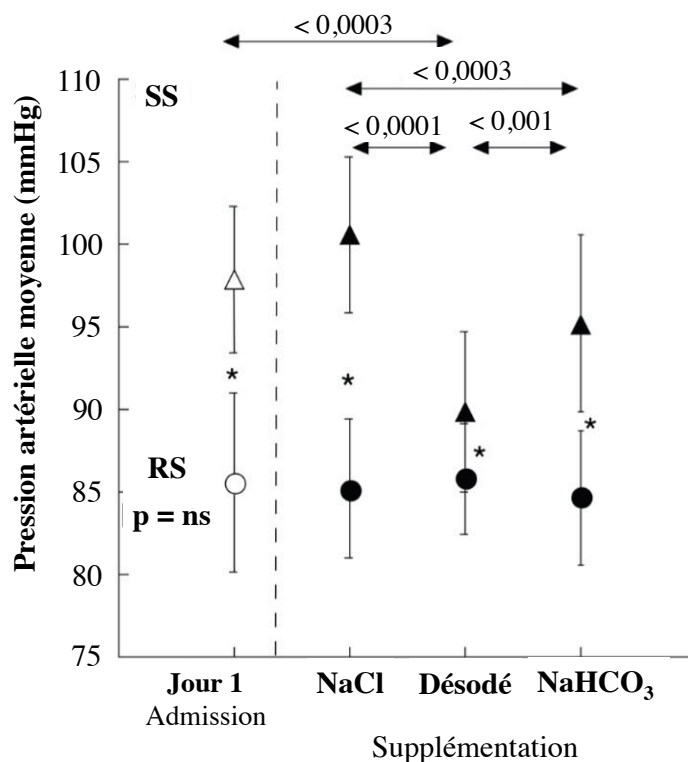


FIGURE 2.8 – Effets sur la pression artérielle moyenne d'une supplémentation en chlorure ou en bicarbonate de sodium dans une population de sujets normotendus à peau noire, sensibles au sel (SS) ou résistants au sel (RS). Ns : non significatif. Modifié d'après [65].

Il est à noter que la méthodologie de ces études repose généralement sur le schéma suivant :

- (i) une phase d'équilibrage, ou l'individu est soumis à un régime pauvre en sel et;
- (ii) une phase de supplémentation soit avec du chlorure de sodium, soit avec un sel de sodium autre (bicarbonate, citrate, etc.).

De telles études, réalisées sur une courte période, constituent avant tout une **approche mécanistique et physiopathologique**, ne permettant pas d'extrapoler les

conclusions aux conditions de vie réelle, notamment dans les populations ayant, de façon basale, des niveaux élevés de consommation en sel alimentaire (c'est-à-dire en chlorure de sodium). Ce point est capital dans le cadre de ce projet de thèse. En effet, comme il sera détaillé dans le prochain paragraphe, les médicaments « à haute teneur en sodium » apportent cet élément principalement sous forme de sels de sodium non associés aux chlorures, comme le phosphate, le citrate ou le bicarbonate de sodium.

En résumé :

- 1) L'association entre la consommation de sel alimentaire et l'hypertension est bien établie.
- 2) L'association entre la consommation de sel et le risque d'événements cardiovasculaires fait l'objet d'une **controverse scientifique**, notamment vis-à-vis du risque associé à de faibles apports de sel.
- 3) Les apports excessifs de sel peuvent conduire à la **décompensation d'une IC chronique**.
- 4) Le phénotype de sensibilité tensionnelle au sel est un important modulateur de ces associations.

3 Le médicament : une source potentielle d'apport en sodium

Les aliments que nous consommons constituent la principale source d'apport en sodium. Les médicaments sont également susceptibles d'entraîner un apport supplémentaire, parfois important en sodium. Cette source d'apport est nettement moins bien identifiée, tant par les patients que par les professionnels de santé.

3.1 Sodium médicamenteux : aspects galéniques

Le sodium est très fréquemment retrouvé dans la composition des médicaments. Il peut être utilisé en tant que **principe actif**, et être directement responsable de l'activité thérapeutique. C'est le cas par exemple :

- du chlorure de sodium à 0,9%, utilisé comme base d'hydratation et comme vecteur d'administration de médicaments injectables ;
- du chlorure de sodium hypertonique à 10%, utilisé dans la correction des hyponatrémies associées ou non à des états de déshydratation extracellulaire ;
- du lactate de sodium molaire, utilisé en anesthésie-réanimation pour la prise en charge des intoxications par molécules à effet stabilisant de membrane (comme les antidépresseurs tricycliques).

Le sodium peut également constituer le **cation d'un principe actif anionique** (valproate de sodium, pantoprazole sodique, pamidronate de sodium, etc.). Il permet alors le plus souvent d'améliorer les paramètres pharmacocinétiques en lien avec

Chapitre 3. Le médicament : une source potentielle d'apport en sodium

l'absorption du médicament [66] :

- augmentation de l'hydrosolubilité;
- augmentation de la vitesse de dissolution;
- augmentation de la vitesse d'absorption digestive (qui conditionne la rapidité d'action thérapeutique).

Tableau 3.1 – Exemple de rôles galéniques de quelques excipients sodés, d'après [66].

Excipient	Utilisation	Teneur
Sodium laurylsulfate	Surfactant anionique, émulsifiant	0,5 – 2,5%
	Agent lubrifiant	1 – 2%
Sodium hydroxyde	Ajustement du pH des solutions injectables	qsp
Sodium chlorure	Agent isotonisant (injectables et formes ophtalmiques)	≤ 0,9%
	Contrôle de la floculation des solutions	< 1%
	Lubrifiant	5 – 20%
Sodium carboxyméthylamidon	Agent désagrégeant	2 – 8%
Sodium bicarbonate	Agent désagrégeant (formes effervescentes)	25 – 50%
	Agent isotonisant (formes injectables)	1,39%
Sodium carbonate	Agent désagrégeant (formes effervescentes)	Jusqu'à 10%
	Agent alcalinisant (formes injectables, ophtalmiques, orales, rectales)	2 – 5%
Sodium citrate	Agent tamponnant	0,3 – 2%
	Agent séquestrant	0,3 – 2%
	Alcalinisant	qsp
Sodium benzoate (E211)	Agent antimicrobien	0,02 – 0,5%
	Lubrifiant	2 – 5%
Sodium métabisulfite (E223)	Antioxydant	0,01 – 1%

Enfin, et il s'agit de loin de la situation la plus fréquente, le sodium peut être retrouvé comme **cation d'un excipient**. C'est le cas du laurylsulfate de sodium, ou du bicarbonate de sodium, par exemple. Le tableau 3.1 donne quelques exemples d'utilisations galéniques des excipients sodés les plus fréquemment utilisés.

Les excipients contenant du sodium peuvent jouer de multiples rôles : ils peuvent faciliter la désaggrégation de la forme galénique (cas du bicarbonate de sodium, utilisé

3.2. Données relatives à la teneur en sodium des spécialités pharmaceutiques, issues du dictionnaire Vidal®

en association avec un acide faible, en général, l'acide citrique, pour provoquer la réaction d'effervescence en présence d'eau). Les excipients sodés peuvent également assurer le rôle de chélateur, de stabilisant, d'émulsifiant ou d'agent antimicrobien pour augmenter la stabilité microbiologique du médicament (tableau 3.1).

3.2 Données relatives à la teneur en sodium des spécialités pharmaceutiques, issues du dictionnaire Vidal®

À partir d'une extraction de l'ensemble des spécialités pharmaceutiques contenant du sodium (principe actif et/ou excipient) référencées au dictionnaire Vidal® au 31 décembre 2015, une analyse descriptive a pu être réalisée^a.

Pour chaque spécialité identifiée, la teneur en sodium par unité thérapeutique a été récupérée, soit au niveau du résumé des caractéristiques du produit (RCP), soit auprès du service d'information médicale du laboratoire pharmaceutique, lorsque l'information n'était pas disponible.

Ces analyses, présentées par la suite à titre d'illustration, portent sur les 500 spécialités les plus riches en sodium identifiées à partir de cette extraction.

Au total, **5 790 spécialités** référencées au 31 décembre 2015 contenaient du sodium (plus des deux tiers de l'ensemble des spécialités). Il s'agissait le plus souvent de quantités très faibles (< 10 mg par unité thérapeutique), notamment dans le cas des formes orales solides non effervescentes. Un certain nombre de spécialités étaient cependant très riches en sodium, et était repérées dans les monographies par des alertes du type : « en cas de régime désodé ou hyposodé, tenir compte dans la ration journalière de la présence de sodium ».

La figure 3.1 présente la teneur en sodium de ces 500 spécialités : par unité thérapeutique (figure 3.1, partie de gauche), et à la posologie maximale quotidienne recommandée par le RCP (figure 3.1, partie de droite). Ce graphique montre que quelques spécialités renferment de très grandes quantités de sodium par unité théra-

a. Extraction fournie à titre gracieux par la société.

Chapitre 3. Le médicament : une source potentielle d'apport en sodium

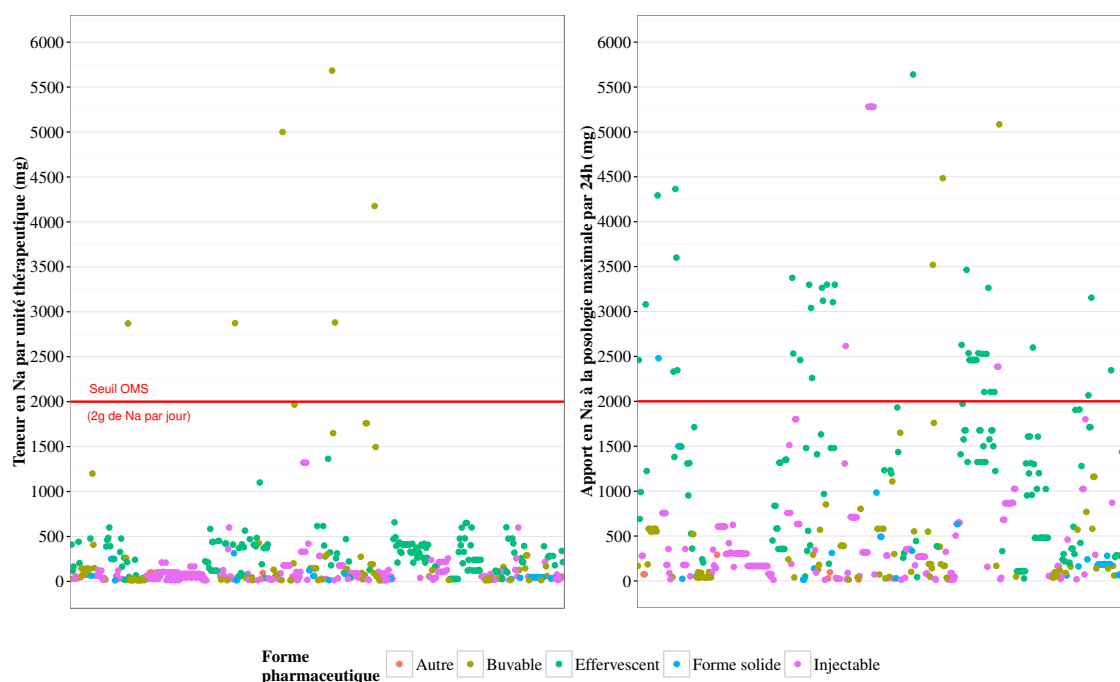


FIGURE 3.1 – Teneur en sodium des 500 spécialités identifiées comme associées à la plus forte teneur en sodium, référencées dans le dictionnaire Vidal®. Apport en sodium par unité thérapeutique (figure de gauche), et à la posologie maximale quotidienne (figure de droite).

peutique, dépassant le seuil de consommation maximale journalière de 2 grammes recommandé par l'OMS. Cet apport sodé médicamenteux atteint parfois plus de 5 000 mg par prise. Il s'agit dans ce dernier cas des solutions buvables pour préparation colique (solutions à base de polyéthylène glycol ou de phosphate de sodium).

L'analyse par forme pharmaceutique révèle que les principaux médicaments riches en sodium sont les **formes effervescentes**, avec un apport médian de 317 mg par unité thérapeutique [min/max : 15 - 1 364], et 1 320,5 mg [min/max : 360 - 8 184], lorsque le médicament est pris à la posologie maximale quotidienne recommandée. Les **formes injectables** étaient associées à un apport médian de 63 mg [min/max : 11,7 - 1 320] pour une unité thérapeutique, de 283 mg [min/max : 11,7 - 5 280] à la posologie maximale quotidienne recommandées (figure 3.2).

Les **formes buvables** étaient associées à un apport médian de 70,5 mg [min/max : 11,6 - 5 683] par dose et 292 mg [min/max : 34,8 - 11 366] à la posologie maximale quotidienne recommandée.

3.3. Le sodium : un excipient à effet notoire

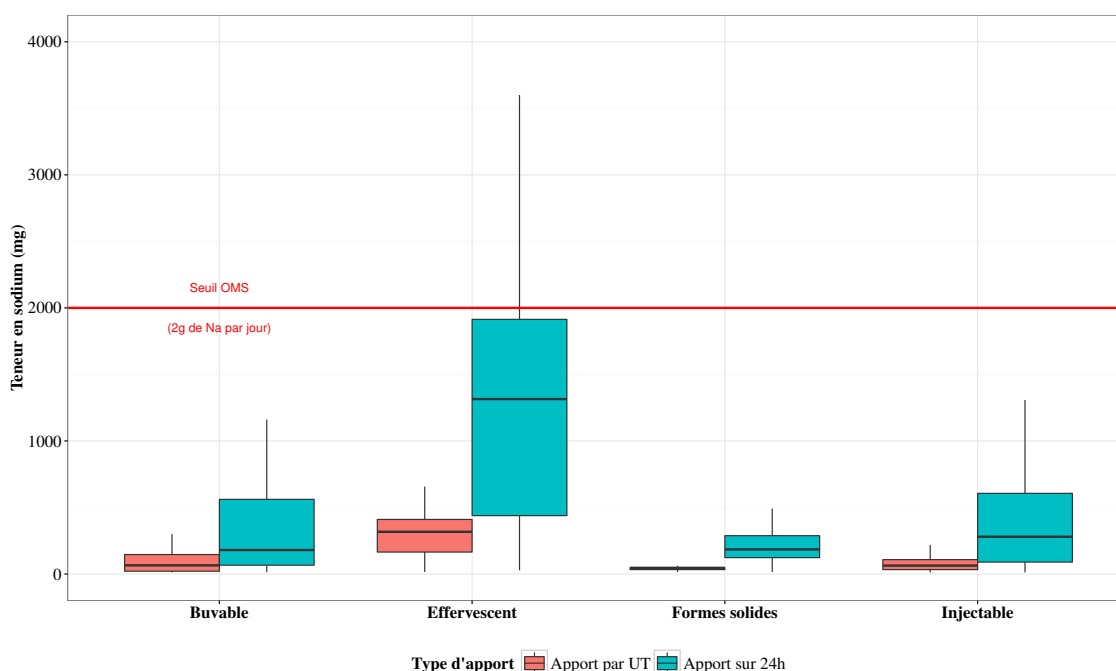


FIGURE 3.2 – Apport en sodium en fonction de la forme médicamenteuse, soit par unité thérapeutique (UT), soit à la posologie maximale journalière recommandée.

Enfin, parmi les 500 médicaments apportant le plus de sodium, les **formes solides** (comprimés et gélules) étaient les moins riches en sodium, avec un apport médian de 46,2 mg [min/max : 11,7 - 313] et 184,8 mg [min/max : 23,4 - 10 016] pour une unité thérapeutique et à la posologie maximale quotidienne, respectivement. La grande majorité des spécialités associées à un apport négligeable en sodium étaient des formes orales solides non effervescentes.

3.3 Le sodium : un excipient à effet notoire

En tant qu'excipient médicamenteux, le sodium est inscrit sur la liste des excipients à effet notoire (EEN), diffusée par l'Afssaps en mars 2009 et disponible sur le site de l'ANSM. Cette liste a été publiée au Journal Officiel du 12 mai 2010, et est une transposition de la ligne directrice émanant de l'Agence européenne des médicaments (EMA) de juillet 2003, issue de la directive européenne 2001/83/CE [67].

La valeur seuil de **1 mmol (23 mg)** de sodium a été retenue pour considérer l'ap-

Chapitre 3. Le médicament : une source potentielle d'apport en sodium

port sodé médicamenteux comme significatif, et potentiellement associé à des effets cliniques négatifs pour la santé humaine. Ce seuil est fonction de la voie d'administration, et conditionne l'information devant être délivrée par l'industriel au niveau du RCP et de la notice du médicament (tableau 3.2).

Tableau 3.2 – Réglementation relative à l'étiquetage des médicaments, portant sur la teneur en sodium (EMA 2003). D'après [67].

Excipient	Voie d'administration	Seuil	Information de la notice
Sodium	Parentérale	Zéro	2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> xxx ? Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par <dose administrée>, c'est-à-dire sans « sodium ».
	Orale, Parentérale	≥ 1 mmol (23 mg) par dose administrée	2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> xxx ? Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales. Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient x mmol (ou y mg de sodium par <dose administrée>). À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Ce seuil de 1 mmol, issu de la ligne directrice de 2003, présente un intérêt limité en termes de clarté d'information délivrée au niveau du RCP (pour le professionnel de santé) et au niveau de la notice (pour le patient) : il ne permet pas de hiérarchiser l'apport sodé médicamenteux. Un médicament apportant 1 mmol de sodium (équivalent à 1,1% de l'apport quotidien recommandé par l'OMS) aura le même avertissement qu'un comprimé effervescent de paracétamol contenant 28 mmol de sodium (33% de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS dans un seul comprimé).

Afin de palier à ce problème, l'EMA a publié en octobre 2017 une révision de sa ligne directrice de 2003, visant à faire apparaître plus clairement sur la notice le risque lié à l'apport sodé médicamenteux; en l'exprimant en pourcentage de l'apport quotidien recommandé par l'OMS.

3.3. Le sodium : un excipient à effet notoire

Tableau 3.3 – Annexe des recommandations relatives à l'étiquetage des médicaments de l'EMA d'octobre 2017. D'après [68].

Excipient	Voie d'administration	Seuil	Information de la notice
Sodium	Orale, Parentérale	< 1 mmol (23 mg) par dose administrée	Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par <dose>, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
	Orale, Parentérale	1 mmol (23 mg) par dose administrée	Ce médicament contient x mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par <dose>. Cela équivaut à y% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.
	Orale, Parentérale	17 mmol (391 mg) à la dose quotidienne maximale	Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez besoin de <Z> ou de plus de <dose> quotidiennement pendant une période prolongée, surtout si vous devez suivre un régime à teneur en sel (sodium). <Z> reflète le nombre minimum de doses pour lesquelles le seuil de 17 mmol (391 mg) de sodium est atteint/dépassé (arrondir au nombre entier le plus proche)

Cette révision introduit un nouveau seuil de **17 mmol (soit 391 mg) à la dose quotidienne maximale pour définir un médicament à haute teneur en sodium**. Il s'agit d'un seuil empirique correspondant à approximativement 20% du seuil de l'OMS (tableau 3.3).

Le seuil de **391 mg** sera utilisé comme critère de sélection des études de la revue systématique, présentée en troisième partie de ce mémoire.

3.4 Disponibilité en vente libre des médicaments riches en sodium

Afin de mieux délimiter le périmètre de la problématique de l'apport sodé médicamenteux, la disponibilité en vente libre^b (c'est-à-dire que le médicament est à prescription médicale facultative, remboursable ou non par l'assurance maladie) des 500 médicaments précédemment identifiés a été renseignée. La figure 3.3 montre

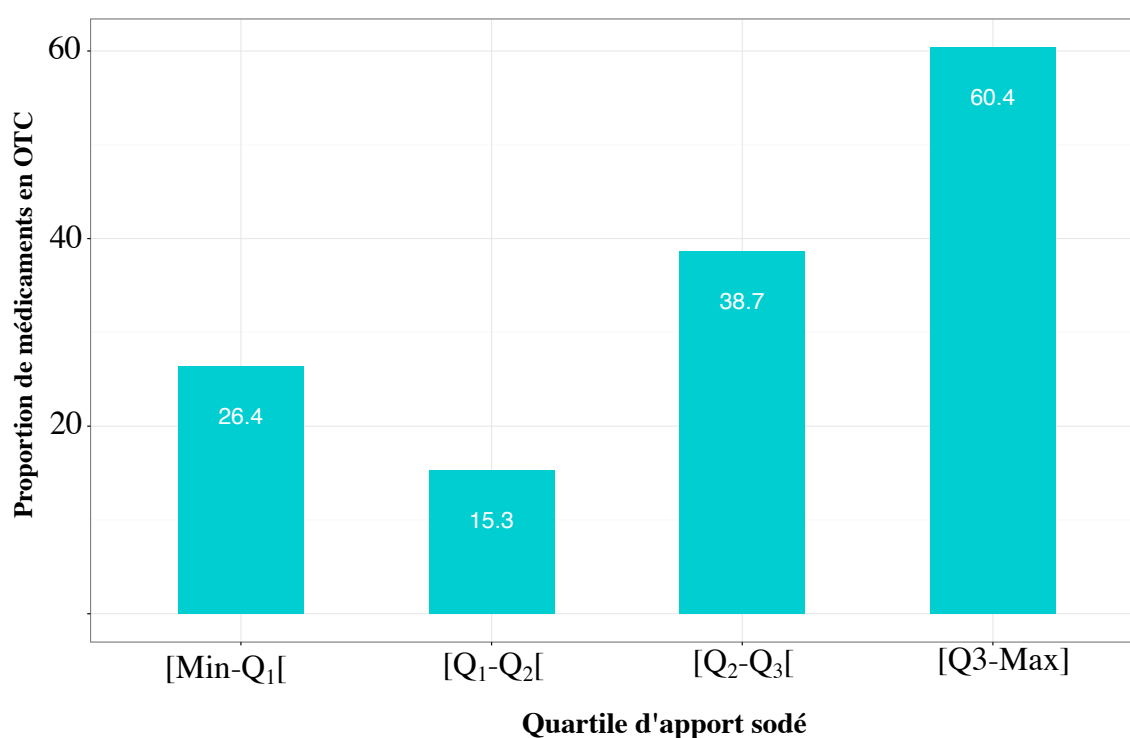


FIGURE 3.3 – Disponibilité en vente libre des médicaments à haute teneur en sodium. En abscisse, les classes d'apport sodé par unité thérapeutique, et en ordonnée la proportion de spécialités disponibles en vente libre. OTC : *over the counter*.

qu'une importante proportion de médicaments à haute teneur en sodium sont disponibles sans prescription médicale, possiblement dans le cadre d'une automédication. Dans le groupe des médicaments apportant le plus de sodium par unité thérapeutique, 60,4% des médicaments sont disponibles sans ordonnance. Les comprimés effervescents représentent 91,3% des spécialités retrouvées dans ce groupe de médi-

b. On parle également de spécialités OTC, pour « *Over the counter* ».

3.5. Les comprimés effervescents : des volumes de vente parfois importants en France

caments (y sont retrouvés également quelques antibiotiques injectables réservés à l'usage hospitalier, comme la fosfomycine ou la gentamicine). Ces données soulignent l'importance du **conseil pharmaceutique** devant être délivré aux patients au moment de la dispensation de tels produits.

3.5 Les comprimés effervescents : des volumes de vente parfois importants en France

D'après le rapport de l'ANSM sur l'analyse des ventes de médicament en France en 2013 [69], le paracétamol est de loin la molécule la plus **vendue** (en nombre de boîtes) au niveau du **marché officinal**.

La liste des 30 substances actives les plus vendues en France en 2013 comprenait ainsi 4 groupes de spécialités renfermant du paracétamol :

- rang 1 pour le paracétamol seul (PMF^c) ;
- rang 3 pour la codéine en association (PMO^d depuis 2018) ;
- rang 4 pour le tramadol en association (PMO) ;
- rang 10 pour le paracétamol en association (PMF ou PMO selon les spécialités).

Ces macro-données ne permettent pas de connaître la proportion de produits effervescents parmi l'ensemble des boîtes vendues. Ce niveau de granularité de l'information est disponible grâce au code CIP-13^e, qui permet d'identifier une spécialité, sa forme galénique (effervescente ou non effervescente) et le nombre d'unités thérapeutiques par boîte.

L'analyse des données agrégées issues de la base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes, disponible en accès tout public (base Open-medic) permet de connaître le nombre de boîtes de paracétamol effervescent (seul ou en association) **remboursées par l'assurance maladie** [70]. La figure 3.4 montre l'évolution en

c. Prescription médicale facultative.

d. Prescription médicale obligatoire.

e. Code identifiant de présentation à 13 chiffres.

Chapitre 3. Le médicament : une source potentielle d'apport en sodium

nombre de boîtes de paracétamol remboursées entre 2012 et 2017.

Elle permet de constater que les volumes de remboursement sont très importants (96 millions de boîtes remboursées par l'assurance maladie par an en moyenne sur la période, figure 3.4 A), avec une tendance à la baisse par rapport au nombre total de boîtes contenant du paracétamol remboursées (figure 3.4 B) : les spécialités effervescentes contenant du paracétamol correspondant à 21,8% du total en 2012, contre 15,7% en 2017.

Sur la période, le nombre de spécialités effervescentes ayant bénéficié d'un remboursement est relativement stable en fonction des années (entre 43 et 47 spécialités).

En résumé :

- 1) Le sodium est un excipient à effet notoire, et les médicaments apportant au moins **391 mg de sodium par jour** sont identifiés par l'EMA comme étant à risque chez les sujets devant limiter leur consommation de sel.
- 2) En milieu communautaire, les médicaments à haute teneur en sodium sont principalement représentés par les **comprimés effervescents**.
- 3) Les spécialités effervescentes sont, pour une part importante, **disponibles en vente libre**.
- 4) Les **volumes remboursés par l'assurance maladie chaque année sont très importants**, notamment dans le cas du paracétamol effervescent.

3.5. Les comprimés effervescents : des volumes de vente parfois importants en France

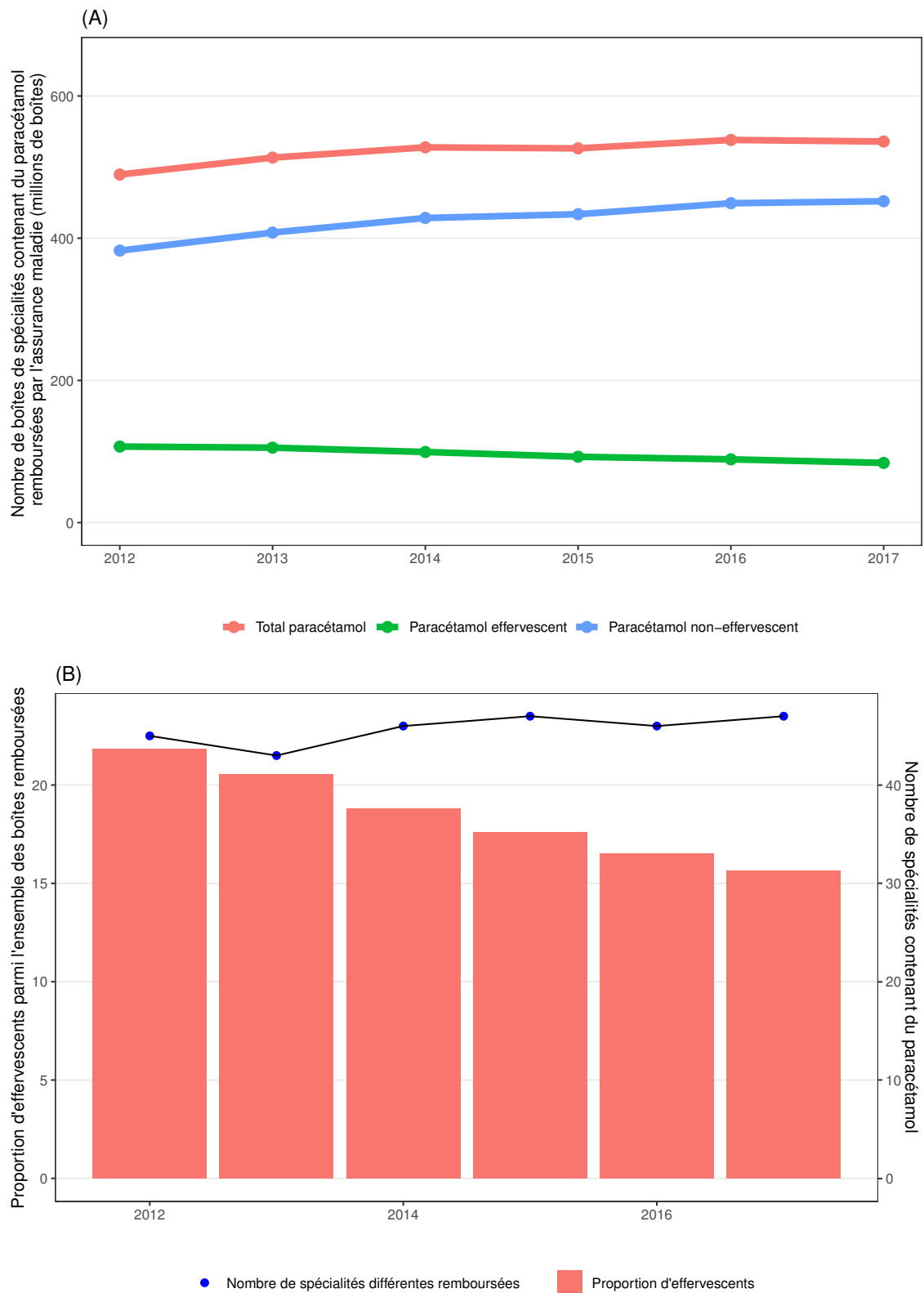


FIGURE 3.4 – Volumes de remboursement du paracétamol effervescent en France entre 2012 et 2017, A) en nombre de boîtes et B) en % du total des boîtes des spécialités contenant du paracétamol remboursées. D'après [70].

3.6 Études d'utilisation des médicaments à haute teneur en sodium

Les études d'utilisation relatives aux médicaments à haute teneur en sodium sont peu nombreuses et généralement limitées en termes d'effectifs.

3.6.1 Chez des sujets en milieu communautaire

3.6.1.1 Patients ambulatoires traités par diurétiques

Une étude française de l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie (UR-CAM) du Nord Pas-de-Calais publiée en 2005 a introduit la notion de Médicaments à haute teneur en Sodium (MHTS)^f (rapport présenté en annexe A) [71]. Sur la base de l'analyse du remboursement des médicaments par l'assurance maladie, cette étude s'est intéressée au **caractère potentiellement inapproprié** de la prescription de MHTS chez 137 910 patients ambulatoires traités par des diurétiques au long cours. Les auteurs ont retrouvé, sur une durée d'étude de 6 mois, que 38,7% des patients traités par diurétiques ont été exposés à des MHTS, dans des proportions inégales : il s'agissait dans 75% des cas d'une utilisation ponctuelle, et dans 25% des cas d'une utilisation fréquente ou très fréquente^g. En termes d'exposition cumulée, 8,73% des patients ont reçu une quantité supérieure à 360 grammes de sodium sur la période d'étude, soit plus de 2 grammes par jour d'équivalent sel de table sur une période de 6 mois. Cette valeur correspond à 40% de l'apport journalier en sel recommandé par l'OMS.

f. Étaient considérés comme des MHTS tous les médicaments apportant plus de 200 mg de sodium par prise, ou apportant entre 100 et 200 mg de sodium avec au moins deux prises quotidiennes.

g. La fréquence d'utilisation a été évaluée indirectement en calculant la dose de sodium cumulée sur la période d'étude : < 180 grammes pour une utilisation ponctuelle, de 180 à 360 grammes pour une utilisation fréquente et > 360 grammes pour une utilisation très fréquente.

3.6. Études d'utilisation des médicaments à haute teneur en sodium

3.6.1.2 Patients suivis dans des centres de soins primaires

Une enquête transversale espagnole, publiée en 2007 par Bendahmane Barchilon *et al.*, a étudié l'exposition aux formes effervescentes de paracétamol, de calcium et d'acétylcystéine, chez des sujets hypertendus suivis dans 10 centres de soins primaires [72]. Les résultats montrent que 7,7% des patients hypertendus ont été exposés à l'un de ces médicaments. Les résultats détaillés pour l'un des centres montrent qu'il s'agissait principalement du paracétamol (83 patients sur 118). Ce dernier a été prescrit de façon chronique chez 38,6% des patients, et de façon ponctuelle dans 61,4% des cas.

3.6.2 Chez des sujets hospitalisés

3.6.2.1 Patients en hospitalisation à domicile

Une enquête britannique, réalisée par Aljaizani *et al.* en 2013 auprès d'une population de patients suivis en hospitalisation à domicile, s'est quant à elle intéressée plus spécifiquement à l'exposition des patients aux analgésiques effervescents, connus pour renfermer d'importantes quantités de sodium par comprimé (paracétamol et/ou association paracétamol-codéine) [73]. Cette prescription a été retrouvée chez 3,7% des patients (34 cas sur 921). La principale cause ayant motivé cette prescription est la **forte prévalence des dysphagies** (en lien avec une démence ou avec une séquelle d'AVC). Par ailleurs, les principales comorbidités retrouvées dans cette population de patients étaient l'HTA (51%) et la maladie rénale chronique (23%), situations pour lesquelles l'excès médicamenteux en sodium **peut être considéré comme iatrogène**.

3.6.2.2 Patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque

Une étude observationnelle, comparative, publiée en 2011, a évalué le niveau d'apport sodé médicamenteux dans un échantillon de 182 patients consécutifs, admis pour IC aiguë [74]. Cette étude s'est intéressée à l'influence de l'apport sodé médicamenteux sur la durée d'hospitalisation. Une hypertension était retrouvée chez 64,8% des patients, un diabète de type 2 chez 34,6% des patients et une pathologie

coronarienne dans 25,8% des cas. L'apport sodé médicamenteux moyen a été évalué à 4 ± 5 grammes par jour. Les sources principales d'apport sodé étaient les solutés salés (0,45% et 0,9%), suivi du polystyrène sulfonate de sodium, utilisé pour traiter les hyperkaliémies. Les auteurs ont retrouvé que l'apport sodé médicamenteux était significativement et positivement corrélé à la durée d'hospitalisation, après ajustement sur les facteurs de confusion.

3.6.2.3 Patients hypertendus hospitalisés dans un service de cardiologie

Une étude chinoise publiée en 2015 par Yuan *et al.* s'est intéressée à l'apport sodé médicamenteux chez des patients hypertendus hospitalisés au sein d'un département de cardiologie [75]. Cette étude, portant sur 290 patients, montre que 94,8% des patients ont été exposés à un médicament contenant du sodium au cours de l'hospitalisation. Il s'agissait, dans 82,7% des cas, de produits administrés par voie intraveineuse. La source la plus fréquente était la solution de chlorure de sodium isotonique à 0,9%. Dans 10% des cas d'une administration sous-cutanée, et dans 6,8% d'une administration par voie orale. La durée moyenne de prescription (et donc d'exposition supposée) a été de 6,7 jours. Pour 43,3% des patients, l'apport sodé journalier moyen excédait les 2 grammes (apport maximal quotidien recommandé par l'OMS).

Ces données, résumées dans le tableau 3.4, montrent que quelle que soit la filière de prise en charge, les prescriptions conduisant à un apport sodé significatif sont fréquentes, notamment dans les populations de patients à risque.

3.7. Recommandations relatives à l'utilisation des médicaments à haute teneur en sodium

Tableau 3.4 – Études ayant évalué l'exposition de populations aux médicaments riches en sodium.

Étude	Population	Médicament étudié	Exposition
URCAM 2005 [71]	Sujets insuffisants cardiaques en ambulatoire traités par diurétiques (137 910 sujets)	Liste de 87 spécialités riches en sodium : • 80 spécialités effervescentes • 7 formes orales non effervescentes	38,7% des sujets exposés, 8,7% ont reçu plus de 0,8 gramme de sodium par jour sur une durée de 6 mois
Bendahmane Barchilon <i>et al.</i> 2007 [72]	Sujets hypertendus suivis dans 10 centres de soins primaires	Comprimés effervescents : • Paracétamol • Acétylcystéine • Calcium	7,7% des sujets hypertendus, dont 38,6% d'exposition au long cours
Aljaizani <i>et al.</i> 2013 [73]	921 patients en hospitalisation à domicile (51% de sujets hypertendus)	Comprimés effervescents : • Paracétamol • Paracétamol/codéine	3,7% de patients exposés
Tafreshi <i>et al.</i> 2011 [74]	Patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque (182 patients)	Toutes les sources d'apport sodé médicamenteux	Apport évalué à 4 ± 5 grammes de sodium par jour en moyenne par patient
Yuan <i>et al.</i> 2015 [75]	Patients hypertendus hospitalisés dans un service de cardiologie (290 patients)	Toutes les sources d'apport sodé médicamenteux	94,8% des patients ont reçu un médicament renfermant du sodium

3.7 Recommandations relatives à l'utilisation des médicaments à haute teneur en sodium

En dehors de la notice du médicament, peu d'informations ou de guides de bonnes pratiques cliniques, émanant des différentes sociétés savantes, alertent sur le risque iatrogène potentiel lié à l'apport sodé d'origine médicamenteuse.

3.7.1 Recommandations françaises

La Société française de cardiologie (SFC) évoque ce risque, dans son guide d'aide à l'élaboration d'un programme d'éducation thérapeutique chez le patient insuffisant cardiaque. La SFC précise, comme objectif éducatif de « *connaître les médicaments à éviter : ne pas prendre de médicaments effervescents* » [76].

La Haute Autorité de Santé (HAS) précise quant à elle, dans le guide du parcours de soins du patient insuffisant cardiaque de juin 2014, qu'il convient chez ces patients de « *limiter les aliments riches en sel (charcuterie, fromages, pain, conserves, etc.) et certains*

médicaments (*formes effervescentes, etc.*) », sans toutefois proposer de référentiel ou d'outils de travail pouvant aider le clinicien dans ses choix de prise en charge [15].

3.7.2 Recommandations internationales

L'*American Heart Association* a publié en 2016 des recommandations sur les médicaments susceptibles d'entraîner ou de décompenser une insuffisance cardiaque [77]. Ces recommandations mentionnent l'existence de médicaments riches en sodium, tout en insistant sur le côté hétérogène de ce groupe de médicaments (comprenant des comprimés effervescents, des injectables, les formes orales non effervescentes). La liste des produits incriminés est restreinte à quelques exemples significatifs et ne permet pas aux cliniciens de caractériser de manière satisfaisante le périmètre des produits de santé concernés.

Ce relatif manque d'information est doublé d'un manque de supports validés permettant aux cliniciens d'orienter leurs choix de prise en charge médicamenteuse en fonction de la teneur en sodium du médicament.

Le document le plus complet disponible à ce jour est celui proposé par l'UKMI (*United Kingdom Medical Informations*), filiale d'information médico-pharmaceutique de la NHS (*National Health System*, le système de santé publique au Royaume-Uni). Le document propose, par grandes classes pharmacologiques (analgésiques, antireflux, antidiarrhéiques, etc.) les principales molécules, et les alternatives thérapeutiques aux formes riches en sodium, lorsqu'elles existent (document présenté en annexe B) [78].

De tels supports présentent des limites en termes d'utilité clinique :

- (i) leur non-exhaustivité;
- (ii) la difficulté de la mise à disposition de l'information au moment du processus de prescription médicale (étant reconnu qu'une diffusion passive de guides de bonnes pratiques cliniques est peu efficace sur le changement des comportements de prescription [79]);

(iii) le problème d'actualisation des données.

3.8 Exemples d'interventions visant à réduire l'utilisation des médicaments à haute teneur en sodium

Les exemples de mise en place d'interventions visant à limiter la prescription de médicaments riches en sodium chez les patients à risque sont extrêmement limités.

Reboul *et al.*, ont publié la description d'une intervention multimodale, mise en place au Centre Hospitalier (CH) d'Aubagne [80]. Cette intervention reposait sur :

- (i) une information des prescripteurs dans le cadre de la COMEDIMS^h;
- (ii) un système d'alertes automatiques du prescripteur sur la quantité de sodium contenue dans le médicament au moment de la prescription informatisée;
- (iii) la rédaction d'opinions pharmaceutiques standardisées lors de la prescription de formes effervescentes chez les patients hypertendus et insuffisants cardiaques;
- (iv) le référencement au livret thérapeutique d'un lyophilisat oral de paracétamol (apportant des quantités négligeables de sodium) pour les patients présentant des troubles de la déglutition.

Les effets de cette intervention n'ont pas, à notre connaissance, été évalués.

Un second exemple a été retrouvé au CH de Béthune [81]. Il s'agissait également d'une intervention multimodale visant à limiter la prescription intrahospitalière de médicaments riches en sodium et reposant :

- (i) sur l'élaboration d'une liste non exhaustive des médicaments à risque et de leur teneur en sodium;
- (ii) une validation du document dans le cadre de la COMEDIMS et une diffusion auprès des prescripteurs;

h. Comité des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles, ayant notamment pour mission de statuer sur le référencement hospitalier des médicaments.

- (iii) une intégration du document à l'analyse informatique des prescriptions nominatives.

Les résultats de l'évaluation de l'intervention à 6 mois sont positifs puisque trois services ont décidé de supprimer la forme effervescente de leur dotation de médicaments (services de néphrologie, de rhumatologie et d'endocrinologie). Pour les services de cardiologie et de soins intensifs cardiologiques, il a été observé une diminution de respectivement 11% et 47% du volume de prescription de la forme effervescente, au profit de la forme gélule. Le schéma avant-après monocentrique et non contrôlé de cette évaluation ne permet pas de conclure avec certitude sur l'efficacité et sur la persistance des effets de cette intervention au cours du temps [82].

3.9 Positionnement de l'hypothèse de travail par rapport à l'état actuel des connaissances

Le lien entre un apport de sodium excessif et la survenue de pathologies cardiovasculaires est associé à un relatif consensus au niveau de la communauté scientifique. En effet, le sur-risque cardiovasculaire est retrouvé à la fois en cas de relation linéaire, et à la fois en cas de relation en « J » entre consommation de sodium et survenue d'événements cardiovasculaires.

La consommation alimentaire moyenne de sel au niveau de la population française dépasse le niveau optimal recommandé par l'OMS. Un **apport sodé médicamenteux important, s'ajoutant à cet apport alimentaire, contribuera à déplacer le niveau d'apport sodé global vers des niveaux d'apports excessifs, et donc à risque.**

L'objectif de la première partie de ce travail de thèse était de faire une revue systématique de la littérature afin d'identifier les études ayant évalué l'impact d'une exposition à un médicament à haute teneur en sodium sur des paramètres tensionnels et/ou sur la survenue d'événements cardiovasculaires. Dans un second temps, une étude transversale a été réalisée afin d'étudier l'utilisation des comprimés effervescents en milieu communautaire. Enfin, une étude réalisée à partir des données de

3.9. Positionnement de l'hypothèse de travail par rapport à l'état actuel des connaissances

l'assurance maladie, a recherché une association entre le remboursement de paracétamol effervescent et l'hospitalisation pour IC aiguë.

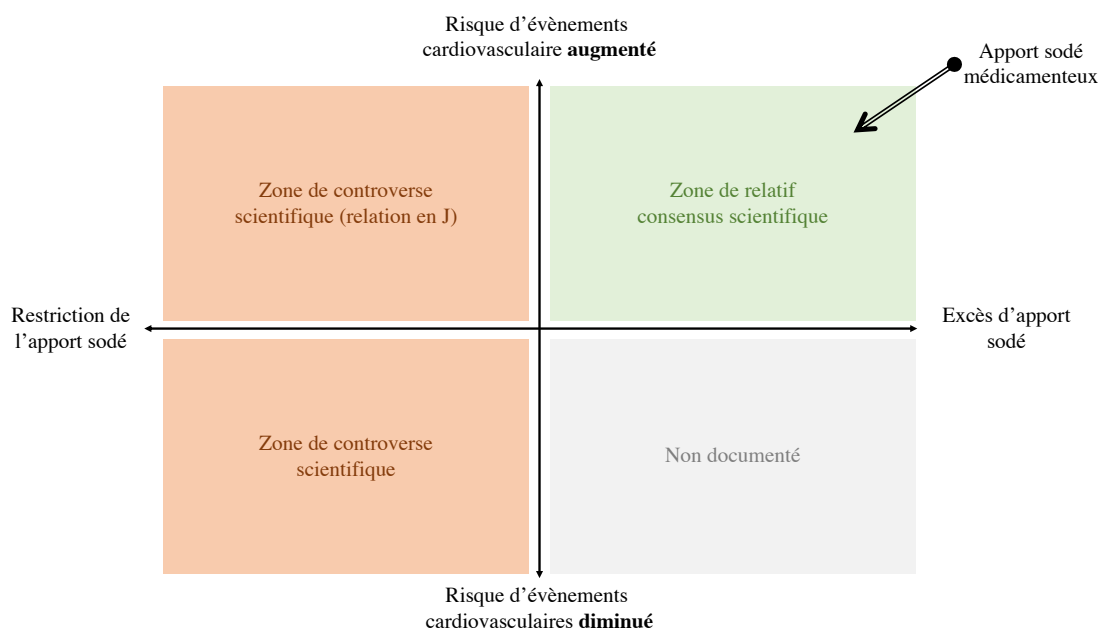


FIGURE 3.5 – Positionnement de l'hypothèse de travail par rapport à l'état actuel des connaissances.

Travaux de recherche **Partie III**

4 Revue systématique de la littérature

4.1 Objectif de l'étude

L'objectif de cette revue systématique était de faire un état des lieux des connaissances scientifiques relatives au risque cardiovasculaire associé aux médicaments à haute teneur en sodium.

La finalité de ce travail était d'orienter le choix d'un plan expérimental d'étude d'association afin de rechercher une éventuelle relation entre l'exposition aux médicaments riches en sodium et la survenue d'un évènement cardiovasculaire, par :

- l'identification des principaux biais méthodologiques associés aux études incluses;
- l'identification des populations à risque d'iatrogénie;
- l'identification de médicaments ou groupes de médicaments pertinents à étudier.

4.2 Résumé de l'étude

La revue systématique de la littérature a été conduite suivant les recommandations PRISMA^a. Son objectif était d'identifier les études ayant évalué le risque cardiovasculaire associé à l'exposition à des médicaments riches en sodium. Nous

a. *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses.*

Chapitre 4. Revue systématique de la littérature

avons utilisé, pour cette revue systématique, 4 bases de données : MEDLINE, EMBASE, Web of Science et CENTRAL.

Nous n'avons pas mis de restrictions quant à la population d'étude (populations pédiatriques ou adultes), et n'avons pas mis de restrictions relatives au design de l'étude. Ainsi, ont été incluses :

- les études expérimentales : essais randomisés contrôlés;
- les études quasi-expérimentales : essais contrôlés non randomisés, études avant-après contrôlées ou non, séries temporelles;
- les études observationnelles : cohortes, études transversales, études cas-témoins.

Nous avons considéré comme un médicament à haute teneur en sodium tout médicament apportant **au moins 391 mg de sodium par jour** à la posologie maximale recommandée, selon le seuil issu des recommandations de l'EMA relatives à l'étiquetage des produits de santé.

Nous avons exclu les études portant sur le sodium en tant que principe actif, étant donné que l'apport de sodium est dans ce cas à visée thérapeutique. Nous avons également exclu les études portant sur le sodium contenu dans les solutés pour dialyse ou dans les produits de nutrition, puisqu'il s'agit de sujets spécifiques ayant fait l'objet de nombreuses recherches [83].

Le risque de biais (intra-étude et inter-études) a été évalué à l'aide de l'outil EPHPP^b, adapté à l'évaluation d'études hétérogènes en terme de plan expérimental.

Huit études ont été incluses. Ces études ont été publiées entre 1975 et 2014. La moitié d'entre elles ont évalué l'effet d'une exposition à court terme au médicament à haute teneur en sodium (i.e. exposition de 7 jours ou moins) [84, 85, 86, 87], trois ont étudié l'effet d'une exposition à long terme (i.e. 2 ans ou plus) [88, 89, 90], et une a évalué l'effet de l'arrêt de l'exposition au médicament riche en sodium [91]. Le plan expérimental majoritairement employé était l'essai randomisé contrôlé (3 en bras parallèles et 1 en *crossover*), 3 études avaient un schéma de type avant-non contrôlé,

b. *Effective Public Health Practice Project.*

et une étude utilisait une méthodologie en cas-témoins nichée dans une cohorte (base de données CPRD^c).

Le critère d'évaluation le plus fréquemment étudié était la variation de pression artérielle, retrouvé dans les 8 études incluses. Les autres critères étudiés étaient l'hospitalisation pour IC (1 étude), l'apparition ou l'exacerbation d'œdèmes (1 étude) et un critère composite^d de morbi-mortalité cardiovasculaire (1 étude). Le sodium était apporté majoritairement sous forme de bicarbonate de sodium (6 études). Les effectifs étaient variables, de 10 à 122 144 sujets inclus. L'apport sodé médicamenteux quotidien était lui aussi variable, de 464 mg par jour à 4 623 mg par jour.

Parmi les 4 études ayant étudié des expositions de courte durée, seule une a retrouvé un risque d'augmentation de la pression artérielle (apport sodé quotidien : 1 656 mg, bolus unique [85]). Parmi les trois études ayant évalué l'effet d'une exposition de longue durée, seule une a retrouvé une augmentation du risque d'événement cardiovasculaire (apport sodé quotidien : 2 438 mg [90]). L'étude ayant évalué l'effet de l'arrêt d'une exposition au paracétamol effervescent a retrouvé une diminution significative de la pression artérielle à l'arrêt de celui-ci (apport sodé quotidien : 1 700 mg [91]). Les sujets inclus dans les trois études « positives » (c'est-à-dire ayant documenté un risque cardiovasculaire) étaient caractérisés par des critères de sensibilité tensionnelle au sodium (hypertension, diabète, traitement par des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine).

Pour 6 études sur 8, le risque de biais intra-étude était jugé important, et pour 2 sur 8, modéré. Les principaux biais inter-études étaient le biais de sélection et le biais lié aux facteurs de confusion.

Cette revue de la littérature suggère que le risque d'iatrogénie est associé à un apport sodé médicamenteux important, maintenu sur une période de temps importante, et chez des sujets présentant des comorbidités en lien avec la sensibilité tensionnelle au sodium.

c. *Clinical Practice Research Datalink*.

d. AVC ou infarctus du myocarde incidents, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, mortalité de cause vasculaire et mortalité toute causes.

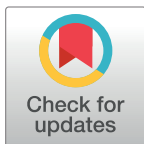
RESEARCH ARTICLE

Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs: A systematic review

Germain Perrin^{1,2*}, Virginie Korb-Savoldelli^{1,3}, Alexandre Karras^{4,5}, Nicolas Danchin^{5,6}, Pierre Durieux^{2,7}, Brigitte Sabatier^{1,2}

1 Department of Pharmacy, Georges Pompidou European Hospital, Paris, France, **2** INSERM UMR 1138 Team 22: Information Sciences to Support Personalized Medicine, Paris Descartes University, Paris, France, **3** Faculty of Pharmacy, Clinical Pharmacy Department, Paris Saclay University, Châtenay-Malabry, France, **4** Department of Nephrology, Georges Pompidou European Hospital, Paris, France, **5** Paris Descartes University, Paris, France, **6** Department of Cardiology, Georges Pompidou European Hospital, Paris, France, **7** Department of Biomedical Informatics and Public Health, Georges Pompidou European Hospital, Paris, France

* germain.perrin@aphp.fr



Abstract

Background

Excess dietary sodium is associated with increased blood pressure (BP). Some drugs are associated with high sodium intake (in particular effervescent tablets), but the cardiovascular risk associated with such high sodium-containing drugs (HSCD) is largely underevaluated.

Objectives

To summarize the evidence for a potential cardiovascular risk associated with exposure to HSCD, and to highlight possible risk factors associated with this iatrogenic issue; in general and/or specific populations.

Methods

We conducted a systematic review, by searching electronic databases including MEDLINE, EMBASE, Web of Science, CENTRAL and grey literature between 1960 and 2015. We included studies that reported modification of cardiovascular parameters or incidence/prevalence of cardiovascular outcomes, between a group of subjects exposed to HSCD relative to a non-exposed group. The threshold used to identify HSCD was 391 mg/day. We did not consider studies evaluating exposure to sodium as an active ingredient or those focusing on dialysis solutions or enteral/parenteral nutrition. Study quality was assessed using the EPHPP tool.

Results

A total of eight studies met our inclusion criteria. Four reported results for short-term exposure to HSCD (≤ 7 days) on BP fluctuations. One study reported an elevation of BP (associated sodium intake: 1,656 mg/day). Four studies evaluated a long-term exposure (≥ 2 years

OPEN ACCESS

Citation: Perrin G, Korb-Savoldelli V, Karras A, Danchin N, Durieux P, Sabatier B (2017) Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs: A systematic review. PLoS ONE 12(7): e0180634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180634>

Editor: Tatsuo Shimomura, The University of Tokyo, JAPAN

Received: May 19, 2017

Accepted: June 19, 2017

Published: July 6, 2017

Copyright: © 2017 Perrin et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

or discontinuation of a chronic treatment). Two studies reported iatrogenic risk. For these studies, drug associated sodium intake was high ($> 1,500$ mg/day) in patients with comorbidities (in particular, diabetes mellitus and hypertension).

Conclusion

Despite numerous study limitations, this systematic review suggests three potential synergistic risk factors for cardiovascular complications after exposure to HSCD: a high sodium intake ($\geq 1,500$ mg/day), a long duration of exposure, and the presence of comorbidities. Further studies are required to characterize this iatrogenic risk.

Trial registration

PROSPERO [CRD42016047086](https://doi.org/10.1186/1745-6215-16047086).

Introduction

The relationship between high dietary sodium intake and hypertension is well established [1–4], but there is currently insufficient evidence of a direct association between sodium intake and mortality and/or cardiovascular outcomes [3,5,6]. The WHO recommends limiting daily salt consumption in the general population to 5 g per day, which is equivalent to 2 g of sodium [4]. The relevance of this population-based approach has been the subject of debate, in part because not all subjects exhibit changes in blood pressure parallel to changes in salt intake [7]. Indeed, several environmental and demographic factors are associated with the salt-sensitive blood pressure (SSBP) phenotype (i.e. increased blood pressure associated with increased salt intake): sex (women are more salt-sensitive), greater age, obesity, black ethnicity, and clinical conditions, including pre-existing hypertension, chronic kidney disease, and diabetes mellitus [8,9].

Although the main source of sodium intake is associated with food (especially bread, cheese, and processed food), other potentially important sources are often overlooked. For example, sodium is widely used in drug formulation. It may be used as an active ingredient (for physiological sodium replacement) or as a cation associated with an excipient (such as sodium bicarbonate or sodium citrate). Excipients containing sodium fulfil multiple roles: for example, lubrication, disintegration, solubility enhancement, or alkalization. Some pharmaceutical formulations contain large amounts of sodium, such as effervescent tablets, alginates, or intravenous antibiotics. These high sodium-containing drugs (HSCD) can significantly contribute to global sodium intake and could theoretically provoke or worsen cardiovascular conditions, particularly hypertension. An observational French study, published in 2005, assessed exposure to HSCD in 137,910 patients chronically treated with diuretics (analysis based on a medico-administrative database): over a period of six months, 39% of patients were exposed to HSCD, of whom 26% were frequently/very frequently exposed. In total, 9% of patients received a cumulative average daily dose of more than 0.8 g sodium during the six-month period (i.e. 40% of the WHO's recommended daily dose) [10]. A study published by George *et al.* in 2013 showed that patients diagnosed with hypertension or cardiovascular events (non-fatal stroke, myocardial infarction, or vascular death) were more likely to be prescribed HSCD [11]. In 2015, the European Medicines Agency (EMA) published an update of its 2003 guideline 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use', focusing on sodium [12]. This revision aimed to provide readily available information to

healthcare professionals and patients about the sodium content of drugs, via drug packages and/or leaflets. This revision proposed a threshold of 391 mg/day (approximately 20% of the WHO adult recommended maximum daily dietary intake for sodium) for considering the drug to be "high sodium". Despite these guidelines, based on the precautionary principle, little is known about the clinical impact of exposure to HSCD, and its determinants (existence of high risk populations, importance of the nature of associated anion etc.).

The aim of the present systematic review was to summarize the evidence for the under-evaluated and underestimated issue of iatrogenic risk associated with HSCD exposure, in general and/or specific populations; and to highlight possible risk factors for developing such iatrogenic complications.

Methods

This systematic review is presented according to the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) guidelines [13]. The study protocol has been registered in the PROSPERO database (registration number: CRD42016047086).

Data sources and search strategy

We identified potentially eligible studies by searching MEDLINE, using the following MeSH terms: 'sodium', 'cardiovascular diseases', 'pharmaceutical preparations', and 'drug therapy'. Our search was restricted to human studies, published in English or French, between 1960 and 2015. We also searched EMBASE using a similar search strategy. The other databases used were Web of Science and CENTRAL. All search strategies are shown in [S1 Fig](#). The electronic search was run on June 5, 2016.

Two authors independently screened all retrieved citations based on the titles and abstracts. Study eligibility was assessed by reading the full text. Agreement between the two reviewing authors was assessed using Cohen's κ statistic [14]. Disagreements were resolved by discussion and consensus.

Study selection criteria

We systematically identified peer-reviewed original studies, which quantitatively reported modifications of a cardiovascular parameter or incidence/prevalence of a cardiovascular outcome, or a modification of a cardiovascular therapy, between a group of subjects exposed to HSCD relative to a non-exposed group. Drugs of interest were those which contained sodium as a cation of an excipient, or of an active ingredient (only drugs which brought 391 mg sodium or higher in the daily dose were considered as HSCD and were then included). Studies for which sodium was the active ingredient were not considered in the review. Studies focusing on the electrolytic composition of dialysis solutions, a specific topic which has already been reviewed elsewhere [15], or enteral/parenteral nutrition were also excluded from the present review. The study designs of interest included: experimental studies (randomized controlled trials) and quasi-experimental studies (non-randomized controlled trials, controlled or non-controlled before-after studies and interrupted time series), observational studies (cross-sectional, retrospective/prospective cohort, or case-control studies). Reviews, letters, commentaries/editorials, case series, and case reports were not included in the review.

Data extraction and collection

Data extraction was independently performed using a standardized data extraction form by two authors. General data extracted from full-text included: year of publication, country, study

design, number of centres, number of patients, mean age, percentage of women, prevalence of comorbidities in the baseline characteristics (including diabetes mellitus, hypertension, and chronic kidney disease), percentage of black patients, and percentage of patients treated with renin-angiotensin system blockers. Other data extracted were those related to HSCD: type of sodium salt, amount of sodium per day of treatment, route of administration, duration of exposure to the HSCD, and the medical indication. Extracted outcomes data included: nature of the outcome, data collection method, and the quantitative result associated with the outcome. Corresponding authors were contacted for additional information, if necessary.

Quality assessment of included studies

Assessment of the study quality was performed independently by two authors using the validated Effective Public Health Practice Project (EPHPP) quality assessment tool [16]. This instrument covers any quantitative study design (randomized or not, controlled or not), and is based on the evaluation of six types of bias: selection bias, study design, confounders, blinding, data collection method, and withdrawals and dropouts. An overall evaluation was performed and a strong rating assigned to a study if there was no weak component score. A moderate rating was assigned if there was only one weak component score, and a weak rating if there were two or more weak component scores.

Results

Results of the search strategy and general study characteristics

We identified 5,050 references, resulting in 4,752 unique citations, after removal of duplicates (298). A flow diagram summarizing the identification and selection process for included studies is presented in [Fig 1](#).

We screened 4,752 titles and abstracts, and excluded 4,713 irrelevant publications. A total of 39 publications were reviewed for eligibility. Among these, 35 were excluded for the following reasons: the study was not comparative, sodium was the active ingredient (one study), lack of quantitative data, or the study was not original or out of topic. Four studies finally met the inclusion criteria [11,17–19]. We found four additional records through other sources, including grey literature, by manual research [20–23]. Thus, a total of eight studies were included in the present analysis. Agreement between the reviewers was high, with a kappa coefficient of 0.87 [95% CI: 0.63–1.1].

The characteristics of the studies included in the review are summarized in [Table 1](#).

The time span of publication is wide (between 1975 and 2014). The studies varied widely in population size (ranging from 10 to 122,144 for the nested case-control study). Most of the studies were single-centre (6/8). The study design also varied, half were randomized controlled trials [19,21–23], three were uncontrolled before-after studies [17,18,20], and one was a nested case-control study [11]. Baseline cardiovascular and renal functions, and exclusion criteria are given in [Table 2](#).

Study characteristics associated with the SSBP phenotype

We extracted the population characteristics associated with the SSBP phenotype from the eight studies ([Table 3](#)). All studies included an adult population (mean age: 43–68.2). The proportion of women varied from 0 to 59%. The proportion of hypertensive patients varied from 0% in one study (hypertension was an exclusion criterion) to 100% in two studies (hypertension was an inclusion criterion). The proportion of diabetic patients was available for four studies [11,21–23] and varied from 0% (exclusion criterion) to 36.5%. The percentage of patients with

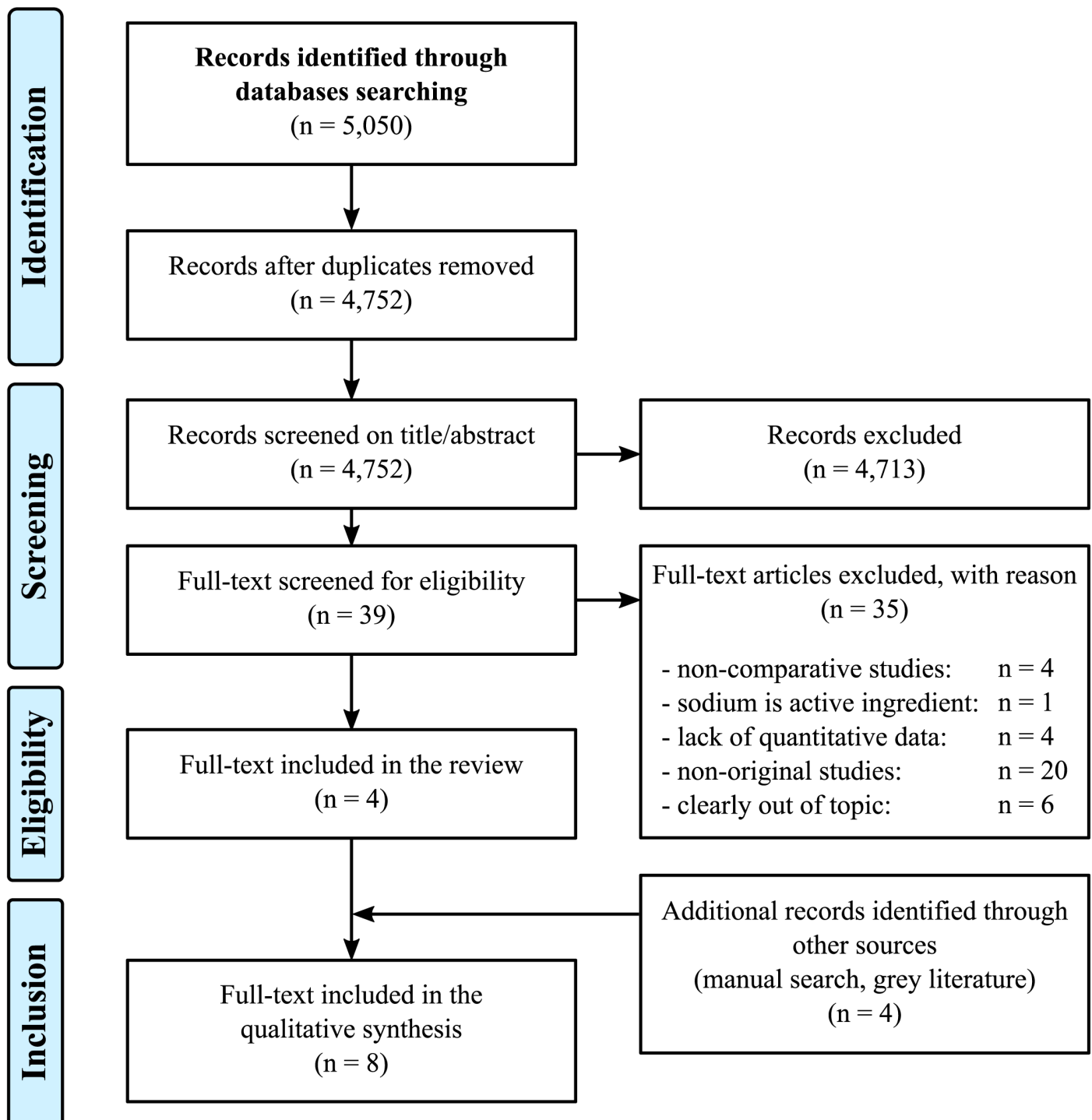


Fig 1. PRISMA flowchart summarizing the identification and selection process of the studies for inclusion in the systematic review.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180634.g001>

chronic kidney disease varied from 0% in one study (exclusion criterion) to 100% in four studies (inclusion criterion). The proportion of obese patients was available for only one study and

Table 1. General characteristics of the eight studies included in the systematic review.

Authors	Year	Country	Design	Centres (n)	Subject (n)	Original purpose	Intervention medication (HSCD)	Control medication	Reported outcome	Duration of exposure to HSCD
Husted <i>et al.</i> [20]	1975	USA	uBA	1	10	safety of oral NaHCO ₃ in CKD	sodium bicarbonate	sodium chloride	BP fluctuations	4 days
Mark <i>et al.</i> [17]	1993	USA	uBA	1	40	safety of intraoperative intravenous NaHCO ₃ therapy	sodium bicarbonate	sodium chloride	BP fluctuations	1 day
Passfall <i>et al.</i> [21]	1997	Germany	RCTx	1	11	safety of water and NaHCO ₃ loading in CDK	sodium bicarbonate	control water	BP fluctuations	7 days
de Brito-Ashurst <i>et al.</i> [22]	2009	UK	RCTp	1	134	safety of oral NaHCO ₃ in CKD	sodium bicarbonate	no medication	BP fluctuation, hospitalization for CHF, worsening hypertension or oedema	2 years
Ubeda <i>et al.</i> [18]	2009	Spain	uBA	2	34	safety of effervescent drugs in hypertensive patients	effervescent paracetamol	non effervescent paracetamol	BP fluctuations	≥ 4 weeks*
Mahajan <i>et al.</i> [23]	2010	USA	RCTp	1	40	safety of oral NaHCO ₃ in early hypertensive nephropathy	sodium bicarbonate	sodium chloride and placebo	BP fluctuations	5 years
George <i>et al.</i> [11]	2013	UK	nCC	na	122,144	cardiovascular safety of HSCD	variable	Corresponding standard formulations of the selected HSCD	BP fluctuations, stroke, myocardial infarction, heart failure, all cause mortality, vascular death	3.92 years
Thomas <i>et al.</i> [19]	2014	UK	RCTp	1	110	safety of oral sodium alginate + NaHCO ₃	sodium bicarbonate + sodium alginate	placebo	BP fluctuations	7 days

BP: blood pressure, CDK: chronic kidney disease, CHF: congestive heart failure, HSCD: high sodium-containing drug, na: not applicable, nCC: nested case-control study, RCTp: randomized controlled trials with parallel groups, RCTx: randomized controlled trial with crossover design, uBA: uncontrolled before-after studies.

* duration of follow up after discontinuation of a chronic treatment with effervescent paracetamol.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180634.t001>

was 17%. The proportion of patients of black ethnicity varied from 0% in one study to 63% in another, and was not specified in six. The percentage of patients treated with renin-angiotensin system blockers ranged from 36 to 100% (inclusion criterion).

Study characteristics associated with HSCD exposure

Data concerning drug-associated sodium intake are given in Table 4. Most of the studies evaluated the cardiovascular and/or pharmacotherapeutic impact of exposure to sodium bicarbonate (associated or not with other sodium salts, such as sodium citrate or sodium alginate). Seven studies evaluated oral exposure, whereas only one study evaluated intravenous exposure to sodium bicarbonate as a single bolus [17]. The therapeutic indications were: nephroprotection in patients with chronic kidney disease (3/8), correction of metabolic acidosis (2/8), pain relief (2/8), and gastro-oesophageal reflux (1/8). The sodium intake per day associated with

Table 2. Baseline cardiovascular and renal functions, before patient exposure to HSCD, and exclusion criteria, in particular those associated with these functions.

	Husted	Mark	Passfall	de Brito-Ashurst	Ubeda	Mahajan	George	Thomas
	1977	1993	1997	2009	2009	2010	2013	2014
Cardiovascular function								
- Hypertension* (%)	nm	47.5	nm	27.5	100	100	nm	nm
- SBP (mmHg)	nm	nm	118 ± 19	124 ± 1.3	159.6 ± 3.3	155.3 ± 12.6	nm	nm
- DBP (mmHg)	nm	nm	nm	76.1 ± 1.5	94.4 ± 1.7	nm	nm	nm
- CHF* (%)	nm	15	nm	0	nm	0	7	nm
Renal function								
- CDK* (%)	100	nm	nm	100	nm	100	8	nm
- EGFR (mL/min)	10.5 ± 4.5	nm	12.7 ± 15.9	20.1 ± 6.5	nm	73.2 ± 6.0	nm	nm
Cardiovascular drugs	nm	nm/no drug with hemodynamic effects	nm/no discontinuation of chronic treatments, including diuretics	Loop diuretics (70%), moxonodine (17%), α-blockers (59%), β-blockers (19%), Ca-blockers (50%), RAS-blockers (50%)	RAS-blockers (55.9%), diuretics (26.5%), Ca-blockers (20.6%), β-blockers (11.8%)	nm/RAS-blockers (100%)	Cardiovascular drugs (66%), including RAS-blockers (32%)	nm
Exclusion criteria	Poorly controlled BP; unstable clinical state; presence of oedema	Need for drugs that might affect hemodynamic status	Decompensated CHF; poorly controlled angora pectoris, presence of valvular lesions	Poorly controlled BP; CHF; malignant disease, morbid obesity, cognitive impairment, chronic sepsis	nm	Primary kidney disease; clinical evidence of cardiovascular disease; peripheral oedema; tobacco use, drug non-compliance, diabetes, malignancy intolerance to RAS-blockers	Malignancy, salt wasting conditions, malabsorption, history of substance abuse	Disease requiring low Na diet; any severe disease; concomitant treatment with proton pump inhibitors, anti-H ₂ , prokinetics, systemic glucocorticoids or anti-inflammatory drugs, pregnant or lactating women

BP: blood pressure; CDK: chronic kidney disease, CHF: congestive heart failure; DBP: diastolic blood pressure; EGFR: estimated glomerular filtration rate; nm: not mentioned; RAS: renin-angiotensin system; SBP: systolic blood pressure. Data are expressed as the mean ± SD.

* No details about disease severity: clinical diagnosis only.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180634.t002>

these drugs varied from 464 to 4,623 mg. The duration of exposure allowed us to differentiate two kinds of exposure: short-term exposure (≤ 7 days; four studies), and long-term exposure (≥ 2 years or chronic treatment; four studies).

Results of short-term studies evaluating only BP fluctuations

The results for short-term studies are given in [Table 5](#). These studies all evaluated blood pressure fluctuations as a surrogate marker for cardiovascular outcomes. Three studies did not

Table 3. Characteristics of study populations associated with SSBP phenotype.

Authors	Mean age (year)	Women (%)	Hypertension (%)	CKD* (%)	Diabetes mellitus (%)	Treatment with RAS blockers (%)	Obesity** (%)	Black ethnicity (%)
Husted <i>et al.</i> [20]	Y (49.8)	Y (40)	N	Y (100)	N	N	N	N
Mark <i>et al.</i> [17]	Y (64.5)	Y (0.0)	Y (47.5)	N	N	N	N	N
Passfall <i>et al.</i> [21]	Y (61.7)	Y (45)	Y (27)	Y (100)	Y (18)	N	N	N
de Brito-Ashurst <i>et al.</i> [22]	Y (54.8)	Y (48.5)	Y (27.5)	Y (100)	Y (36.5)	N	N	N
Ubeda <i>et al.</i> [18]	Y (68.2)	Y (38.2)	Y (100)	N	N	Y (55.9)	N	N
Mahajan <i>et al.</i> [23]	Y (51.3)	Y (52)	Y (100)	Y (100)	Y (0.0)	Y (100)	N	N
George <i>et al.</i> [11]	Y (69)	Y (59)	N	Y (8.6)	Y (16)	Y (36)	Y (17)	N
Thomas <i>et al.</i> [19]	Y (43)	Y (45.5)	Y (0.0)	Y (0.0)	N	N	N	Y (0.0)

CKD: chronic kidney disease, ns: not specified, RAS: renin-angiotensin system. Y: item reported in the publication (proportion of the study population presenting the characteristic); N: item not reported in the publication

* defined by an estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min

** defined by a body mass index > 25 kg.m⁻².

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180634.t003>

find a significant effect of oral HSCD exposure on blood pressure [19–21]. The drug-associated sodium intake varied widely (ranging from 464 to 4623 mg/day). These studies all excluded patients with clinical conditions associated with a low sodium diet requirement. The study of Mark *et al.* [17] evaluated the safety of a single intravenous bolus of sodium bicarbonate in patients with coronary disease who developed intraoperative metabolic acidosis. They found an isolated and significant elevation of both systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP)

Table 4. Description of the drug-associated sodium intake.

Authors	Drug	Route	Posology	Therapeutic indication	Type of Na salt	Drug associated Na intake (/day in mg)	Duration of exposure to HSCD
Husted <i>et al.</i> [20]	sodium bicarbonate	po	1,688 mg per day	metabolic acidosis	sodium bicarbonate	4,623	4 days
Mark <i>et al.</i> [17]	sodium bicarbonate	iv	single bolus [3,444–7,392 mg]	metabolic acidosis	sodium bicarbonate	1,656 [943–2,24]	1 day
Passfall <i>et al.</i> [21]	sodium bicarbonate	po	2L solution per day	nephroprotection	sodium bicarbonate	1,840	7 days
de Brito-Ashurst <i>et al.</i> [22]	sodium bicarbonate	po	600 mg three time a day*	nephroprotection	sodium bicarbonate	493	2 years
Ubeda <i>et al.</i> [18]	paracetamol + sodium bicarbonate + sodium citrate	po	1,000 mg paracetamol three time a day	pain relief	sodium bicarbonate + sodium citrate	1,700	Discontinuation of a chronic treatment
Mahajan <i>et al.</i> [23]	sodium bicarbonate	po	11.5 mg/kg/day (tablets)	nephroprotection	sodium bicarbonate	805 (adult of 70 kg)	5 years
George <i>et al.</i> [11]	list of 24 HSCD	po	variable	variable	variable	2,438	3.92 years
Thomas <i>et al.</i> [19]	sodium alginate + sodium bicarbonate + calcium carbonate	po	8 tablets per day	gastroesophageal reflux	sodium bicarbonate + sodium alginate	464	7 days

HSCD: high sodium-containing drug, iv: intravenous, po: per os.

* Dose increased as necessary to maintain HCO₃⁻ levels ≥ 23 mmol.L⁻¹.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180634.t004>

Table 5. Results of studies evaluating the effect of short-term exposure to HSCD (≤ 7 days) on cardiovascular events.

Authors, year, n	Outcome	Outcome evaluation method	Blinding process	Results
Husted <i>et al.</i> [20], 1975, n = 10	SBP fluctuations	2 measures after a 15 min rest period	nd	Increase of 15.5 ± 6.7 mmHg in the NaCl group vs decrease of 4.0 ± 3 mmHg in the NaHCO ₃ group between day 1 and day 5 ($p < 0.01$)
Mark <i>et al.</i> [17], 1993, n = 40	SBP/DBP fluctuations	Cardiopulmonary catheterization	Double	Increase of SBP from 118 ± 19 to 130 ± 26 mmHg in the NaHCO ₃ group between T ₀ and T _{5min} ($p < 0.05$)
				No DBP changes in the NaHCO ₃ group between T ₀ and T _{5min} (no quantitative data)
Passfall <i>et al.</i> [21], 1997, n = 11	SBP/DBP fluctuations	Sphygmomanometric measure (not detailed)	Double	No SBP changes between day 0 and day 7 (136.5 ± 29 vs 138 ± 29.5 mmHg between control and NaHCO ₃ groups, respectively, $p > 0.05$)
				No DBP changes between day 0 and day 7 (79 ± 21 vs 77 ± 21 mmHg between control and NaHCO ₃ groups, respectively, $p > 0.05$)
Thomas <i>et al.</i> [19], 2014, n = 110	BP fluctuations (no details)	Not specified	Double	1.8% increase of BP in treatment group vs 1.9% in the control group ($p = 1$)

BP: blood pressure, CHF: congestive heart failure, DBP: diastolic blood pressure, HSCD: high sodium-containing drugs, nd: not described, SBP: systolic blood pressure. Data are expressed as the mean $\pm$ SD.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180634.t005>

in the NaHCO₃ group between T₀ and T_{5min} (from 118 ± 19 to 130 ± 26 mmHg, $p < 0.05$), which was independent of the volume load (no significant difference between T₀ and T_{5min} in either DBP or SBP in the control group which received NaCl, with equivalent sodium and volume loading conditions between both groups).

Results of long-term studies evaluating only BP fluctuations

The results of long-term exposure are given in Table 6. Mahajan *et al.* [23] studied the effect of a five-year exposure to sodium bicarbonate as a nephroprotectant in 40 patients with early hypertensive nephropathy. The drug-associated sodium intake was 805 mg/day. They found no significant effect on SBP after five years: 135.1 ± 6.2 vs 133 ± 8.1 mmHg for the bicarbonate and placebo groups, respectively (overall $p = 0.179$).

Results of long-term studies evaluating BP fluctuations and cardiovascular outcomes

De Brito-Ashurst *et al.* [22] studied the impact of chronic exposure (two years) to oral sodium bicarbonate on BP fluctuations, admission rates for congestive heart failure, worsening hypertension requiring more intensive therapy, and worsening oedema requiring increased use of loop diuretics in patients with chronic kidney disease. They found no significant impact of chronic exposure on any of these parameters. The study of George *et al.* [11] was a nested case-control study, based on the UK Clinical Practice Research Datalink (CRPD) clinical database. The study population was comprised of 1,292,337 patients over the age of 18 years. The authors found that patients who survived a stroke, myocardial infarction, or who died of a cardiovascular condition had a higher risk of being prescribed an effervescent, soluble, or dispersible medicine (considered to be an HSCD) than patients who did not experience one of these events (odds ratio 1.16 [95% CI: 1.12–1.21]). They also found that hypertensive patients had an odds ratio of 7.18 [95% CI: 6.74–7.64] for being prescribed a HSCD relative to the control group. The odds ratio was 1.22 [95% CI: 1.16–1.29] for patients who survived a stroke. The

Table 6. Results of studies evaluating the effect of long-term exposure to HSCD (≥ 2 years) or the effect of discontinuation of a chronic treatment with HSCD on cardiovascular events.

Authors, year, n	Outcome	Outcome evaluation method	Blinding process	Results
LONG-TERM EXPOSURE (≥ 2 years days)				
de Brito-Ashurst <i>et al.</i> [22], 2009, n = 134	SBP/DBP fluctuations	During standard clinical management (not specified)	Simple	Percentage of patients with BP > 130/80 mmHg (control vs NaHCO ₃): 10 vs 14% at T ₀ , 15 vs 16% at year 1, 16 vs 17% at year 2 (overall p = 0.6)
	Hospitalization for decompensated CHF			0% (control group) vs 0% (NaHCO ₃ group)
	Worsening hypertension requiring more intensive therapy			48% (control group) vs 61% (NaHCO ₃ group), p = 0.17
	Worsening oedema requiring increase in loop diuretics			30% (control group) vs 39% (NaHCO ₃ group), p = 0.5
Mahajan <i>et al.</i> [23], 2010, n = 40	SBP fluctuations	Not specified	Simple	After 5 years, variation of SBP between NaHCO ₃ , placebo, and NaCl groups: 135.1 $\pm$ 6.2, 133 $\pm$ 8.1 mmHg and 132.1 $\pm$ 6.6, respectively (overall p = 0.179)
George <i>et al.</i> [11], 2013, n = 122,144	Composite outcome*	Measurement at the general practitioner's office (not specified)	na	OR: 1.16 [95% CI: 1.12–1.21]
	Hypertension			OR: 7.18 [95% CI: 6.74–7.64]
	Incident non-fatal stroke			OR: 1.22 [95% CI: 1.16–1.29]
	All-cause mortality			OR: 1.28 [95% CI: 1.23–1.33]
	Incident non-fatal myocardial infarction			OR: 0.94 [95% CI: 0.88–1]
	Vascular death			OR: 0.7 (95% CI: 0.31–1.59]
	Heart failure			OR: 0.98 [95% CI: 0.93–1.04]
DISCONTINUATION OF A CHRONIC TREATMENT				
Ubeda <i>et al.</i> [18], 2009, n = 34	SBP/DBP fluctuations	3 measurements by a trained community pharmacist (not specified)	nd	Decrease of SBP of 13.1 mmHg [95% CI: 11.9–14.3, p < 0.0001], and decrease of DBP of 2.5 mmHg [95% CI: 2.1–2.9, p < 0.0001] after discontinuation of chronic treatment with effervescent paracetamol.

BP: blood pressure, CHF: congestive heart failure, DBP: diastolic blood pressure, HSCD: high sodium-containing drugs, na: not applicable, nd: no data, ns: not significant, SBP: systolic blood pressure. Data are expressed as the mean $\pm$ SD.

* composite outcome: incident non-fatal MI, incident non-fatal stroke, vascular death.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180634.t006>

odds ratio for all-cause mortality also increased (OR: 1.28 [95% CI: 1.23–1.33]). They found no association with incident non-fatal myocardial infarction, heart failure, or vascular death.

Results of a study evaluating discontinuation of chronic exposure to HSCD on only BP fluctuations

Ubeda *et al.* [18] studied the effect of discontinuation of chronic treatment with effervescent paracetamol in 34 elderly patients with osteoarthritis pain and uncontrolled BP (Table 6). All were treated with renin-angiotensin blockers. They found that switching from the effervescent medication to the standard formulation (considered to be sodium free) was associated with a large and significant decrease in both SBP and DBP (-13.1 mmHg for SBP [95% CI: 11.9–14.3, p < 0.0001], and -2.5 mmHg for DBP [95% CI: 2.1–2.9, p < 0.0001]). The median interval between discontinuation and BP measurement was 58 days.

Table 7. Study quality. Assessment of the intra-study risk of bias using the EPHPP tool.

Type of bias	Husted	Mark	Passfal	de Brito-Ashurst	Ubeda	Mahajan	George	Thomas
	1977	1993	1997	2009	2009	2010	2013	2014
Selection	H	H	H	M	H	L	L	H
Design	L	H	L	L	H	L	M	L
Confounders	L	H	L	H	H	M	H	H
Blinding	M	L	L	M	H	M	N.A	L
Data collection	H	M	M	H	L	H	L	H
Withdrawals and dropouts	L	L	H	L	M	L	N.A	L
Global risk	H	H	H	H	H	M	M	H

L: Low risk of bias; M: moderate risk of bias; H: high risk of bias; N.A: not applicable

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180634.t007>

Quality assessment of included studies

The intra-study risk of bias assessment using the EPHPP tool is presented in Table 7. Most of the studies had a high global risk of bias (6/8). Two studies had a moderate global risk of bias [11,23], and no study had a low risk of bias. The main risks of bias found in the included studies are summarized in S2 Fig. More than half of the studies had important issues with selection bias (monocentric studies, self-referred patients etc.) and confounders that were insufficiently taken into account (classical confounders associated with cardiovascular risk, confounders associated with the SSBP trait, and other confounders associated with patient medications). Additionally, four studies had important issues with the data collection process that was insufficiently described (for example, no information concerning the modalities used for blood pressure assessment).

Discussion

The present review highlights the lack of data regarding the possible iatrogenic risk associated with exposure to HSCD, with a globally low level of evidence. Only eight studies were included, of which only two were specifically designed to assess this issue. Randomized controlled trials were limited by the size of the population, and other studies were limited by methodological weaknesses. However, this review highlights three possible expected risks factors, probably acting synergistically.

Search strategy and study quality

We identified only eight studies which have assessed the cardiovascular consequences associated with exposure to HSCD. Among them, five were randomized controlled trials, with a generally small sample size (10 to 134 subjects). For ethical reasons (it was not possible to expose high risk patients to HSCD), Thomas *et al.* [19] excluded patients with hypertension and/or chronic kidney disease, which are important demographic factors associated with SSBP [9]. This may have limited the power of the trial to detect a possible iatrogenic consequence of exposure to HSCD. Two trials were uncontrolled before-after studies (20,23), which is a study design associated with a very low level of evidence and a high risk of bias. This design is not recommended by Cochrane [24]. Most trials were monocentric studies, introducing a high risk of selection bias. Only one study had two inclusion centres [18]. The last study was a nested case-control study which used the CRPD database [11]. This database aggregates information from more than 6.5% of the UK population, and is considered to be representative of the general UK population [25].

Generally, confounders were poorly taken into account due to the large number of such covariates: classical cardiovascular risk factors (diabetes mellitus, hypertension, etc.), risk factors associated with SSBP (black ethnicity, obesity, genetic variations, etc.), and confounders associated with concomitant treatments and comorbidities. Some drugs interfere with the control of hypertension, including corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, immunosuppressant, and oestrogen and progestin. [26]. For other drugs, such as paracetamol, there is evidence suggesting an association between exposure and an elevation of blood pressure [27], but this is not corroborated by other studies [28,29]. Chronic pain may also be associated with a higher prevalence of hypertension [30]. These last two points are crucial because effervescent paracetamol, one of the most popular HSCD, is widely prescribed and available over-the-counter, resulting in a large number of exposed subjects, sometimes chronically. Studies evaluating the effect of effervescent paracetamol should also take into account pain intensity as a covariable.

The crossover design may partially resolve the issue associated with the multiplicity of confounders. This is due to the ability of crossover to control confounders with a fixed effect over time, such as ethnicity or genetic variations (these confounders are generally poorly or not controlled in randomized controlled trials with parallel groups or in case-control studies).

Results from the two crossover studies [20,21] in this review should be interpreted cautiously because of a possible carryover effect. Indeed, the washout period between sodium salt supplementation and control periods appeared to be too short (two to three days in the study of Husted *et al.* and three days in the study of Passfall *et al.*). Generally, sodium balance is achieved in three to five days [31] in healthy subjects with preserved kidney and cardiac functions, and populations from these two studies included patients with advanced chronic kidney failure.

Our search strategy identified a protocol for a randomized controlled trial published in 2015, which is still recruiting patients, which will evaluate the relationship between effervescent paracetamol (as a HSCD) and blood pressure [32]. This crossover trial is recruiting 49 hypertensive patients > 18 years of age with controlled hypertension. The primary endpoint will be variations in SBP assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Exposure to HSCD will be three weeks. Exclusion criteria include: an estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min, poorly controlled hypertension, diagnostic of heart failure, and a history of cardiovascular events during the last six months. However, the relatively short-term exposure to HSCD and exclusion of patients with a high risk of sodium overload may limit the power of this study to detect any iatrogenic alert.

Risk factors associated with HSCD exposure-dependent cardiovascular iatrogenic risk

We compared the characteristics of positive (i.e. showing an iatrogenic risk) and negative studies (i.e. showing a favourable safety profile) with expected risk factors for the development of sodium and water overload associated with high dietary sodium intake, despite the low level of evidence provided by studies included in this systematic review. This comparison allows us to suggest three potential synergistic risk factors associated with cardiovascular complications after exposure to HSCD:

1. A daily sodium intake associated with HSCD > 1500 mg.
2. Long-term exposure to HSCD. Indeed, the risk of sodium and water overload, and resulting hypertension, is higher when high salt intake is maintained over a long period of time, probably by a mechanism involving end-stage damage due to hypertension, in particular kidney injury [33].

3. The presence of comorbidities: particularly hypertension and diabetes mellitus.

Surprisingly, no obvious iatrogenic risk was found in the two long-term studies of patients with chronic kidney disease [22,23]. Possible explanations include: (i) the included patients may have been advised to limit their salt intake associated with food in the context of their chronic kidney disease, which is the usual recommendation in this population, (ii) drug associated sodium intake in these studies was relatively modest (493 and 805 mg/day), and (iii) hypertension and diabetes mellitus (factors associated with SSBP trait) were exclusion criteria in both studies.

Bowel preparation solutions were also not found to be associated with a major iatrogenic cardiovascular risk, although they were identified in our preliminary work to quantitatively be the greatest source of drug-associated sodium intake (these products can contain up to 11 g sodium per administration). We only identified one case of a 45-year-old woman, with NYHA class III heart failure and severe multiple comorbidities, who developed an exacerbation of congestive heart failure after administration of a PEG lavage solution [34]. According to the literature, the absence of reports of major iatrogenic complications may be explained by the composition of such solutions, which generally contain high concentrations of sulphates (which inhibit the active intestinal absorption of sodium), and a large amount of polyethylene glycol derivatives, which exert an osmotic action, countering intestinal water absorption [35].

Results from the present systematic review do not allow us to draw conclusions concerning the influence of the anion associated with sodium in determining the risk level, because all included studies evaluated sodium bicarbonate. It is well established that the risk of sodium/water retention is higher when sodium is associated with chloride, or another halide ion. Several authors claimed that the risk of retention associated with sodium bicarbonate, sodium citrate, or sodium carbonate is minimal or negligible [36]. A large body of evidence supports this hypothesis, both in rodents and humans [37–39]. However, this is a pathophysiological/mechanistic point of view that may not accurately reflect real-life conditions. Indeed, most of these studies were performed according to a general design: (i) a low salt period at baseline, (ii) a supplementation period with large quantities of sodium (chloride or bicarbonate), (iii) a wash-out period, and (iv) another supplementation period with a different sodium salt. Included subjects were often healthy volunteers with no comorbidities. It has not been established whether sodium supplementation with a non-chloride salt by subjects who generally consume a substantial amount of dietary sodium and chloride is associated or not with a significant risk of water retention under real-life conditions. Furthermore, a study that evaluated the hemodynamic effects of sodium bicarbonate and sodium chloride in normotensive patients of black ethnicity (age 33–56) showed that both sodium salts were associated with a significant elevation of blood pressure in salt-sensitive, but not salt resistant patients, in the interval between the low sodium diet and sodium load phase. The hypertensive effect observed with sodium bicarbonate was half that of sodium chloride [40]. We postulate that a high sodium intake through drugs (non-chloride salts), in subjects consuming important amount of sodium chloride through food, can be associated with an elevation of BP, especially in subjects with SSBP traits.

Study limitations and future research

This systematic review has some limitations, including: (i) a limited number of included studies with an important global risk of bias, (ii) an important heterogeneity across studies (in terms of sample size, design and presence or absence of some comorbidities, in particular hypertension, diabetes and kidney disease), and (iii) the presence of unmeasured confounders in most of these studies.

A double blind, randomized, controlled trial with crossover groups, and a long follow up may be the best option to highlight the cardiovascular risk associated with HSCD. However, it is not possible to expose high risk patients or patients with comorbidities due to ethical limitations. The exclusion of patients with such comorbidities leads to underpowered trials that are not likely to detect any iatrogenic alerts. In this context, the exploitation of clinical databases is a potentially powerful approach to assess the cardiovascular consequences of exposure to HSCD under real-life conditions, especially in high cardiovascular risk patients. Clinical databases typically allow the design of case-control studies with large populations, resulting in reasonable statistical power. The main challenge to such an approach is the difficulty to control for all confounders. This problem may be overcome by using relevant and validated proxy and/or instrumental variables. Another challenge is that exposure to HSCD in real life may be discontinuous, leading to misclassification of person exposed/not exposed in case-control studies using classical statistical models, such as conditional logistic regression models. The use of dynamic models, such as structural marginal models, could help to solve this problem.

Conclusion

Despite numerous study limitations, this systematic review suggests that exposure to HSCD may be associated with an increase in blood pressure, with a consequently higher risk of cardiovascular events, especially strokes. As expected, this iatrogenic risk may be higher for high drug-associated sodium intake, maintained over a long period in patients with comorbidities. The present review highlights the paucity of evidence in this field of investigation. This may be critical because of the very large population of patients exposed to such drugs. Further studies, especially those based on clinical databases, are required to identify high-risk populations and risk factors under real-life conditions, requiring the use of sophisticated statistical models.

Supporting information

S1 Fig. Search strategies.

(DOCX)

S2 Fig. Assessment of the interstudy risk of bias using the EPHPP tool.

(DOCX)

S1 PRISMA Checklist.

(DOC)

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge Sophie Guiquerro from the University of Paris Descartes for her support developing the literature search strategy.

Author Contributions

Conceptualization: Germain Perrin, Virginie Korb-Savoldelli, Pierre Durieux, Brigitte Sabatier.

Data curation: Germain Perrin, Virginie Korb-Savoldelli.

Formal analysis: Germain Perrin, Virginie Korb-Savoldelli, Pierre Durieux.

Investigation: Germain Perrin, Virginie Korb-Savoldelli, Alexandre Karras, Nicolas Danchin.

Methodology: Germain Perrin, Virginie Korb-Savoldelli, Pierre Durieux, Brigitte Sabatier.

Project administration: Germain Perrin, Virginie Korb-Savoldelli.

Supervision: Germain Perrin.

Validation: Virginie Korb-Savoldelli.

Visualization: Germain Perrin, Virginie Korb-Savoldelli, Pierre Durieux.

Writing – original draft: Germain Perrin, Virginie Korb-Savoldelli, Alexandre Karras, Nicolas Danchin, Pierre Durieux, Brigitte Sabatier.

Writing – review & editing: Germain Perrin, Virginie Korb-Savoldelli, Pierre Durieux, Brigitte Sabatier.

References

1. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jürgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012; 25:1–15. <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.210> PMID: 22068710
2. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346:f1325. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1325> PMID: 23558162
3. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2960–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.003> PMID: 24239922
4. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. Geneva: World Health Organization; 2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133309/> (last access: 19/05/17).
5. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2014; 371:624–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304127> PMID: 25119608
6. Adler AJ, Taylor F, Martin N, Gottlieb S, Taylor RS, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD009217. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009217.pub3> PMID: 25519688
7. Graudal N. Dietary sodium: where science and policy conflict: impact of the 2013 IOM Report on Sodium Intake in Populations. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17:9. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0522-0> PMID: 25638491
8. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertens Dallas Tex* 1979 1996; 27:481–90.
9. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CAM, Appel LJ, Bursztyn M, Cook NR, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2016; 68:e7–46. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000047> PMID: 27443572
10. Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie. La prescription de médicaments à haute teneur en sodium chez des patients sous diurétiques au long cours. 2005. Available from: http://www.ars.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/download/rapport_sodium.pdf (last access: 20/03/17).
11. George J, Majeed W, Mackenzie IS, Macdonald TM, Wei L. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study. *BMJ* 2013; 347:f6954. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6954> PMID: 24284017
12. European Medicines Agency. Revision of the guideline on “Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use”. 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/06/WC500188513.pdf (last access: 19/05/17).
13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009; 62:e1–34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006> PMID: 19631507
14. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20:37–46. <https://doi.org/10.1177/001316446002000104>
15. Basile C, Pisano A, Lisi P, Rossi L, Lomonte C, Bolignano D. High versus low dialysate sodium concentration in chronic haemodialysis patients: a systematic review of 23 studies. *Nephrol Dial Transplant Off*

- Publ Eur Dial Transpl Assoc—Eur Ren Assoc 2016; 31:548–63. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv084> PMID: [25843783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25843783/)
16. Thomas BH, Ciliska D, Dobbins M, Micucci S. A process for systematically reviewing the literature: providing the research evidence for public health nursing interventions. *Worldviews Evid Based Nurs* 2004; 1:176–84. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2004.04006.x> PMID: [17163895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17163895/)
17. Mark NH, Leung JM, Arief AI, Mangano DT. Safety of low-dose intraoperative bicarbonate therapy: a prospective, double-blind, randomized study. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Crit Care Med* 1993; 21:659–65. PMID: [8386997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8386997/)
18. Ubeda A, Llopico J, Sanchez MT. Blood pressure reduction in hypertensive patients after withdrawal of effervescent medication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18:417–9. <https://doi.org/10.1002/pds.1701> PMID: [19248080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19248080/)
19. Thomas E, Wade A, Crawford G, Jenner B, Levinson N, Wilkinson J. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action)—a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:595–602. <https://doi.org/10.1111/apt.12640> PMID: [24471505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24471505/)
20. Husted FC, Nolph KD, Maher JF. NaHCO₃ and NaCl tolerance in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1975; 56:414–9. <https://doi.org/10.1172/JCI108107> PMID: [1150879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1150879/)
21. Passfall J, Pai J, Spies KP, Haller H, Luft FC. Effect of water and bicarbonate loading in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1997; 47:92–8. PMID: [9049456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9049456/)
22. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol JASN* 2009; 20:2075–84. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008111205> PMID: [19608703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19608703/)
23. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010; 78:303–9. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.129> PMID: [20445497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20445497/)
24. Goodacre S. Uncontrolled before-after studies: discouraged by Cochrane and the EMJ. *Emerg Med J* 2015; 32:507–8. <https://doi.org/10.1136/emered-2015-204761> PMID: [25820301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25820301/)
25. Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, Forbes H, Mathur R, Staa T van, et al. Data Resource Profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Epidemiol* 2015; dyv098. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv098> PMID: [26050254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26050254/)
26. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension—An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol* 2015; 763:15–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.06.027> PMID: [26096556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26096556/)
27. Sudano I, Flammer AJ, Périat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfrum M, et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122:1789–96. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956490> PMID: [20956208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956208/)
28. Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. *Ann Intern Med* 1987; 107:628–35. PMID: [2889416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2889416/)
29. Dawson J, Fulton R, McInnes GT, Morton R, Morrison D, Padmanabhan S, et al. Acetaminophen use and change in blood pressure in a hypertensive population. *J Hypertens* 2013; 31:1485–1490; discussion 1490. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328360f6f8> PMID: [23588196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23588196/)
30. Bruehl S, Chung OY, Jirjis JN, Biridepalli S. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients. *Clin J Pain* 2005; 21:147–53. PMID: [15722808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15722808/)
31. Burnier M, editor. Sodium in Health and Disease. CRC Press; 2007. Available from: <http://www.crcnetbase.com/doi/book/10.3109/9781420020946> (last access: 19/05/17).
32. Benitez-Camps M, Vinyoles-Bargalló E, Rebagliato-Nadal O, Morros-Pedros R, Pera-Pujadas H, Dalfó-Baqué A, et al. Evaluation of the relationship between effervescent paracetamol and blood pressure: clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 15:167. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0161-7> PMID: [26654907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26654907/)
33. Hall JE. Renal Dysfunction, Rather Than Nonrenal Vascular Dysfunction, Mediates Salt-Induced Hypertension. *Circulation* 2016; 133:894–906. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018526> PMID: [26927007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927007/)
34. Granberry MC, White LM, Gardner SF. Exacerbation of congestive heart failure after administration of polyethylene glycol-electrolyte lavage solution. *Ann Pharmacother* 1995; 29:1232–5. <https://doi.org/10.1177/106002809502901208> PMID: [8672827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8672827/)
35. Turnberg LA, Bieberdorf FA, Morawski SG, Fordtran JS. Interrelationships of chloride, bicarbonate, sodium, and hydrogen transport in the human ileum. *J Clin Invest* 1970; 49:557–67. <https://doi.org/10.1172/JCI106266> PMID: [5415682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5415682/)

36. Uzoigwe OF. Too early to attach blanket health warnings to all drugs containing sodium, irrespective of conjugate anion. *BMJ* 2014; 348:g1404. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1404> PMID: [24523369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24523369/)
37. Kurtz TW, Al-Bander HA, Morris RC. "Salt-sensitive" essential hypertension in men. Is the sodium ion alone important? *N Engl J Med* 1987; 317:1043–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM198710223171702> PMID: [3309653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3309653/)
38. Shore AC, Markandu ND, MacGregor GA. A randomized crossover study to compare the blood pressure response to sodium loading with and without chloride in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1988; 6:613–7. PMID: [3183367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3183367/)
39. Sharma AM, Schattenfroh S, Thiede HM, Oelkers W, Distler A. Effects of sodium salts on pressor reactivity in salt-sensitive men. *Hypertens Dallas Tex* 1979 1992; 19:541–8.
40. Schmidlin O, Forman A, Sebastian A, Morris RC. Sodium-selective salt sensitivity: its occurrence in blacks. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2007; 50:1085–92. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.091694> PMID: [17938378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17938378/)

S1 Fig. Search strategies.

MEDLINE

((("Pharmaceutical Preparations"[Mesh]) OR "Drug Therapy"[Mesh]) AND "Sodium"[Mesh]) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND "humans" [MeSH Terms]

EMBASE

('cardiovascular disease'/exp AND ('sodium'/exp OR 'salt intake'/exp OR 'effervescent tablet'/exp) AND ('drug formulation'/exp OR 'drug therapy'/exp OR 'drug'/exp)) AND 'human'/de

CENTRAL

- #1 MeSH descriptor: [Sodium] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Pharmaceutical Preparations] explode all trees
- #5 #3 or #4

Final request: #6 : #1 and #2 and #5

WEB OF SCIENCE

- # 1 **TOPIC:** (sodium*)
Timespan=All years
- # 2 **TOPIC:** (hypertens*)
Timespan=All years
- # 3 **TOPIC:** ("blood pressure")
Timespan=All years
- # 4 **TOPIC:** ("water retention")
Timespan=All years
- # 5 **TOPIC:** ("volume overload")
Timespan=All years
- # 6 **TOPIC:** (oedem*)
Timespan=All years
- # 7 **TOPIC:** ("heart failure")
Timespan=All years
- # 8 **TOPIC:** (congesti*)
Timespan=All years

- | | |
|------|--|
| # 9 | TOPIC: (safety)
Timespan=All years |
| # 10 | TOPIC: (effervescent*)
Timespan=All years |
| # 11 | TOPIC: (orodispersible)
Timespan=All years |
| # 12 | TOPIC: (paracetamol)
Timespan=All years |
| # 13 | TOPIC: (acetaminophen*)
Timespan=All years |
| # 14 | TOPIC: (fosfomycin*)
Timespan=All years |
| # 15 | TOPIC: (alginate)
Timespan=All years |
| # 16 | TOPIC: (gaviscon)
Timespan=All years |
| # 17 | TOPIC: ("sodium polystyrene sulfonate")
Timespan=All years |
| # 18 | TOPIC: ("bowel preparation*")
Timespan=All years |
| # 19 | TOPIC: (timentin)
Timespan=All years |
| # 20 | TOPIC: (ticarcillin*)
Timespan=All years |
| # 21 | TOPIC: (tazocillin*)
Timespan=All years |
| # 22 | TOPIC: (piperacillin*)
Timespan=All years |
| # 23 | TOPIC: (kayexalate)
Timespan=All years |
| # 24 | TOPIC: (ceftazidim*)
Timespan=All years |
| # 25 | TOPIC: (ceftriaxon*)
Timespan=All years |
| # 26 | TOPIC: (cefotaxim*) |

Timespan=All years

27 **TOPIC:** (gentam*)
Timespan=All years

28 **TOPIC:** (voriconazol*)
Timespan=All years

29 **TOPIC:** (fluconazol*)
Timespan=All years

30 #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2
Timespan=All years

31 #29 OR #28 OR #27 OR #26 OR #25 OR #24 OR #23 OR #22 OR #21 OR #20 OR
#19 OR #18 OR #17 OR #16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10
Timespan=All years



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE : Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs : a systematic review (CRD42016047086)			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	1
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3-4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	4
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	4
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	4
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	4-5+ s1 Fig.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	6
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	5-6
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	5-6
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	6
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	na
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2 for each meta-analysis).	na



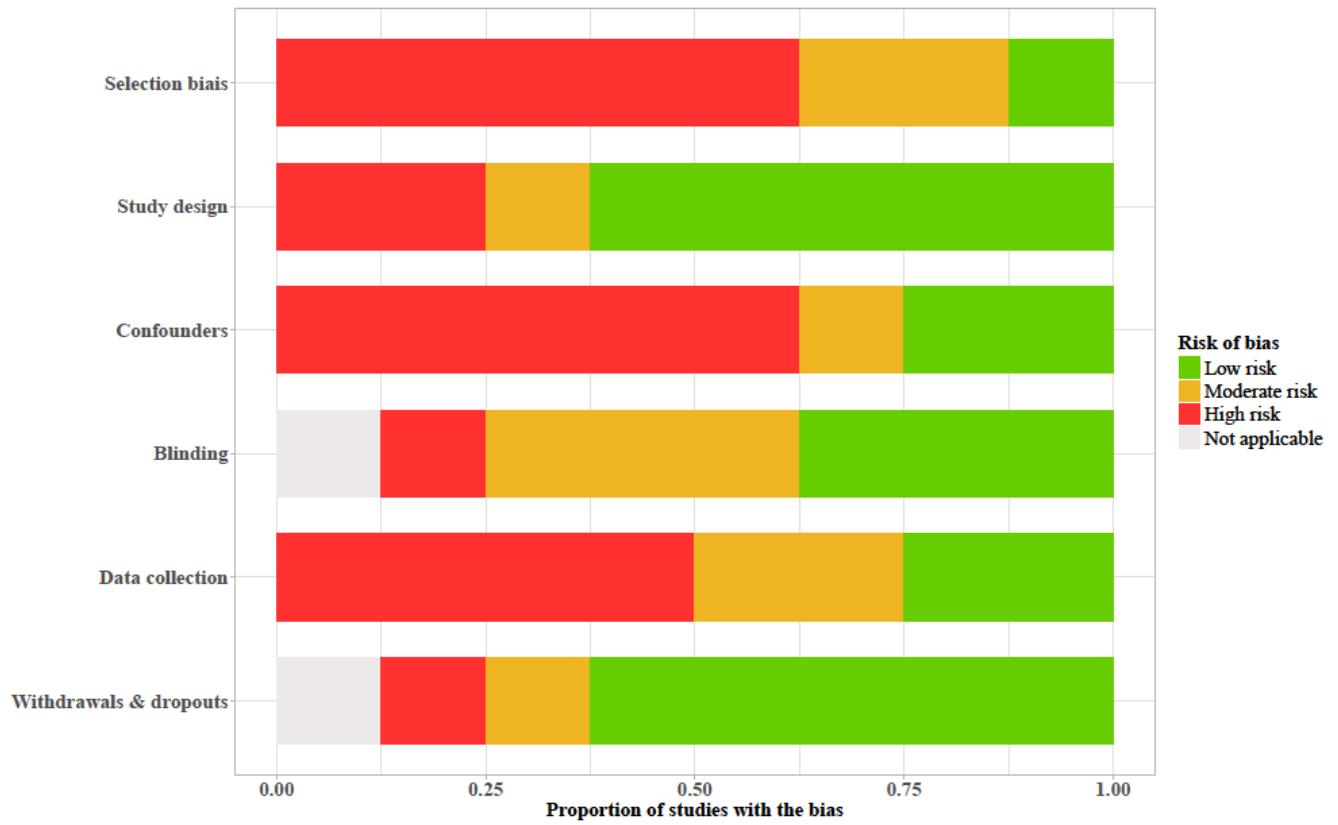
PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	6 + S1 Tab
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	na
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	6-7
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	7,8,9
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	19-20
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	14-19
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	na
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	19 + S1 Fig
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	na
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	21
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	21-22
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	23-25
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	26

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Supplementary 2: interstudy risk of bias assessment.



4.3 Commentaires et discussion

4.3.1 Limites de la revue

Cette revue systématique présente un certain nombre de limites :

- elle a inclus un faible nombre d'études, caractérisées par un risque de biais important;
- il existait une importante hétérogénéité entre les études (en termes de taille de la population, de plan expérimental, de niveau de comorbidités);
- l'absence de prise en compte d'importants facteurs de confusion dans les études observationnelles (notamment la consommation alimentaire en sel et les facteurs génétiques);
- l'évaluation du paramètre cardiovasculaire n'était pas toujours un critère de jugement principal, ce qui a pu conduire à des échantillons de taille insuffisante pour mettre en évidence une différence statistiquement significative.

Cependant, si l'on regarde les caractéristiques des études ayant retrouvé un risque iatrogène cardiovasculaire, elles ont en commun d'avoir étudié des apports sodés médicamenteux importants (i.e. > 1 500 mg par jour), chez des sujets présentant des comorbidités, notamment l'HTA et le diabète de type 2.

4.3.2 Apports d'une nouvelle étude publiée

Une étude, publiée en 2018, a permis de valider l'hypothèse à la base de ce travail de thèse. Il s'agissait d'un essai randomisé contrôlé en *crossover*, multicentrique, visant à évaluer l'effet tensionnel du paracétamol effervescent. La pression artérielle était évaluée grâce à une mesure ambulatoire des 24 heures, méthode la plus fiable [92]. Les sujets inclus étaient suivis en centres de soins primaires, et étaient hypertendus, avec des douleurs ostéo-articulaires justifiant un traitement analgésique par paracétamol. Les sujets étaient randomisés dans l'une des deux séquences suivantes :

- 3 semaines de traitement par du paracétamol effervescent (posologie de 3 grammes par jour), puis 3 à 15 jours de *washout*, puis 3 semaines de traitement par paracétamol non effervescent à la même posologie ;
- 3 semaines de traitement par du paracétamol non effervescent (posologie de 3 grammes par jour), puis 3 à 15 jours de *washout*, puis 3 semaines de traitement par paracétamol effervescent à la même posologie.

L'analyse en intention de traiter, portant sur 46 participants, a retrouvé que l'exposition au paracétamol effervescent était associée à une augmentation de pression artérielle systolique sur mesure ambulatoire de 3,99 mmHg (IC_{95%} : 1,80 - 8,28, $p = 0,004$).

Ces résultats sont importants à plusieurs égards :

- ils sont issus d'une étude à bon niveau de preuve, avec une mesure de la pression artérielle réalisée selon le *gold standard* ;
- ils valident l'effet pro-hypertenseur d'un apport sodé non associé au chlorure de sodium ;
- ils sont établis chez des sujets hypertendus, population caractérisée par une forte prévalence de la sensibilité tensionnelle au sel.

4.3.3 Éléments méthodologiques à prendre en compte pour le choix d'un plan expérimental d'étude d'association

Grâce à l'analyse des biais intra-étude et inter-études, cette revue a également permis d'identifier les écueils méthodologiques associés à notre question de recherche, et ainsi d'alimenter la réflexion sur le choix d'un plan expérimental d'étude d'association le plus approprié.

4.3.3.1 Problème des faibles effectifs

Ce problème des petits effectifs a pu être associé à une faible puissance statistique, situation favorisant l'hypothèse nulle, c'est-à-dire l'absence d'effets de l'exposition

aux médicaments riches en sodium. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'était détaillé que dans une seule étude.

Par ailleurs, étant donné la littérature concordante sur le lien entre sodium et hypertension, le recours à des études expérimentales nécessitant l'exposition de patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires à des médicaments à forte charge sodée pose un problème d'ordre éthique.

Pour ces deux raisons, il semble approprié d'utiliser les données en conditions de vie réelle, issues de bases de données cliniques hospitalières, ou des bases de données nationales de remboursement de soins, comme le Système National des données en Santé (SNDS) notamment.

4.3.3.2 Problème des facteurs de confusion non mesurables et non mesurés

Cette revue a permis de discuter d'un certain nombre de facteurs de confusion qui sont difficilement mesurables, ou non mesurables :

- la consommation alimentaire de sodium ;
- certains comportements en lien avec le risque cardiovasculaire, comme la consommation d'alcool ou de tabac ;
- les facteurs génétiques de sensibilité tensionnelle au sodium ;
- les données relatives à l'origine ethnique^e ;
- l'absence de données relatives à la consommation de produits effervescents par l'intermédiaire de l'automédication.

4.3.3.3 Premiers éléments de réflexion sur le choix du plan expérimental d'étude d'association

À ce stade de l'avancement de mes travaux, le choix devait s'orienter vers l'utilisation d'un entrepôt de données cliniques hospitalières ou d'une base de données

e. L'article 6 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifié par Ordonnance n° 2018-1125 du 12 décembre 2018 - art. 1, précise qu'il est interdit de traiter des données à caractère personnel qui révèlent la prétendue origine raciale ou l'origine ethnique [93].

médico-administrative.

Étant donné le caractère monocentrique de l'entrepôt de données cliniques local de l'Hôpital européen Georges-Pompidou, et, *a contrario*, de la représentativité vis-à-vis de la population française des produits de restitution du SNDS (Échantillon Généraliste des Bénéficiaires EGB et Système d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie SNIIRAM), la seconde option a été retenue.

L'utilisation de l'Entrepôt de Données de Santé de l'AP-HP (EDS AP-HP), qui intègre les données médico-administratives des patients hospitalisés dans 39 hôpitaux de l'AP-HP n'a pas pu être envisagée, compte tenu de faible intégration des données relatives aux médicaments à ce jour.

Les schémas d'étude et méthodes statistiques adaptés à l'analyse de données issues des bases médico-administratives comprennent notamment :

- les études cas-témoins nichées;
- les études de cohorte historique^f;
- les schémas d'étude de type *self-controlled* [95];
- l'utilisation de score de propension à haute dimension [96].

Parmi ces méthodes, le choix s'est porté sur un plan expérimental de type *self-controlled*, et plus particulièrement du **plan expérimental de type case-crossover**. Cette méthodologie, qui sera détaillée par la suite, permet de prendre en compte des facteurs de confusion qui ne varient pas dans le temps et qui sont non mesurables, notamment les facteurs génétiques, l'origine ethnique, et, dans une moindre mesure, l'apport alimentaire en sodium et les caractéristiques socio-économiques du sujet. Il permet d'étudier l'effet d'une exposition intermittente sur la survenue d'un évènement rare à début brutal. Les évènements cardiovasculaires peuvent ainsi être l'hospitalisation pour IC, pour syndrome coronarien aigu, ou pour AVC, compte tenu

f. Dans le cadre de ce projet, l'utilisation des modèles de type *Weighted Cumulative Exposure* (WCE), développés par Abrahamowicz [94], a été initialement envisagée. En effet, ces modèles sont adaptés à l'étude d'effets cumulatifs d'expositions intermittentes et variables en terme d'intensité, de durée sur la survenue d'un évènement de santé.

de la littérature scientifique disponible actuellement et présentée en première partie du mémoire.

Les éléments de réflexion restés en suspens à ce stade sont :

- quelle est la **part de l'automédication** dans l'exposition aux médicaments à haute teneur en sodium ?
- quelle classe de molécules ou quelle molécule choisir pour définir l'exposition des sujets dans l'étude *case-crossover* ?

Pour répondre à ces deux questions, nous avons décidé de mener une étude afin d'évaluer l'exposition aux comprimés effervescents dans une population de patients ambulatoires suivis pour examen périodique de santé (étude présentée au chapitre 5).

5 Utilisation des comprimés effervescents en milieu communautaire

5.1 Objectifs de l'étude

Une part importante des médicaments à haute teneur en sodium sont disponibles sans prescription médicale, soulevant le problème de la **participation de l'automédication à l'exposition à ces médicaments**. C'est notamment le cas des comprimés effervescents, qui sont caractérisés par un apport sodé médicamenteux très important. Les produits effervescents disponibles en automédication sont nombreux. C'est le cas du paracétamol, de la vitamine C et de certains médicaments utilisés dans les affections digestives bénignes (notamment certaines spécialités à base d'alginates de sodium dans la prise en charge du reflux gastro-œsophagien). Un lien entre la consommation de comprimés effervescents et la pression artérielle ayant été suggéré par plusieurs études [91, 90], il était important dans le cadre de ce projet d'étudier l'utilisation de ce groupe de médicaments dans une population de patients ambulatoires.

L'**objectif principal** de ce second travail a été d'estimer la prévalence de l'utilisation des comprimés effervescents sur une période de 30 jours précédents un examen périodique de santé, chez des sujets ambulatoires.

Les **objectifs secondaires** étaient :

- d'étudier l'importance de l'automédication dans l'utilisation en ambulatoire des comprimés effervescents;

- de rechercher des facteurs associés à la consommation de comprimés effervescents;
- de rechercher, parmi les consommateurs de comprimés effervescents, les facteurs subjectifs associés à la préférence pour cette forme galénique, notamment lorsqu'une alternative sans sodium était disponible.

5.2 Résumé de l'étude

Une **étude transversale** a été réalisée chez des sujets suivis pour examen périodique de santé (EPS) au Centre d'Investigations Préventives et Cliniques (IPC), situé dans le 16^{ème} arrondissement de Paris.

Ce centre de santé, conventionné par l'assurance maladie, réalise chaque année en moyenne 25 000 bilans de santé. Depuis 1972, les données cliniques, para-cliniques, anthropométriques et biologiques recueillies au cours des examens de santé sont informatisées, et plus de 800 000 dossiers, documentant 600 paramètres sont disponibles à des fins de recherches. Le centre IPC possède l'autorisation de la CNIL pour exploiter les données issues des EPS. Le consentement des patients a été obtenu par écrit, après explication des objectifs de l'étude.

Un questionnaire, spécifique à l'étude, a été développé afin de compléter les données collectées en routine au cours de l'EPS. Ce questionnaire, présenté en annexe C, a été testé au cours d'une phase pilote sur 15 participants venant chercher des médicaments à réserve hospitalière et rétrocédables à la pharmacie de l'Hôpital européen Georges-Pompidou. Ce questionnaire a permis d'étudier le recours à l'automédication des patients, et leur éventuelle utilisation de comprimés effervescents au cours des 30 jours précédant l'EPS. Des questions supplémentaires, proposées sous forme d'échelles de Likert à 10 points ont permis d'évaluer des facteurs subjectifs pouvant expliquer la préférence des patients pour les formes effervescentes. Ce questionnaire a été proposé aux participants, à la fin de leur EPS, et avant un entretien à visée éducative avec un pharmacien sur les risques liés à la consommation excessive

de sel.

Parmi les 1 315 sujets consécutifs qui ont été sollicités pour prendre part à l'étude, **1 043 ont accepté de participer et ont donné leur consentement** (taux de participation : 79,3%). Parmi ces sujets, 281 (26,9%) ont déclaré avoir pris au moins un comprimé effervescent au cours des 30 derniers jours, et 7,3% ont déclaré avoir consommé au moins 2 comprimés par semaine sur cette période (définissant une consommation régulière).

La source de l'exposition était l'**automédication pour 972 participants (93,2%)**. Dans 45,9% des cas ($n = 479$), il s'agissait d'une utilisation de paracétamol, seul ou en association.

Les participants exposés aux formes effervescentes en automédication avaient un apport sodé médicamenteux moyen, estimé sur les 30 derniers jours, de $2,2 \pm 2,7$ grammes, contre $11,3 \pm 14,5$ grammes pour les sujets exposés par l'intermédiaire d'un médicament prescrit ($p < 0,001$).

Les **facteurs associés à l'exposition** aux comprimés effervescents, retrouvés grâce aux analyses multivariées (modèle principal et analyses de sensibilité), comportaient :

- le sexe masculin;
- l'origine d'Outre-Mer;
- un score de dépression élevé;
- un indice de masse corporelle supérieur à 25 kg.m^{-2} .

Les **facteurs subjectifs** possiblement associés à la préférence pour les formes effervescentes (comparaison entre les consommateurs occasionnels et réguliers) étaient :

- la préférence pour le goût de la forme effervescente;
- la facilité à avaler le médicament comparativement aux gélules ou aux comprimés non effervescents;
- l'aspect agréable de la prise médicamenteuse.

Chapitre 5. Utilisation des comprimés effervescents en milieu communautaire

L'impression d'une action thérapeutique plus rapide était également fréquemment rapportée par les sujets consommateurs, sans différence entre les consommateurs occasionnels et réguliers.

En conclusion, la consommation de comprimés effervescents est très fréquente en milieu communautaire. L'automédication est la source principale d'exposition, mais est associée à des apports sodés faibles. Chez les sujets exposés par l'intermédiaire d'une prescription médicale, cette exposition peut conduire à une augmentation substantielle de l'apport sodé médicamenteux global. Dans cette étude, les sujets hypertendus (chez lesquels il est recommandé de limiter/de normaliser la consommation en sel) n'avaient pas un niveau d'exposition plus faible, comparativement aux sujets normotendus, suggérant une faible prise en compte de cet aspect d'iatrogénie chez les sujets à risque cardiovasculaire.

BMJ Open Evaluation of exposure to effervescent drugs in a large health check-up population in France: a cross-sectional study

Germain Perrin,^{1,2} Sarah Berdot,^{1,2,3} Frédérique Thomas,⁴ Bruno Pannier,^{4,5} Nicolas Danchin,^{4,6} Pierre Durieux,^{2,7} Brigitte Sabatier^{1,2}

To cite: Perrin G, Berdot S, Thomas F, *et al.* Evaluation of exposure to effervescent drugs in a large health check-up population in France: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2018;**8**:e022368. doi:10.1136/bmjopen-2018-022368

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022368>).

Received 15 February 2018
Revised 28 May 2018
Accepted 6 June 2018



© Author(s) (or their employer(s)) 2018. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Germain Perrin;
germain.perrin@aphp.fr

ABSTRACT

Objectives The relationship between high dietary sodium intake and hypertension is well established. Some drugs are associated with high-sodium content, particularly effervescent tablets (ETs). Despite a possible cardiovascular risk associated with the use of such drugs, observational data describing exposure to ETs in ambulatory subjects are lacking. This study aims to estimate the prevalence of exposure to ETs and to highlight factors associated with this exposure in a large French health check-up population.

Design This was a cross-sectional study.

Setting and participants Participants were French individuals who underwent medical check-ups at the Investigations Préventives et Cliniques centre between April and June 2017.

Results In total, 1043 subjects were included in the study. The prevalence of exposure to ETs in the last 30 days was 26.9% (95% CI 24.2% to 29.6%). Exposure was frequent (ie, two ETs per week or more in the last 30 days) for 7.3% of subjects. Self-medication was the major source of exposure (93.8%). Paracetamol, aspirin, vitamins and betaine accounted for 95.3% of the ETs used. The factors associated with this exposure by multivariate analysis were: male gender, Overseas French origin, depression and body mass index ≥ 25 kg/m². A diagnosis of hypertension or treatment with diuretics were not protective factors against exposure to ETs.

Conclusion Exposure to ETs is frequent in the general population, particularly through self-medication. Clinical conditions associated with low-salt requirements were not associated with lower exposure to ETs, suggesting a lack of awareness by practitioners and patients about this iatrogenic issue.

INTRODUCTION

Among the variety of risk factors associated with the development and/or worsening of hypertension, high salt intake has been extensively investigated during the last 30 years.¹ Nevertheless, sodium science is still a matter of intense debate, especially concerning the pertinence of drastic low-salt diets for medical conditions such as chronic heart failure²

Strengths and limitations of this study

- To our knowledge, this is the first population-based study that estimates the prevalence and associated factors for exposure to effervescent tablets (ETs).
- The present study includes assessment of exposure to ETs through self-medication, an important information that is not available in databases collecting reimbursement data.
- Possible seasonal variations in exposure to ETs have not been assessed in the present study.
- Due to the single-centre design and the very selected group of subjects, we must be cautious in generalising these results.

and the ability of a low-salt diet to lower cardiovascular outcomes and mortality.^{3–5} However, there is a strong consensus in the scientific community concerning the association between a higher risk of hypertension and high dietary salt intake and the impact of a low-salt diet on lowering blood pressure (BP).^{6–9} In this context, the WHO recommends limiting daily salt consumption in the general population to 5 g per day, which is equivalent to 2 g of sodium.¹⁰

High-salt food (particularly cheese, bread and processed food) is recognised as the main source of dietary sodium. However, other potentially important sources are often overlooked, such as pharmaceutical preparations. Indeed, sodium is widely used in drug preparations, both as an active ingredient (for physiological sodium replacement in hydropic disorders) and as a cation of an excipient (eg, sodium bicarbonate or sodium citrate used as solubility enhancers or disintegrating agents). Several galenic formulations are associated with high-sodium content, such as effervescent tablets (ETs), intravenous antibiotics or alginates for gastro-oesophageal reflux (GER) symptoms. These high-sodium

containing drugs (HSCDs) could theoretically provoke or worsen cardiovascular conditions, especially hypertension, if taken on a regular basis and/or at a high dose.¹¹ ETs are generally not indicated for patients who require low-salt or normal salt diets (patients with hypertension and those with congestive heart failure), as non-effervescent alternatives are available.¹² A population-based nested case-control study, published by George *et al*¹³ in 2013, showed that patients diagnosed with hypertension or cardiovascular events (non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke or those who died from a vascular cause) were more likely to be prescribed HSCDs. Benitez-Camps *et al* published in 2018 the results of a randomised, cross-over clinical trial, evaluating the effects on BP of exposure to 3g effervescent paracetamol during a 3-week period in hypertensive subjects. Authors showed that utilisation of effervescent paracetamol in such subjects was associated with a significant increase in 24-hour systolic BP (SBP) measurement (+3.99mm Hg in the intention-to-treat analysis, and +5.04mm Hg in the per protocol analysis), compared with a 3-week exposure to non-effervescent paracetamol.¹⁴

The European Medicines Agency (EMA) published in 2017 a revision of its guideline 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use', including sodium.¹⁵ This revision aimed to offer readily available information to healthcare professionals and patients about the sodium content of drugs, via drug leaflets or packages. Despite this first piece of evidence, little is yet known about the extent of exposure to such HSCDs in the general population, the clinical characteristics of patients who consume HSCDs or the factors associated with exposure to these drugs.

The principal aim of the present study was to evaluate the prevalence of exposure to ETs in a large health check-up population and to explore possible factors associated with such exposure.

METHODS

Study population

The study population was retrieved from a French cohort of volunteers who underwent medical, paramedical and biological examinations between April and June 2017 at the Centre d'Investigations Préventives et Cliniques (IPC) of Paris. This medical centre is subsidised by the French National Healthcare System and proposes all insured and retired individuals (and their families), living in Paris and its suburbs, a free medical examination every 5 years. Impoverished individuals are eligible for a free medical examination every year. The centre conducts approximately 25 000 medical check-ups every year. At the time of administrative registration, subjects were asked whether they were interested in participating in a short educational session on salt consumption. All subjects aged at least 18 years who could understand French and agreed to participate in the study were eligible. After undergoing standardised health examinations and receiving

medical counselling, patients were referred to an individual educational session on salt consumption given by a trained pharmacist. For subjects who declined to participate in the study, the information collected was their age, gender and the reason for not participating.

Assessment of outcome (exposure to ETs)

Before the educational session on salt consumption with the pharmacist, the subject completed a specific self-questionnaire. This questionnaire assessed the consumption of ETs, through medical prescription and self-medication. For this study, we identified a drug as 'any substance or combination of substances presented for treating or preventing disease in human beings or animals' (according to the definition given by the European Council Directive 65/65/EEC¹⁶). All prescribed drugs were considered, regardless of the healthcare professional (medical doctor, dentist and so on). Self-medication was defined as the use of any drug without a medical prescription (this included drugs bought in a community pharmacy or directly taken from the medical cabinet). Once identified, drugs were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System.¹⁷ The frequency of exposure was classified into: 'once a month', 'once a week', 'two or three times per week', 'four to six times per week' and 'once a day or more'. Subjects were defined as unexposed if they did not use any ETs during the last 30 days preceding the medical check-up, occasionally exposed if they reported the use of ETs no more than once a week and frequently exposed if they reported the use of ETs at least twice a week. The sodium content was sought for each effervescent drug identified in the summary of the product characteristics or by contacting the manufacturer when information was missing. The number of tablets consumed during the last 30 days was calculated, allowing the estimation of the daily smoothed drug-associated sodium intake during the last 30 days. To assess the significance of the potential clinical impact of the drug-associated sodium intake estimated this way, we focused on the threshold of 20% of the WHO recommendation, as proposed by the EMA.¹⁸ Possible factors associated with the preference for ETs were investigated using 10-point Likert scales (from 'not important at all to me' for a score of 1 to 'the most important to me' for a score of 10): 'Are you attracted by the taste of ETs?', 'are you attracted by ETs because of their faster action?', 'are you attracted by ETs because they are easier to swallow than classical pills or tablets?' and 'are you attracted by ETs because they are more pleasant to take than other drug formulations?'.

Sample size determination

We estimated that 10% of subjects could be exposed to ETs during a 30-day period, based on the assumption that 20% of subjects self-medicate via the community pharmacy during a 60-day period,¹⁹ and the hypothesis that (1) this proportion may be 40% for medications taken directly by patients from their own medicine cabinet,

resulting in 20% global self-medication during a 30-day period and (2) half of subjects who self-medicate use ETs. The minimum number of subjects required for a 95% CI, with a width of 0.04 (95% CI (8% to 12%)%), was 864.

Assessment of covariates

In addition to the specific questionnaire, each subject routinely received a complete medical examination, including the recording of anthropometric, biological and environmental parameters. They were also asked to complete a self-administered standardised questionnaire to assess their medical history, environmental exposure, behaviours/lifestyle and psychological status. The following covariates were extracted for analysis: age, gender, body mass index (BMI), SBP and diastolic blood pressure, socioeconomic status, place of birth, comorbidities, depression score, stress score and a score predicting the 10-year risk of cardiovascular death. Standard biological parameters (including blood glucose, lipid profile and renal function) were measured under fasting conditions. Renal function was evaluated with the estimated glomerular filtration rate (EGFR) calculated using the Cockcroft-Gault formula. Behavioural covariates extracted were: smoking status (former smoker, current smoker or non-smoker) and number of pack-years, daily alcohol consumption, regular soda consumption, regular physical activity (at least 1 hour of walking per day) and self-medication during the last 30 days. Comedications considered were: antihypertensive drugs, diuretics, corticosteroids and aspirin. Comedications were classified according to the ATC classification.¹⁷ Polymedication was defined as the use of five or more medications per day.²⁰

Socioeconomic status was evaluated using the Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examen de Santé (EPICES) score. This score is a multidimensional estimation of socioeconomic deprivation (social and material deprivation) and ranges from 0 to 100 (a score ≥ 30 being associated with social deprivation).²¹ The level of depression was assessed using the Beck Depression Inventory, which consists of a 0–13-point scale (with the subject considered to be depressed for a score ≥ 6).²² Similarly, the level of stress was scored on a 0–16 point scale, according to the four-item Perceived Stress Scale (a higher score being associated with a higher level of stress).²³ The estimation of the 10-year risk of fatal cardiovascular disease was assessed using the Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE) chart, calculated using: age, sex, SBP, smoking status, cholesterol level, a history of diabetes, treatment for hypertension and place of birth. A score $> 5\%$ indicates a high 10-year risk of cardiovascular death.²⁴ Dietary salt consumption was evaluated using the Exsel score (a tool designed to screen excessive salt consumption among hypertensive patients). It evaluates bread, cheese, processed meats, processed food and processed broth or pilaf consumption and ranges from 0 to 11 (a score ≥ 5 being associated with excess dietary salt intake in patients with hypertension).²⁵ For BP assessment, three consecutive measurements were taken by a

trained nurse with an electronic device (OMRON705 IT, OMRON Healthcare company, Japan) with the subject in a supine position and 10 min of rest between measurements. The mean of the second and third measurements was used for the analysis.

Hypothesis

We considered the following variables of interest as factors potentially associated with exposure to ETs:

1. Medical conditions associated with low-salt requirement should be associated with a lower exposure to ET (variables: hypertension, BP measurements, treatment with antihypertensive drugs, diuretics or corticosteroids, estimation of kidney function and estimation of the 10-year risk of cardiovascular event).^{26–28}
2. Traits associated with a higher salt-sensitivity of blood pressure (ie, subjects who increase their BP with increasing of the salt intake) should be associated with a lower exposure to ETs (variables: age, female gender, BMI, place of birth and given the higher probability of being salt-sensitive among black and Asian individuals²⁹).
3. Social deprivation (interpreted as a proxy for socioeconomic status), should be associated with a lower exposure to ET,¹⁹ given the large number of ETs available over the counter (and then which are not reimbursed by social security system) in France (variables: EPICES score and proportion of deprived individuals).
4. Some specific medical conditions could be associated with a preference for effervescent formulation, that is, swallowing difficulties, GER symptoms (given the buffering properties of effervescent formulations) and chronic pains.
5. We hypothesised the existence of a craving for salty taste (common with the craving for salty food) and/or a craving for bubbling drinks, associated with preference for ETs (variables: Exsel score and soda consumption).
6. Finally, since effervescent formulations are frequently associated with subjective aspects by patients (ET are sometimes described as pleasant or relaxing), we decided to study variables associated with psychological status (variables: stress level, alcohol and tobacco consumption, perceived health quality and depression).

Ethics

Following the authorisation of the Commission Nationale Informatique et Libertés, the IPC centre performed analyses of data anonymously collected during voluntary health check-ups (each participant is assigned an internal anonymisation number that is used to chain data). All volunteers read and signed the informed consent for the anonymous use of all their recorded variables.

Statistical analysis

The prevalence of exposure to ETs was calculated as the ratio of the number of patients taking at least one ET in the last 30 days to the total number of subjects included

in the study. Data are expressed as the mean $\pm$ SD for quantitative variables and as numbers and associated percentages for qualitative variables. Group comparisons were performed using the non-parametric Mann-Whitney and Wilcoxon tests for quantitative variables and the χ^2 test for qualitative variables (the Yates correction was used for a theoretical number of observations between three and five, and the Fisher's exact test for numbers under three). We applied Bonferroni's correction to p values to account for multiple comparisons.

Multivariate logistic regression analysis was performed to identify factors associated with exposure to ETs. We performed an imputation for explanatory variables, with no more than 15% missing data, using the Multivariate Imputation by Chained Equations procedure (10 multiple imputations).³⁰ Explanatory variables significantly associated with outcome (or with a p value <0.2 or highly described to be associated with the outcome in the literature) were included in the initial model. Collinearity issues between explanatory variables and outcome were identified with a variance inflation factor >10.^{31 32} A focused principal component analysis was used to identify clusters of explanatory variables with a high level of correlation. In such clusters, variables were rejected to respect the parsimony principle. Interaction terms were identified by integrating all possible interactions in the full model (all significant interactions were taken into account in the final model). We used a backward/forward Akaike stepwise procedure to select the final model. Global goodness of fit of our logistic regression models was evaluated with the Hosmer-Lemeshow test (a p value >0.05 indicating an acceptable goodness of fit). All analyses were performed with R software (V.3.4.3).

Sensitivity analysis

We performed a sensitivity analysis to test the robustness of our results, in which exposed subjects in the logistic regression model were defined as those exposed to at least 1000 mg drug-associated sodium intake in the last 30 days (irrespective of the frequency of exposure). Indeed, a non-negligible proportion of subjects who were exposed to this low level of drug-associated sodium intake (approximately two ETs) could have been exposed at random (eg, ETs provided by a colleague or family member during an acute episode), without their seeking an effervescent formulation. These situations would weaken our statistical model to identify factors associated with exposure to ETs.

Patient and public involvement

Patients were not involved neither in the study design, nor in the conduct of the study. However, in order to disseminate the key messages of this research to study participants, they were informed, only after they completed the questionnaire, about the potential cardiovascular risk associated with exposure to ETs, during an educational session on salt consumption with the pharmacist.

Participants were not allowed to modify their responses following this educational session.

RESULTS

Among the 1315 patients screened for participation, 1043 met our inclusion criteria and accepted to participate in the study. The main causes of non-participation were a limited understanding of French (n=66), insufficient time to participate (n=91) and not being concerned by issues associated with salt consumption (n=71). Non-participants did not significantly differ by mean age or sex relative to subjects who agreed to participate (figure 1).

Among the 1043 subjects, 281 declared the use of at least one ET in the last 30 days, leading to a prevalence of use of 26.9% (95% CI 24.2% to 29.6%). In detail, 205 (19.7% (95% CI 17.2% to 22.1%)) were occasionally exposed (ie, no more than one tablet per week) and 76 (7.3% (95% CI 5.7% to 8.9%)) were frequently exposed (ie, two or more tablets per week). These 281 subjects consumed 320 effervescent specialties, with an average of 1.14 $\pm$ 0.4 tablets per subject (ranging from 0 to 3). Most of the subjects were exposed through self-medication (93.2%), whereas 5.0% were exposed through medical prescribing. The remaining 1.8% corresponds to subjects exposed to ETs through both self-medication and medical prescribing. Participants who used ET through self-medication had an estimated drug-associated sodium intake of 2.2 $\pm$ 2.7 g in the last 30 days. Those participants who used ET in the context of a medical prescribing had an estimated drug associated sodium intake of 11.3 $\pm$ 14.5 g (p<2 $\times$ 10⁻¹⁶). Effervescent drugs used in this study were mostly of the alimentary tract and metabolism (A) and nervous system (N) ATC classes (figure 2). For class N (n=197), the most relevant ATC codes were N02BE01 (paracetamol alone; 132/197) and N02BA01 (aspirin alone, 44/197). For class A (n=121), the most representative ATC codes were A16AA06 (betaine; 47/121), A11AA03 (multivitamins with minerals, 31/121) and A11GA01 (ascorbic acid alone; 26/121). Frequently exposed subjects were mostly exposed to class A drugs, particularly vitamins (ascorbic acid alone or multivitamins with or without minerals). These subjects were also frequently exposed to class N drugs, mainly paracetamol. In contrast, occasionally exposed subjects declared more frequent use of class N drugs, again, predominantly paracetamol and aspirin. Other drugs were those occasionally used for gastrointestinal disorders, such as boldine or betaine.

The smoothed estimation of the daily drug-associated sodium intake during the last 30 days was plotted for each exposed subject in light of the WHO recommendations on dietary salt consumption (figure 3). Drug-associated sodium intake was relatively low (below 10% of the WHO recommendations) for most subjects. This corresponded mostly to occasionally exposed subjects. Nevertheless, a non-negligible proportion of subjects were exposed to higher quantities of sodium, above the WHO threshold of 20%, resulting in an increase of global sodium intake

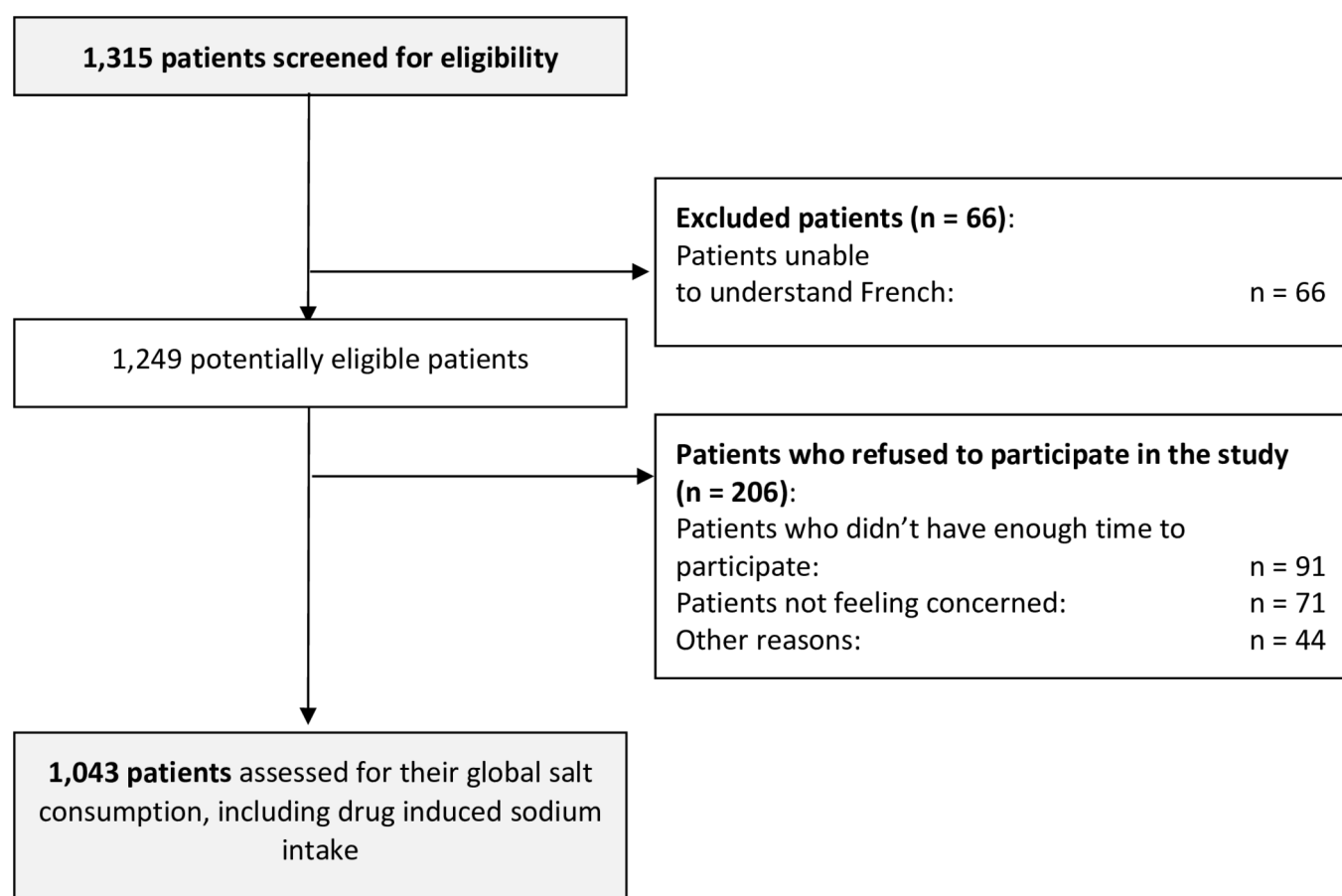


Figure 1 Flow chart of the study.

(60% of these subjects were using paracetamol and 20% aspirin alone).

Patient characteristics are summarised in [table 1](#). Frequently exposed subjects trended towards a higher BMI, were more frequently from Europe (excluding France) or Overseas France, had a higher level of stress, were more depressed and had lower perceived health quality than unexposed subjects. No biological parameter significantly differed between exposure groups, although there was a trend towards higher creatininaemia in the exposed group relative to the unexposed group (reflected by a significantly higher proportion of subjects with EGFR <90 mL/min in the exposed than unexposed group, $p=0.02$). Smoking status, regular alcohol consumption, regular physical activity and regular soda consumption were not significantly associated with the consumption of ETs. There was no statistical difference between groups for the 10-year risk of cardiovascular death, with a mean SCORE <5% for both groups. As expected, self-medication was strongly and significantly associated with exposure. Among comedications, aspirin and corticosteroid consumption were significantly associated with exposure (expected for aspirin, given the availability of a popular effervescent formulation). The use of antihypertensive drugs and the number of antihypertensive drugs per patient did not significantly differ between

exposure groups. The results for all covariables are given in online supplementary resource 1.

We then used the Exsel tool to assess the possibility of a craving for salt to explain the exposure (given the salty taste of ET). The frequency of cheese, bread, processed meats, processed food consumption and processed broth or pilaf use and global Exsel score did not significantly differ between groups ([table 2](#)).

Being male and originating from Overseas France were two independent factors significantly associated with exposure to ETs by multivariate analysis ([table 3](#)). There was a significant interaction between poor perceived health quality and higher probability of exposure to ETs for subjects who self-medicated. This model included 12 variables for 281 observations (Akaike Information Criterion AIC: 919.7). The p-value for the Hosmer-Lemeshow test was 0.24, indicating an acceptable goodness-of-fit.

In the sensitivity analysis, we found that originating from Overseas France, depression, a BMI >25 kg/m² and interaction between poor perceived health quality and self-medication were independent predictive factors associated with exposure to ETs, with the results concordant with those from the main analysis ([table 2](#)). The final model for the sensitivity analysis included 12 variables for 140 observations (AIC: 690.5). The p-value for

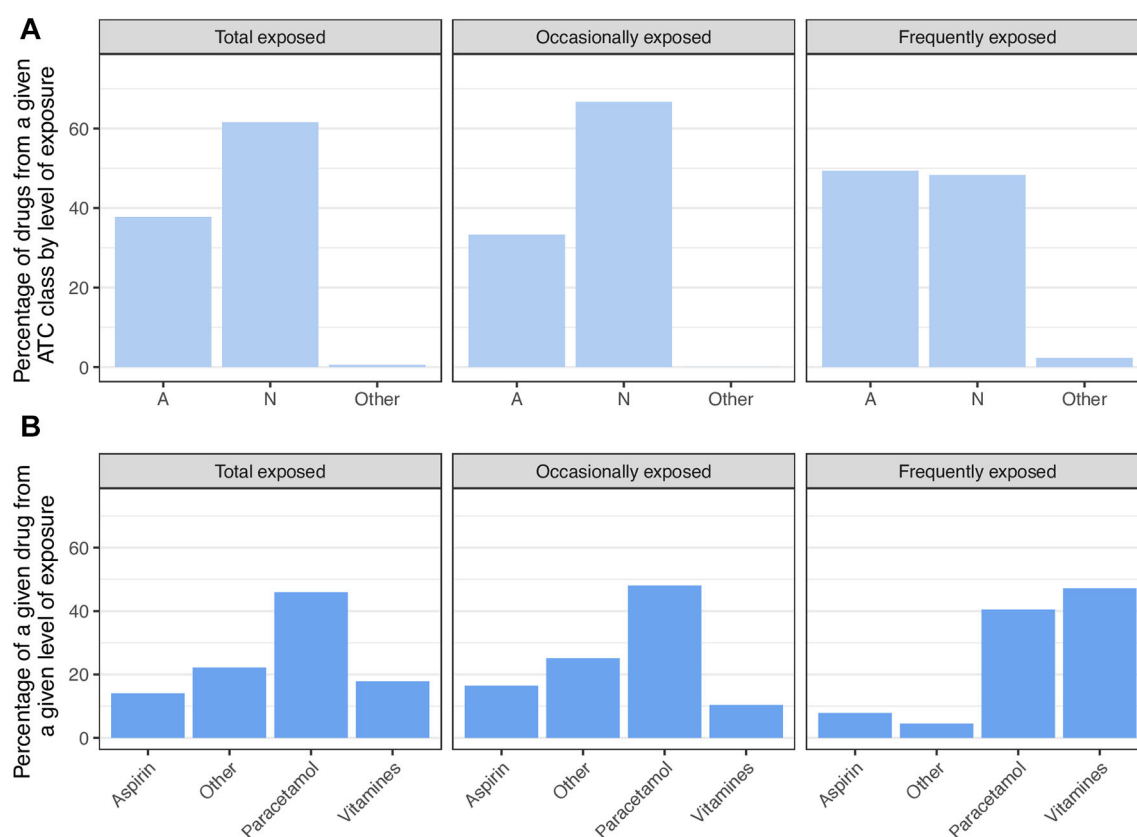


Figure 2 Nature of ET involved in exposure by (A) ATC class and (B) by active ingredient. ATC, Anatomical Therapeutic Chemical; ET, effervescent tablet.

the Hosmer-Lemeshow test was 0.87, again indicating an acceptable goodness of fit.

We finally explored the possible reasons for the preference of patients who declared the use of ETs in the last 30 days for this formulation (figure 4). The main reasons associated with preference for ETs were an impression of faster therapeutic action (mean score: 4.7/10, with no difference between exposure groups) and greater ease in swallowing ETs relative to solid formulations (mean

score: 4.6/10, with a trend towards a higher score in the frequently exposed group, $p=0.063$). Subjects who declared frequent use of ETs had a significantly higher preference for their taste ($p=0.0005$) and a significantly higher preference for the pleasurable or amusing aspect of ETs ($p=0.02$).

DISCUSSION

This cross-sectional study shows that exposure to ETs in a large health check-up population is frequent, with 7.3% of subjects declaring the consumption of at least two or three ETs per week in the last 30 days. Self-medication was the main source of exposure in this population, in which subjects exhibited a low level of comorbidity and cardiovascular risk, with vitamin therapy as the principle class involved (ahead of analgesics). This study was performed from April to June. It is possible that exposure to ETs could be subject to seasonal variations, with a large increase during the colder period of the year. This hypothesis, which can be tested by analysing national drug reimbursement data, has important implications, since dietary sodium intake is known to increase during the colder seasons.³³ Finally, the prevalence of comorbidities, usually associated with the choice of effervescent formulations (ie, neurodegenerative disorders, stroke recovery and dysphagia in elderly subjects) was very low, leading to a possible underestimation of the true

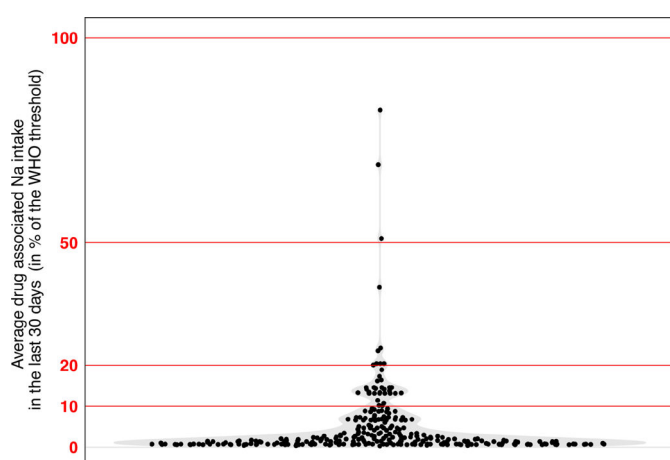


Figure 3 Smoothed estimation of the daily drug-associated sodium intake per day in the last 30 days, expressed as a percentage of the WHO threshold of 2g sodium per day (one dot=one exposed subjects; $n=281$).

Table 1 Baseline characteristics of subjects included in the study

Characteristics	Exposure to ETs in the last 30 days				P value	
	Total (n=1043)	Total exposed (n=281)	Unexposed (n=762)	Occasionally exposed (≤ 1 ET/30 days) (n=205)	Frequently exposed ($\geq 2-3$ ETs/week in the last 30 days) (n=76)	Unexposed versus exposed
Sociodemographic and anthropometric parameters						
Age (years) (mean $\pm$ SD)	46.2 $\pm$ 14.3	45.5 $\pm$ 14.1	46.5 $\pm$ 14.4	45.8 $\pm$ 14.4	44.8 $\pm$ 13.1	0.3
Female sex (n (%))	414 (39.7)	107 (38.1)	307 (40.3)	77 (37.6)	30 (39.5)	0.5
BMI (mean $\pm$ SD)	25.2 $\pm$ 4.4	25.4 $\pm$ 4.1	25.2 $\pm$ 4.5	25.1 $\pm$ 3.8	26.3 $\pm$ 4.7	0.1
EPICES score (mean $\pm$ SD)	24.6 $\pm$ 21.8	23.8 $\pm$ 21.2	24.9 $\pm$ 22.0	22.6 $\pm$ 20.3	26.8 $\pm$ 23.2	0.5
Social deprivation (n (%)) (EPICES score ≥ 30)	358 (34.3)	87 (31.0)	271 (35.6)	58 (28.3)	29 (38.2)	0.4
Place of birth						
France (n (%))	569 (54.6)	142 (50.5)	427 (56.0)	113 (55.1)	29 (38.2)	0.2
Overseas France (n (%))	37 (3.5)	14 (5.0)	23 (3.0)	8 (3.9)	4 (5.3)	0.1
Africa (n (%))	245 (23.5)	67 (23.8)	67 (23.8)	48 (23.4)	19 (25.0)	0.8
Asia (n (%))	45 (4.3)	13 (4.6)	32 (4.2)	7 (3.4)	6 (7.9)	0.7
Europe excluding France (n (%))	56 (5.4)	18 (6.4)	38 (5.0)	9 (4.4)	9 (11.8)	0.3
Comorbidities						
Hypertension (n (%))	118 (11.3)	31 (11.0)	87 (11.4)	19 (9.3)	12 (15.8)	0.9
SBP (mm Hg) (mean $\pm$ SD)	127.7 $\pm$ 15.0	127.9 $\pm$ 14.6	127.6 $\pm$ 15.2	126.7 $\pm$ 13.6	130.9 $\pm$ 16.7	0.6 $\dagger$
DBP (mm Hg) (mean $\pm$ SD)	76.0 $\pm$ 9.2	75.9 $\pm$ 9.2	76.2 $\pm$ 9.2	75.6 $\pm$ 8.9	77.8 $\pm$ 10.1	0.6 $\dagger$
EGFR < 90 mL/min (n (%))	249 (23.9)	53 (18.9)	196 (25.7)	37 (18.0)	16 (21.1)	0.02*
Swallowing difficulties (n (%))	25 (2.5)	7 (2.6)	18 (2.4)	5 (2.5)	2 (2.7)	0.9
Stress score (mean $\pm$ SD)	4.7 $\pm$ 3.1	5.3 $\pm$ 3.3	4.5 $\pm$ 3.0	4.9 $\pm$ 3.2	6.2 $\pm$ 3.3	0.002 $\dagger$
Depression score (mean $\pm$ SD)	1.8 $\pm$ 2.9	2.3 $\pm$ 3.1	1.6 $\pm$ 2.7	1.9 $\pm$ 2.7	3.6 $\pm$ 4.3	0.009 $\S$
Depression (n (%)) (depression score ≥ 6)	95 (11.3)	37 (16.6)	58 (9.4)	19 (11.7)	18 (29.5)	0.004 $\S$
Perceived health quality (mean $\pm$ SD)	7.2 $\pm$ 1.7	7.0 $\pm$ 1.7	7.2 $\pm$ 1.6	7.1 $\pm$ 1.5	6.6 $\pm$ 2.0	0.1
GER symptoms (n (%))	273 (26.8)	88 (32.1)	184 (24.9)	62 (31.3)	26 (34.2)	0.02*
Sciatica (n (%))	238 (23.6)	64 (24.1)	174 (23.4)	43 (22.2)	21 (29.2)	0.8
Osteoarticular pain (n (%))	416 (40.7)	118 (42.8)	298 (39.9)	83 (41.1)	35 (47.3)	0.4
SCORE (mean $\pm$ SD)	1.35 $\pm$ 1.5	1.36 $\pm$ 1.5	1.35 $\pm$ 1.5	1.45 $\pm$ 1.3	1.03 $\pm$ 1.0	0.7
Comedications						
Self-medication in the last 30 days (n (%))	607 (58.2)	270 (96.1)	337 (44.2)	201 (99)	69 (90.8)	2.2 $\times 10^{-16}\eta$
Total number of drug per day (mean $\pm$ SD)	0.51 $\pm$ 1.18	0.47 $\pm$ 1.07	0.52 $\pm$ 1.21	0.49 $\pm$ 1.10	0.42 $\pm$ 1.01	0.7
≥ 5 drugs per day, defining polymedication (n (%))	20 (1.9)	3 (1.1)	17 (2.2)	2 (1.0)	1 (1.3)	0.3
Antihypertensive drugs (n (%))	96 (9.2)	25 (8.9)	71 (9.3)	19 (9.3)	7 (9.2)	0.2

Continued

Table 1 Continued

Characteristics	Exposure to ETs in the last 30 days				Frequently exposed (≥2-3 ETs/week in the last 30 days) (n=76)	P value		
	Total (n=1043)	Total exposed (n=281)	Unexposed (n=762)	Occasionally exposed (≤1 ET/30 days) (n=205)		Unexposed versus total exposed	Unexposed versus occasionally exposed	Unexposed versus frequently exposed
Hypertensive subjects taking more than one antihypertensive drug (n (%))	47 (39.8)	12 (38.7)	35 (40.2)	7 (36.8)	5 (41.6)	0.8	0.9	1.0
Diuretics, any indication (n (%))	52 (5.0)	17 (6.0)	35 (4.6)	10 (4.9)	7 (9.2)	0.4	0.9	0.1
Corticosteroids (n (%))	27 (2.6)	13 (4.6)	14 (1.8)	8 (3.9)	5 (6.6)	0.01§	0.1	0.02*
Aspirin (n (%))	124 (11.9)	53 (18.9)	71 (9.3)	36 (17.6)	17 (22.4)	8.0×10 ⁻⁵ ¶	0.003†	0.0005†

* p-value < 0.033, † p-value < 0.003, ‡ Adjusted for age and sex, § p-value < 0.017, ¶ p-value < 0.0003 (Bonferroni correction).

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; EGFR, estimated glomerular filtration rate; ET, effervescent tablet; GER, gastro-oesophageal reflux; SCORE, Systemic Coronary Risk Estimation (calculated for subjects aged 40–65 years); SBP, systolic blood pressure.

Table 2 Estimation of dietary sodium intake in subjects included in the study

Characteristics	Exposure to ET in the last 30 days					P values		
	Total (n=1043)	Total exposed (n=281)	Unexposed (n=762)	Occasionally exposed (≤1 ET/30 days) (n=205)	Frequently exposed (≥2-3 ETs/week in the last 30 days) (n=76)	Unexposed versus total exposed	Unexposed versus occasionally exposed	Unexposed versus frequently exposed
Dietary salt consumption								
Cheese at least one time per day (n (%))	387 (37.1)	105 (37.4)	282 (37.0)	78 (38.0)	27 (35.5)	0.9	0.8	0.8
Bread: 0–3 pieces per day (n (%))	645 (61.8)	173 (61.6)	472 (61.9)	123 (60.0)	50 (65.8)	0.6	0.7	0.6
Bread: four or five pieces per day (n (%))	264 (25.3)	71 (25.3)	193 (25.3)	54 (26.3)	17 (22.4)	0.6	0.4	0.6
Bread: six pieces or more per day (n (%))	134 (12.8)	37 (13.2)	97 (12.7)	28 (13.7)	9 (11.8)	0.9	0.6	0.2
Processed meat at least two times per week (n (%))	346 (33.2)	97 (34.5)	249 (32.7)	68 (33.2)	29 (38.2)	0.6	0.9	0.3
Processed food at least two times per week (n (%))	519 (49.8)	140 (49.8)	379 (49.7)	103 (50.2)	37 (48.7)	1.0	0.9	0.9
Use of processed broth or pilaf(n (%))	575 (55.1)	154 (54.8)	421 (55.2)	114 (55.6)	40 (52.6)	0.9	0.9	0.7
Exsel score (mean±SD)	3.8±2.1	3.9±2.0	3.8±2.1	3.9±2.0	4.0±2.0	0.3	0.5	0.4

ET, effervescent tablet.

Table 3 Results for multivariate analysis

Variable	Model 1* (main analysis)	Model 2† (sensitivity analysis)
Gender: male	AOR: 1.64 (95% CI 1.18 to 2.30)	AOR: 1.42 (95% CI 0.96 to 2.14)
Origin: France	Reference	Reference
Origin: Overseas France	AOR: 5.45 (95% CI 2.21 to 14.17)	AOR: 5.79 (95% CI 2.39 to 13.84)
Depression	Not in the final model	AOR: 2.23 (95% CI 1.31 to 3.76)
BMI >25 kg/m ²	Not in the final model	AOR: 1.05 (95% CI 1.01 to 1.10)
Interaction between poor perceived health quality and self-medication	AOR: 1.54 (95% CI 1.10 to 2.11)	AOR: 1.59 (95% CI 1.12 to 2.27)

Significant p values are in italicised characters.

*Adjusted for: origin, stress level, gender and perceived health quality and self-medication.

†Adjusted for: origin, gender, depression, perceived health quality, depression, BMI and self-medication.

AOR, adjusted OR; BMI, body mass index; GOF, goodness of fit.

prevalence in a more general outpatient setting population (such subjects with high comorbidity level are classically not referred to preventive centres).

In bivariate analysis, we found that exposed subjects were more likely to come from Overseas France, have a higher level of stress (recognised as a possible cardiovascular risk factor³⁴), be more depressed and to have a lower perceived health quality. We also observed a trend towards a higher prevalence of GER symptoms in exposed subjects, with a dose–response relationship. This may be explained by the large quantity of bicarbonate generally found in effervescent formulations, which can buffer

stomach acidity and help to reduce symptoms. Frequently exposed subjects had a tendency to have a higher BMI, which is a typical preventable cardiovascular risk factor. In multivariate analysis, male gender, origin of the subject and a high depression score were the only independent predictive factors for exposure to ETs. Participants with Overseas France origin are very likely to be black subjects (in our study sample, most participants of them were from West Indies, Martinique and Guadeloupe). This point is of interest, since black subjects are a population characterised by a high prevalence of salt-sensitive blood pressure.²⁹

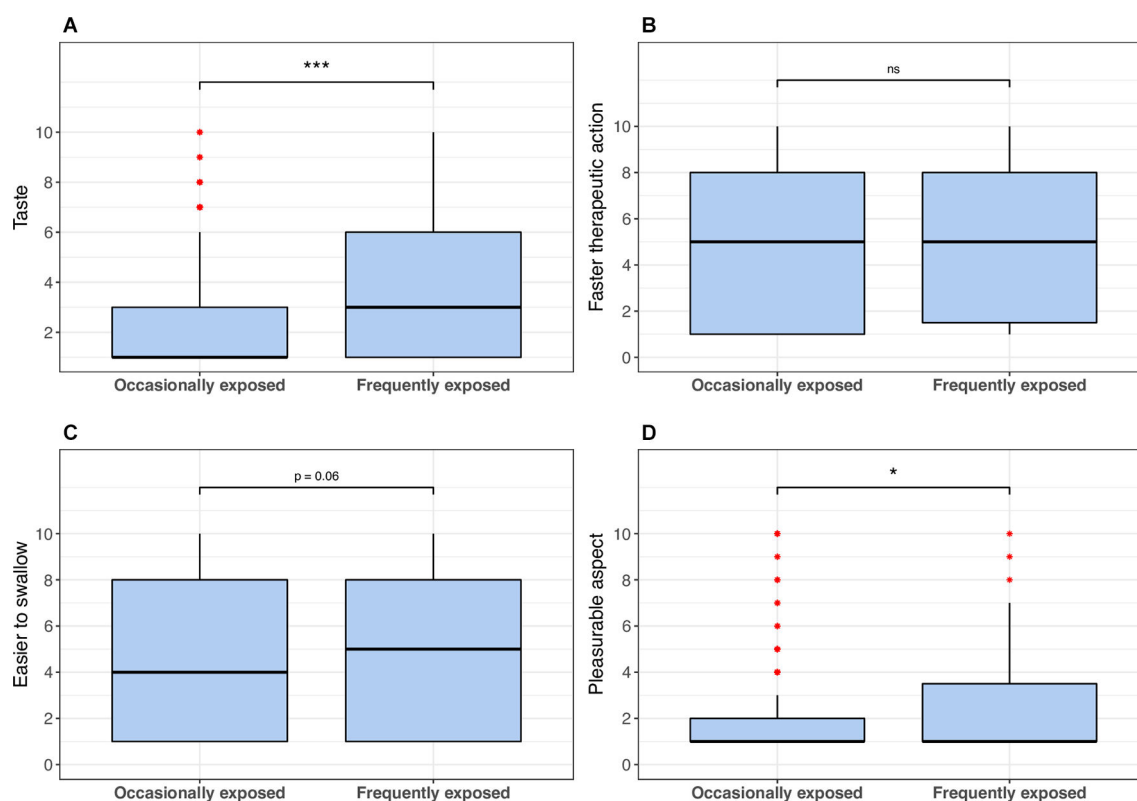


Figure 4 Reasons associated with the preference for ETs in exposed subjects. (A) taste, (B) feeling of faster therapeutic action, (C) easier to swallow and (D) pleasurable aspect. Y-axis gives the Likert score (ranging from 1 to 10). Red dots represent outliers. *P<0.05, ***p<0.001. ns, non-significant.

Of note, a diagnosis of hypertension was not a protective factor against ET exposure, despite existing national guidelines recommending that patients with hypertension do not use effervescent medications.^{26–28} Similarly, treatment with diuretics did not appear to be a protective factor, although excess sodium intake has been associated with a loss of efficacy of cardiovascular drugs, including diuretics.³⁵ This suggests that this possible iatrogenic issue is not taken into account by patients, possibly due to a lack of information provided by practitioners or pharmacists at the time of prescribing and/or dispensing. However, it is difficult to draw any conclusion concerning this issue given the broad range of ETs used for self-medication in the present study (including medications taken from the medicine cabinet without any medical or pharmaceutical supervision). In our study, social deprivation was not a protective factor against exposure to ETs, as exposure was mostly by self-medication. This can also be explained by the definition of self-medication used: impoverished individuals can benefit from reimbursement of their prescribed medications, making ETs widely available via their medicine cabinet throughout the year.

Drug-associated sodium intake was relatively low (ie, less than 10% of the WHO's recommendations for dietary sodium intake) for most subjects. However, a non-negligible proportion of subjects were exposed to more than 20% of this threshold, leading to a significant increase in global sodium intake. In addition, although most subjects were exposed to low quantities of sodium associated with ET use, the existence a large pool of patients who regularly consume ETs is of importance because the consumption of ETs can substantially increase during an acute medical episode (eg, osteoarticular pain, sciatica or infections associated with the cold season) and because such subjects could be more likely to use ET in a daily basis while developing chronic conditions. Such a sudden increase of sodium intake may be associated with the decompensation of cardiovascular conditions, such as congestive heart failure, for which perturbations in sodium levels could constitute a pathophysiological trigger.³⁶ The observed association between high level of exposure and high level of SBP (after adjustment for age and sex, see [table 1](#)) should be interpreted cautiously (1) because of the cross-sectional design of the study and (2) because a possible indication bias could not be excluded (patients taking medications are more likely to suffer from illness associated with increased blood pressure).

Finally, the main reasons explaining the preference for ETs (although non-effervescent alternatives are available) were an impression of a faster therapeutic effect and ease in swallowing the medicine relative to solid formulations. Frequently exposed subjects significantly differed from occasionally exposed subject by their preference for the taste and the pleasurable aspect of effervescent formulations. This suggests that there are two relatively distinct populations of ET users: frequent users and occasional users, who have distinct profiles (this is supported by the differences observed between the two multivariate

models). Altogether, these results provide a window of opportunity for improving medical and pharmaceutical counselling, as alternative formulations with low sodium content (such as orodispersible, oral suspension or oral granule formulations) can be proposed for their practical aspects, for example, to patients with dysphagia for whom they are well-suited.

The Exsel tool²⁵ was integrated in our questionnaire to assess a possible craving for salt associated with the preference for ETs (given their salty taste). Our results did not support the existence of such behaviour, since there were no differences in consumption of food with high levels of hidden salt or added salt (processed broth or pilaf) between the various exposure groups. We acknowledge that this food frequency questionnaire constitutes a screening tool for salt consumption and stronger conclusions should be derived from 24 hours urine sodium measurements.

The principal limitation of this study is its lack of generalisability, since it was conducted in a health check-up population with an unbalanced proportion of men and impoverished individuals. Aside from these aspects, subjects who did not accept to participate in the study did not significantly differ by age or sex, and the main cause of refusal was the lack of time to participate (the full medical examination lasted more than 2 hours). In contrast, the strengths of this study included: (1) the use of multidimensional scores to estimate variables, particularly subjective aspects such as depression, social deprivation, level of stress and dietary salt consumption and (2) the fact that all variables related to the primary objective (ie, evaluation of the exposure to ET) were collected by a single trained pharmacist during an educational session, resulting in no missing data for these variables.

In conclusion, exposure to ETs is frequent in a health check-up population, particularly through self-medication. Clinical conditions associated with a required low-salt intake (ie, hypertensive subjects and patients treated with a diuretic) were not associated with lower exposure to ETs, despite the existence of a myriad of therapeutic alternatives (such as orodispersible drugs or liquid formulations). Thus, an effort should be made by health professionals to inform high-risk patients about this potential iatrogenic risk. Further studies are required to characterise this exposure in high-risk populations, such as elderly or hospitalised patients.

Author affiliations

¹Department of Pharmacy, Georges-Pompidou European Hospital, Paris, France

²INSERM UMR 1138 Team 22: Information Sciences to Support Personalized Medicine, Cordeliers Research Center, Paris, France

³Department of Clinical Pharmacy, EA4123, Paris-Sud University, Châtenay-Malabry, France

⁴Centre d'Investigations Préventives et Cliniques, Paris, France

⁵Department of Cardiology, Manhès Hospital, Fleury-Merogis, France

⁶Department of Cardiology, Georges Pompidou European Hospital, Paris, France

⁷Department of Biomedical Informatics and Public Health, Georges-Pompidou European Hospital, Paris, France

Acknowledgements Authors would like to acknowledge Dr Sebastian Lequime for his support in generating figures. No sources of funding were used to conduct this study or prepare this manuscript.

Contributors All authors were involved in the conception and design of this study. GP and FT were responsible for collecting the data and for conducting analyses. GP, SB, FT, PD and BS were responsible for interpreting the results and drafting the manuscript. GP, SB, FT, ND, PD and BS critically revised the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

Funding This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Disclaimer GP affirms that the manuscript is an honest, accurate and transparent account of the study being reported; no important aspects of the study have been omitted. Any discrepancies from the study as planned have been explained.

Competing interests None declared.

Patient consent Not required.

Ethics approval Following the authorisation of the Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL), the IPC center performed analyses of data anonymously collected during voluntary health check-ups. All volunteers read and signed the informed consent for the anonymous use of all their recorded variables.

Data sharing statement Extra data can be accessed via the Dryad data repository at <http://datadryad.org/> with the doi: 10.5061/dryad.7h41b81

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

- Trinquart L, Johns DM, Galea S. Why do we think we know what we know? A metaknowledge analysis of the salt controversy. *Int J Epidemiol* 2016;45:251–60.
- Doukky R, Avery E, Mangla A, et al. Impact of Dietary Sodium Restriction on Heart Failure Outcomes. *JACC Heart Fail* 2016;4:24–35.
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2960–84.
- Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2014;371:624–34.
- Adler AJ, Taylor F, Martin N, et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD009217.
- He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f1325.
- Graudal N, Jürgens G, Baslund B, et al. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2014;27:1129–37.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
- WHO. *Sodium intake for adults and children*, 2012.
- WHO. *Report on noncommunicable diseases*, 2014.
- Perrin G, Korb-Savoldelli V, Karras A, et al. Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs: A systematic review. *PLoS One* 2017;12:e0180634.
- McEntee J. *What is the sodium content of medicines?* UKMi, 2016.
- George J, Majeed W, Mackenzie IS, et al. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study. *BMJ* 2013;347:f6954.
- Benitez-Camps M, Morros Padrós R, Pera-Pujadas H, et al. Effect of effervescent paracetamol on blood pressure: a crossover randomized clinical trial. *J Hypertens* 2018;36:1656–1662.
- European Medicines Agency. Reference and guidelines - Excipients labelling. 2017 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001683.jsp&mid=WC0b01ac05808c01f6 (accessed 20 Apr 2018).
- P. O. of the E. Union. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products, CELEX1. 1965. <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a761f2b9-d398-4fc5-a2fe-f1f7bebdb9b4/language-en> (accessed 20 Apr 2018).
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment* 2013, 2012.
- European Medicines Agency. *Questions and answers on sodium in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00 Rev.1)*, 2015.
- Raynaud D. Les déterminants du recours à l'automédication. *Rev Fr Aff Soc* 2008;1:81–94.
- Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012;65:989–95.
- Sass C. Le score Epices : un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197 389 personnes. *Bull Epidemiol Hebd* 2006.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71.
- Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983;24:385–96.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
- Girerd X, Villeneuve F, Deleste F, et al. [Development and evaluation of ExSel Test to screen for excess salt intake in hypertensive subjects]. *Ann Cardiol Angeiol* 2015;64:124–7.
- Jourdain P, Juillière Y. Steering and Working Group Committee Members of the French Task Force on Therapeutic Education in Heart Failure. Therapeutic education in patients with chronic heart failure: proposal for a multiprofessional structured programme, by a French Task Force under the auspices of the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:189–201.
- HAS. *Guide parcours de soins - insuffisance cardiaque*, 2014.
- Pathak A, Mounier-Vehier C, Bousquet P, et al. Hypertensions artérielles d'origine médicamenteuse ou toxique. *SFHTA* 2015.
- Elijovich F, Weinberger MH, Anderson CA, et al. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the american heart association. *Hypertension* 2016;68:e7–e46.
- Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* 2011;45.
- Naimi B, Hamm NAS, Groen TA, et al. Where is positional uncertainty a problem for species distribution modelling? *Ecography* 2014;37:191–203.
- Chatterjee S, Hadi AS. *Regression analysis by example*. Fifth edition. New Jersey: HobokenWiley, 2012.
- Agence française de sécurité sanitaire des aliments. *Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires*, 2006.
- Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;156:745–52.
- Wang J, Qiu B, Du JL, et al. The effects of a low-salt diet on the efficacy of different antihypertensive drug regimens. *J Clin Pharmacol* 2015;55:1362–8.
- Arcand J, Ivanov J, Sasson A, et al. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2011;93:332–7.

5.3 Commentaires et discussion

5.3.1 Justification du choix d'étudier l'exposition aux comprimés effervescents

À notre connaissance, il s'agit de la première étude ayant évalué la consommation de produits effervescents, dans une population de patients ambulatoires, avec une recherche des facteurs associés à cette exposition.

Nous avons choisi de centrer cette étude autour de **l'exposition aux comprimés effervescents**, qui constituent un sous-ensemble des médicaments dits « à haute teneur en sodium », et ce, pour plusieurs raisons :

- il s'agit d'une forme galénique facilement identifiable par les participants;
- la distribution de la teneur en sodium des comprimés effervescents est peu dispersée et généralement importante, au-delà de 200 mg par comprimé;
- la littérature, identifiée aux stades précoces de ce projet de thèse, suggérait un risque cardiovasculaire associé à l'exposition aux comprimés effervescents dans des populations de sujets ambulatoires [91, 90].

5.3.2 Consommation de médicaments effervescents chez des sujets à risque cardiovasculaire

Nous avons trouvé que **plus d'un sujet interrogé sur quatre** avait consommé au moins un comprimé effervescent au cours des 30 derniers jours. La population étudiée était relativement jeune, avec un âge moyen de $46 \pm 14,3$ ans, avec un faible risque d'évènement cardiovasculaire à 10 ans, estimé à $1,35 \pm 1,5$ %. Par ailleurs, la proportion de sujets hypertendus n'était pas statistiquement différente entre les groupes des sujets non exposés, exposés occasionnellement et fréquemment exposés, alors même qu'il est recommandé chez ces individus de limiter les apports excessifs en sel. Cette précaution d'emploi est d'ailleurs rappelée au niveau des notices des médicaments

effervescents. Nous avons observé dans cette étude que la proportion de sujets traités par médicaments diurétiques^a était de 9,6% chez les sujets avec exposition fréquente, contre 4,6% chez les sujets non exposés (tendance non significative, $p = 0,1$).

Ces résultats interrogent sur la possibilité d'une forte exposition aux comprimés effervescents dans d'autres populations à risque, comme les patients IC, ou les patients en prévention secondaire d'un syndrome coronarien aigu ou d'un AVC. Cette hypothèse sera en partie testée en analysant les données de remboursement de soins issues du SNDS (travaux présentés dans le chapitre 6).

5.3.3 Facteurs associés à la consommation de comprimés effervescents

Parmi les facteurs identifiés étant associés à l'utilisation de comprimés effervescents, deux sont en lien avec le risque cardiovasculaire : le surpoids et l'état dépressif [97]. Nous avons également cherché à savoir s'il existait un lien entre l'appétence pour les aliments riches en sel et la consommation de produits effervescents, étant donné leur goût salé. Pour cela, nous avons utilisé l'outil Exsel, qui est un auto-questionnaire ayant des qualités diagnostiques satisfaisantes pour détecter des sujets hypertendus présentant un apport excessif en sel. Ce questionnaire vise à évaluer la consommation fréquente de pain, de charcuterie, de fromage, de plats cuisinés et d'additifs type bouillon-cube [98].

Nous n'avons pas retrouvé de lien entre un score supérieur ou égal à 5 (seuil identifiant les consommations excessives en sel) et l'exposition aux médicaments effervescents. Cependant, ce résultat est donné à titre exploratoire, étant donné que l'outil Exsel n'a été validé que chez les sujets hypertendus, qui ne représentent que 11,8% de la population étudiée.

a. Diurétiques toute indication : HTA, insuffisance cardiaque, œdèmes hépatiques, indication néphrologique.

5.3.4 Limites de l'étude

Les principales limites de cette étude sont :

- son caractère monocentrique ;
- le biais de mémorisation de la consommation de comprimés effervescents sur la période de 30 jours ayant précédé l'EPS.

5.3.5 Nouveaux arguments pour le choix d'un modèle d'étude à visée étiologique

Bien que l'automédication soit associée à une exposition très occasionnelle aux médicaments effervescents (et donc à un apport sodé médicamenteux modeste), en comparaison à la prescription médicale, ce comportement de santé, qui n'est pas une donnée renseignée au niveau du SNSD, expose à un risque de biais de classement (exposé/non exposé) dans une étude à visée étiologique.

Dans ce contexte, il nous a semblé préférable d'étudier un événement cardiovasculaire pour lequel le recours à l'automédication est le plus limité possible. En France, le système des Affections Longue Durée (ALD) permet la prise en charge intégrale des médicaments en lien avec un certain nombre de pathologies chroniques. Un individu bénéficiant d'une prise en charge pour ALD peut ainsi se faire rembourser intégralement des médicaments courants qu'il aurait pu utiliser en automédication, notamment le paracétamol.

La liste des ALD comporte 3 pathologies cardiovasculaires potentiellement pertinentes à étudier :

- l'insuffisance cardiaque ;
- l'accident vasculaire cérébral grave ;
- l'infarctus coronaire.

Parmi ces trois pathologies, nous avons retenu l'insuffisance cardiaque, car l'ALD est le plus souvent accordée avant la survenue du premier événement, contrairement

à l'AVC ou l'infarctus du myocarde. Par ailleurs, l'insuffisance cardiaque est un évènement pertinent à étudier, puisqu'il est préconisé, chez les patients souffrant de cette affection, d'éviter les excès alimentaires de sel et les excès hydriques, notamment dans les formes congestives symptomatiques. La prise d'un comprimé effervescent nécessitant un apport hydrique substantiel, elle peut, à plus forte raison, précipiter une rétention hydrosodée pathologique et conduire à une hospitalisation pour IC décompensée.

Le schéma expérimental retenu pour l'étude présentée en troisième partie de la section Travaux de recherche sera une étude de type *case-crossover*, étudiant l'association entre l'exposition au paracétamol effervescent et la survenue d'une hospitalisation pour IC décompensée.

Ce choix méthodologique a été validé à l'aide de l'outil PROMPT (*Prospective Routine Observational Monitoring Program Tool*), proposé par le groupe de travail *Taxonomy Workgroup* du programme Mini Sentinél, sous l'égide de la *Food and Drug Administration* (FDA) [99]. L'outil PROMPT permet aux chercheurs d'orienter le choix de la méthodologie la plus adaptée pour l'étude d'un signal de pharmacopépidémiologie (les données renseignées dans l'outil PROMPT sont présentées en annexe D).

6 Association entre l'exposition au paracétamol effervescent et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque

Ce troisième travail s'inscrit dans la continuité des deux travaux précédents, et est actuellement **en cours de publication**.

6.1 Contexte

Dans ses recommandations de 2016 sur les médicaments susceptibles d'entraîner ou de décompenser une IC, l'*American Heart Association* pointe le risque associé aux médicaments riches en sodium, et notamment les médicaments effervescents [77].

6.2 Objectifs

L'**objectif principal** de cette étude était d'évaluer si l'exposition au paracétamol effervescent, en tant que **source duale d'apport de sodium et d'apport hydrique**, était associée à l'hospitalisation pour IC décompensée.

L'**objectif secondaire** de cette étude était de décrire l'exposition médicamenteuse des patients insuffisants cardiaques sur la période des 30 jours précédents l'hospitalisation.

6.3 Résumé de l'étude

Nous avons mené une étude de type *case-crossover* à partir des données issues de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) et des données d'hospitalisation issues du Projet de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

Sur la période janvier 2014 - décembre 2016, l'ensemble des sujets avec un code CIM-10 d'insuffisance cardiaque en diagnostic principal ont été identifiés^a. Pour ces bénéficiaires, l'ensemble des remboursements de paracétamol effervescent et non effervescent, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de diurétiques, de bêta-bloquants, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ont été identifiés (spécialités identifiées à l'aide du code CIP-13).

Dans l'analyse principale, la période à risque correspondait aux 30 jours précédant l'hospitalisation pour IC. Trois périodes contrôle de 30 jours chacune ont été définies (de 60 à 90 jours avant l'hospitalisation, de 120 à 150 jours et de 180 à 210 jours). Chacune des 4 périodes étaient séparées par une période de *washout* de 30 jours. L'exposition, qui était définie comme **au moins un remboursement de paracétamol effervescent** sur une période donnée, a été recherchée sur les 4 périodes^b.

Chaque sujet insuffisant cardiaque a été apparié sur le sexe, l'âge ± 2 ans et sur la date index d'hospitalisation pour IC ± 30 jours. Ce groupe contrôle a été utilisé pour réaliser une étude de type *case-time-control*, afin d'ajuster les résultats de l'analyse principale sur une possible tendance temporelle d'utilisation des médicaments effervescents avant une hospitalisation pour insuffisance cardiaque^c.

Un modèle de régression logistique conditionnelle a été utilisé pour estimer les

a. Les analyses ont porté uniquement sur la première hospitalisation pour chaque bénéficiaire, sur la période d'étude.

b. Le but d'une telle analyse est de rechercher si l'on retrouve plus de « paires discordantes » exposées en période à risque par rapport à la période contrôle. Une paire discordante étant définie comme un sujet exposé sur une période, et non exposé sur l'autre.

c. En d'autres termes, si l'analyse *case-crossover* chez les patients IC retrouve un OR supérieur à 1, mais qu'un OR supérieur à 1, de même ordre de grandeur, est retrouvé dans le groupe contrôle, cela infirme l'association entre l'exposition au paracétamol effervescent et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, mais indique au contraire une tendance temporelle d'exposition « naturelle » au paracétamol effervescent à l'approche d'une hospitalisation.

odds ratio (OR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}), comparant l'exposition au paracétamol effervescent durant la période à risque, avec l'exposition pendant les 3 périodes contrôle. Les mêmes analyses ont été réalisées dans le groupe de sujets contrôles.

Les résultats montrent que 9,1% des sujets hospitalisés pour IC ont eu un remboursement de paracétamol effervescent dans les 30 jours précédant l'hospitalisation, contre 7,8% dans le groupe de sujets contrôles ($p = 0,02$). L'utilisation du paracétamol non effervescent dans la période à risque était plus limitée, à 2,9% chez les sujets hospitalisés pour insuffisance cardiaque, contre 2,7% chez les sujets contrôles ($p = 0,5$).

Les résultats de l'analyse *case-crossover* montrent que l'exposition au paracétamol effervescent est plus fréquente au cours de la période à risque, comparativement aux 3 périodes contrôle :

- 9,1% contre 8,0% pour la période contrôle 1, **OR = 1,24** [IC_{95%} 1,02 - 1,52], $p = 0,03$;
- 9,1% contre 8,1% pour la période contrôle 2, **OR = 1,19** [IC_{95%} 0,98 - 1,45], $p = 0,07$;
- 9,1% contre 8,1% pour la période contrôle 3, **OR = 1,14** [IC_{95%} 0,94 - 1,38], $p = 0,2$.

Des associations de même direction et de même ordre de grandeur ont également été retrouvées dans le groupe de sujets contrôles, conduisant à des OR non statistiquement différents de 1 dans l'analyse *case-time-control*.

Les analyses réalisées en considérant l'exposition comme au moins un remboursement de **paracétamol non effervescent** retrouvent des *case-crossover* OR < 1 de manière consistante avec les 3 périodes contrôle. Cependant, une nouvelle fois, des associations de même force et de même direction ont été retrouvées dans le groupe de sujets non hospitalisés pour insuffisance cardiaque, conduisant à des *case-time-control* OR non statistiquement différents de 1.

En conclusion, cette étude **ne met pas en évidence de surexposition au paracé-**

tamol effervescent sur la période de 30 jours précédant une hospitalisation pour IC aiguë, mais souligne une forte proportion de sujets hospitalisés pour IC et ayant bénéficié d'un remboursement de paracétamol effervescent sur la période de 30 jours avant l'hospitalisation (presque un sujet sur 10).

Association between exposure to effervescent paracetamol and hospitalization for acute heart failure: combining a case-crossover with a case-time-control study

G. Perrin^{1,2}, A. Arnoux^{2,3}, S. Berdot^{1,2}, S. Katashian^{2,3}, N. Danchin^{4,5}, B. Sabatier^{1,2}

1: Pharmacy Department, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris

2: Cordeliers Research Centre, Inserm UMR-S 1132, team 22

3: Clinical Investigations Center-1418, Inserm, Paris

4: Cardiology Department, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris

5: Paris Descartes University, Paris

BACKGROUND:

Hospitalizations for acute heart failure are frequent and represent a major source of healthcare expenditures in the trajectory of chronic heart failure (CHF) [1]. Many factors have been associated with the decompensation of CHF, including episodes of tachyarrhythmia or infection, excessive rise in blood pressure or non-adherence to drug therapy or to controlled salt and fluid intake [2]–[4]. Additionally, many drugs have been identified as possible triggering factors of acute heart failure, including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, negative inotropic substances or cardiotoxic cancer treatments [2],[3]. The American Heart Association published, in a recent guideline, a comprehensive list of drugs which are recognized or suspected to cause or exacerbate heart failure [5]. Particularly, this recommendation highlighted the risk associated with exposure to sodium-containing drugs among heart failure patients. This miscellaneous group of drugs includes intravenous sodium chloride, intravenous antibiotics, effervescent tablets, and some specific non-effervescent oral formulation, such as sodium polystyrene sulfonate for the management of hyperkalemia, or polyethylene glycol powder for bowel preparation. To date, the iatrogenic risk associated with exposure to such high-sodium containing drugs has been poorly evaluated [6], particularly among heart failure patients, and is based on the recommendation for restricting dietary sodium

intake in heart failure patients, from 1.5g/day to 3g/day, depending on the guideline considered, the type and severity of heart failure [3],[6]. Beside the non-dietary sodium load, effervescent tablets are also associated with a significant rise in fluid intake (required for drug administration), whereas restriction of fluid intake is generally advised for patients with severe congestive symptoms. A nested case-control study using the Clinical Practice Research Datalink, found that patients diagnosed for incident non-fatal myocardial infarction, incident non-fatal stroke, or who died for a vascular cause, were more likely to be prescribed high-sodium containing drugs [8]. Additionally, a crossover randomized trial recently found that exposure to 3g effervescent paracetamol per day, in a group of 46 hypertensive subjects, was associated with a significant rise in blood pressure assessed by 24-hour ambulatory blood pressure measurement, as compared to a control period of exposure to 3g non-effervescent paracetamol [9]. We recently found that exposure to effervescent tablet is very frequent in a large health check-up population in France [10], since 26.9% of the subjects of the study declared the use of at least one effervescent tablet during the last 30-day period. In this study, 7.3% of the subjects declared a consumption of at least 2-3 effervescent tablets per week during the last 30-day period. We did not find difference in exposure between normo- and hypertensive subjects, questioning the possibility of a large utilization of such drugs in high-risk populations, especially heart failure patients. In France, 18 million boxes of effervescent paracetamol have been refunded by the healthcare insurance system in 2017, for 66.7 million inhabitants [11].

In the context of a triggering effect of an excessive sodium intake on the onset of acute heart failure, and the high sodium content of effervescent tablets of paracetamol, the aim of the present study was to evaluate whether exposure to effervescent paracetamol, as a source of non-dietary sodium load and fluid intake, could be associated with hospital admission for decompensated heart failure.

METHODS:

Results of the study are reported according to the STROBE guidelines [12].

Data source:

This study used health administrative data retrieved from the French National Health Insurance sample (EGB: Échantillon Généraliste des Bénéficiaires). EGB is a permanent 1/97th representative sample of the nationwide healthcare insurance database (Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie, SNIIRAM) and includes data from more than 800,000 individuals in 2019. SNIIRAM, and by extension EGB, is linked to the national hospital database (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, PMSI) [11],[12]. EGB enables to conduct cross-sectional and longitudinal studies, and to study the healthcare pathways.

Identification of patients hospitalized for acute heart failure:

We first identified all patients having at least 1 hospital stay associated with a main discharge diagnosis of heart failure (International classification of Disease ICD-10 codes I50*, I110*, I130* and I132*) between 01-01-2014 and 31-12-2016. For a patient with multiple hospital admissions during the study period, only the first hospital stay was selected in the analysis.

Identification of control patients:

For each patient described above, we randomly assigned a control matching on sex and age $\pm$ 2 years, admitted for a reason other than heart failure at the index date of the heart failure case $\pm$ 30 days, and without any hospitalization for heart failure between 01-01-2014 and 31-12-2016.

Exposure assessment:

Results of three exposure models are described: effervescent paracetamol, non-effervescent paracetamol and NSAIDs.

Drug exposure (effervescent and non-effervescent paracetamol, and NSAIDs) was assessed during four periods: a risk period (30 days before the hospital admission for acute heart failure), and three control periods (60 to 90 days, 120 to 150 days and 180 to 210 days before admission) (Fig.1, panel A). Each period was separated from the other by a 30-day washout period, in order to avoid a carry-over effect (this delay have been chosen based on the time required for getting a balance in sodium handling and extracellular fluid volume after a sodium load among healthy and heart failure subjects [15]). We chose a length of time of 30 days for the risk period before hospital admission since effects of a sodium load on fluid overload and congestive symptoms are generally fast.

Exposure was defined with at least one reimbursement of a box of the medication of interest during the period. These medications were identified using the Presentation Identifying Code 13 (CIP-13, the list of CIP-13 codes used for data extraction is given in Supp. 1). For paracetamol (effervescent and non-effervescent), each reimbursement was expressed as an equivalent paracetamol Defined Daily Dose (DDD), calculated by multiplying the number of boxes by the number of tablets per boxes, and by the dosage in paracetamol of each tablet. This result was divided by 3,000 mg (corresponding to the DDD of paracetamol, according to the World Health Organization [16]). We summed the total DDD reimbursed for each patient and each period. A high exposure group was defined by a total DDD above the global median (DDD of all exposures retrieved during both risk and control periods); and a low exposure group when the total DDD was below this median.

Confounding and descriptive variables:

Confounding and descriptive variables were retrieved from the EGB database, either with a recorded chronic condition (Affection Longue Durée, ALD, a system which allows the reimbursement of healthcare expenditures associated with a list of specific medical conditions, including hypertension, peripheral vascular disease, or diabetes), or with a recorded discharge diagnosis during hospitalization, in the 3 calendar years preceding the hospital stay.

Case-crossover:

Subjects included in the case-crossover analysis were cases with acute heart failure only [17]. To exclude a possible intrinsic effect of paracetamol on heart failure, a similar analysis was performed, defining exposure as reimbursement of non-effervescent paracetamol, since paracetamol per se might have a possible pro-hypertensive effect [18]. In this study design, a triggering factor is associated with a case-crossover odds ratio (OR) > 1, and a preventive (or deterrent) factor with a case-crossover OR < 1 [19]. This study design allows the control for important unmeasured or unmeasurable confounders, such as genotype associated with salt-sensitive phenotype, ethnicity or, to a lesser extent, consumption of dietary sodium [20].

Case-time-control:

Because any observed association between exposure and outcome can be attributed to a natural time-trend in exposure to effervescent paracetamol, we also performed a case-time-control analysis [21], where each patient admitted for acute heart failure was matched with one control (see Fig. 1, panel B). The exposure to effervescent/non-effervescent paracetamol and NSAIDs in this control group in each period was then used to adjust the main case-crossover analysis. This analysis also allows to control a possible indication bias (e.g. paracetamol could be used

for treating symptoms of a medical condition which can trigger acute heart failure, such as fever in the context of a pneumonia).

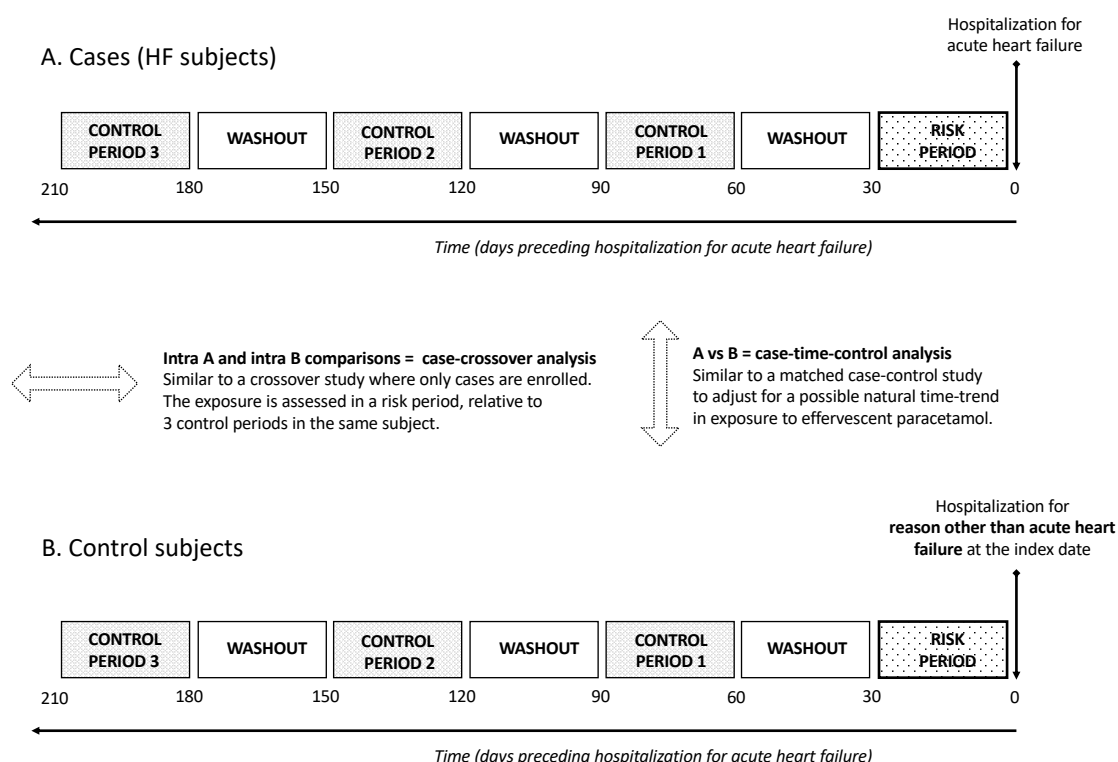


Fig 1. Time frame of case and control periods. A) Case-crossover analysis evaluating exposure to effervescent paracetamol between the risk and control periods. B) Case-time-control analysis, evaluating exposure to effervescent paracetamol between the risk and control periods in a control group of subjects, admitted for reason other than acute heart failure. Similar analysis (A + B) were performed considering non-effervescent paracetamol as the exposure model in risk and control periods.

Complementary and sensitivity analyses:

In order to test the robustness of the results, we performed similar analysis, with alternative definition for the windows of exposure: the risk period was extended to 60 days before hospital admission, and the control periods were between 120 to 180 days before admission for control 1, 240 to 300 days before admission for control 2 and 360 to 420 days before admission for control 3. Exposure was defined as at least two reimbursements of effervescent paracetamol during a given period.

Statistical analysis:

Quantitative variables were described as mean $\pm$ SD, and with number and associated proportion for qualitative variables. Bivariate analyses implicating a binary variable were performed using Mann-Whitney and Wilcoxon non-parametric test for quantitative variables, and with χ^2 test for qualitative variables. Crude and adjusted case-crossover odds ratio in each group (cases or controls) were estimated using a conditional logistic regression model, where the variable to explain (Y) was the period (1 = risk period or 0 = control period) and the explicative variable was exposure to paracetamol (1 = exposed or 0 = not exposed; each case then had two observations) [22].

Formally, in each group, the model is written:

Logit $Y = \beta_0 + \beta_1 \text{ exposure} + \varepsilon$, where ε is the residual and β is the coefficient of the model.

For the case-time-control analysis, we used the previous conditional logistic regression model to which we added an interaction term between the group (case admitted for acute heart failure, or matched control) and the exposure [22].

Logit $Y = \alpha_0 + \alpha_1 \text{ exposure} + \alpha_2 \text{ exposure*group} + \varepsilon$.

The reference class for odds-ratio was $Y = 0$. Statistical significance was defined as p-value < 0.05 . All analyses were performed using the R Core Team. R Foundation for Statistical Computing, Vienna Austria, version 3.4.4).

RESULTS:

On the 4,738 subjects admitted to hospital for the first time with a primary discharge diagnosis of heart failure between 01-01-2014 and 31-12-2016 retrieved from the EGB sample, we excluded 5 subjects for which we could not identify a control. The case-crossover and case-

time-control analysis were performed in 4,733 subjects (the flowchart of the study is given in Fig. 2).

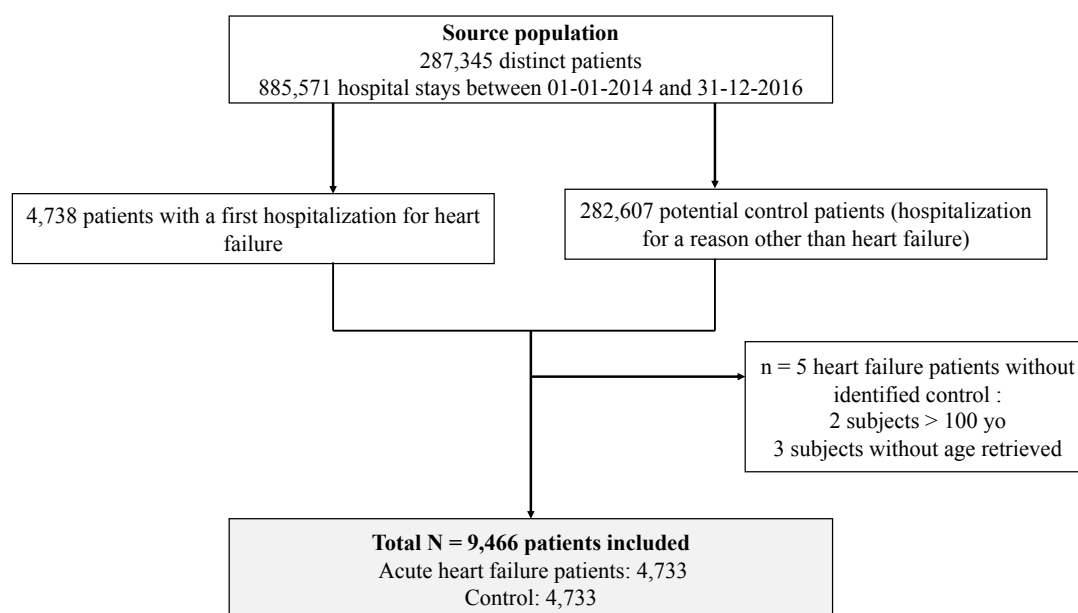


Fig 2. Flowchart of the study.

Characteristics of cases and matched control subjects are given in Tab. 1. There were 53.3% of women in the heart failure group. The mean age was 80.0 ± 12.0 years. Most of the subjects were hypertensive (44.6% relative to 20.6% in the matched controls group, $p < 0.001$), with diabetes (27.0%, relative to 13.8% in the control group, $p < 0.001$).

Patterns of drug utilization in the risk period:

Approximately half of heart failure subjects (48.2%) were treated with diuretics in the risk period (30 days before hospitalization). Furthermore 9.1% of AHF subjects had a reimbursement of effervescent paracetamol 30 days before admission, compared to 7.8% in the matched control group ($p = 0.02$). Utilization of non-effervescent paracetamol was lower in AHF and control groups, as compared to effervescent paracetamol, without difference between

groups (2.9% and 2.7% respectively, $p = 0.5$). Concomitant exposure to diuretics and effervescent paracetamol was found in 5.0% of the acute heart failure subjects, as compared to 1.6% in the control group ($p < 0.001$).

Tab 1. Baseline characteristics of the patients included in the case-crossover and case-time-control studies.

		Patients admitted for acute heart failure (n = 4,733)	Matched controls (n = 4,733)	p-value
Age (mean ± SD)		80.0 ± 12.0	79.8 ± 12.0	0.6
Gender, n (%)				
Female		2,523 (53.3)		-
Medical history, n (%)				
Hypertension		2,109 (44.6)	974 (20.6)	< 0.001
Diabetes mellitus		1,279 (27.0)	652 (13.8)	< 0.001
Peripheral artery disease		1,145 (24.2)	941 (19.9)	< 0.001
Stroke		830 (17.5)	653 (13.8)	< 0.001
Coronary artery disease or myocardial infarction		376 (7.9)	255 (5.4)	< 0.001
Osteoarticular pain		341 (7.2)	165 (3.5)	< 0.001
Parkinson, Alzheimer or other dementia		266 (5.6)	212 (4.5)	0.01
Drug reimbursement during the risk period, n (%)				
Effervescent paracetamol		430 (9.1)	369 (7.8)	0.02
Non-effervescent paracetamol		137 (2.9)	126 (2.7)	0.5
Diuretics		2279 (48.2)	802 (16.9)	< 0.001
Effervescent paracetamol + diuretics		235 (5.0)	76 (1.6)	< 0.001
NSAID		49 (1.0)	107 (2.3)	< 0.001
Beta-blocking agent		1,759 (37.2)	489 (10.3)	< 0.001
ACE inhibitors		909 (19.2)	481 (10.2)	< 0.001
Effervescent paracetamol + ACE inhibitors		102 (2.2)	32 (0.7)	< 0.001

Effervescent paracetamol: Case-crossover analysis

In acute heart failure subjects, exposure to effervescent paracetamol was more frequent during the risk period (adjusted case-crossover OR: 1.24 [95% Confidence interval 95%CI: 1.02 – 1.52], 1.19 [95%CI: 0.98 – 1.45] and 1.13 [95%CI: 0.94 – 1.38] for control period 1, 2 and 3, respectively). In this exposure model, in further explorations by separating the low and high-exposure groups, we did not find evidence for a dose-effect relationship (see Table 2).

Non-effervescent paracetamol: Case-crossover analysis

Interestingly, an inverse relation was observed in the non-effervescent paracetamol analysis, with a lower exposure to non-effervescent paracetamol in the risk period, relative to the control period, without any clear dose-effect relationship (adjusted case-crossover OR: 0.78 [95%CI: 0.59 – 1.03], 0.52 [95%CI: 0.40 – 0.68] and 0.44 [95%CI: 0.34 – 0.56] for control period 1, 2 and 3, respectively, see Tab. 2). These results emphasize a more pronounced negative association between the hospital admission and the reimbursement of non-effervescent paracetamol with time.

Case-time-control analysis:

After adjustment for the time trends of exposure in the matched control group, all associations previously found were no longer significant. Indeed, exposure to effervescent paracetamol was also more frequent in the risk period in control subjects, relative to control periods; and exposure to non-effervescent paracetamol was also lower in the risk period compared to control periods in these subjects (see Tab. 2)

Table 2. Association between exposure to paracetamol (effervescent and non-effervescent) and hospitalization for acute heart failure.

	Case-crossover OR ^a (95% CI) on heart failure patients N = 4,733	p-value	Case-crossover OR a (95% CI) on matched control patients N = 4,733	Case-time-control OR ^b (95% CI)	p-value
Exposure model: effervescent paracetamol					
Control period 1					
Non-exposure	1.00		1.00	1.00	
Low exposure	1.31 (1.03 – 1.67)	0.03	1.63 (1.26 – 2.12)	0.82 (0.58 – 1.17)	0.3
High exposure	1.16 (0.88 – 1.53)	0.3	1.58 (1.14 – 2.22)	0.76 (0.51 – 1.15)	0.2
Control period 2					
Non-exposure	1.00		1.00	1.00	
Low exposure	1.29 (1.01 – 1.65)	0.04	1.27 (0.99 – 1.65)	1.05 (0.74 – 1.48)	0.8
High exposure	1.05 (0.80 – 1.36)	0.7	1.26 (0.92 – 1.72)	0.87 (0.59 – 1.29)	0.5
Control period 3					
Non-exposure	1.00		1.00	1.00	
Low exposure	1.25 (0.98 – 1.59)	0.07	1.12 (0.88 – 1.42)	1.16 (0.83 – 1.61)	0.4
High exposure	1.00 (0.77 – 1.31)	1.0	1.21 (0.89 – 1.65)	0.87 (0.59 – 1.29)	0.5
Exposure model: non-effervescent paracetamol					
Control period 1					
Non-exposure	1.00		1.00	1.00	
Low exposure	0.83 (0.58 – 1.20)	0.3	0.82 (0.57 – 1.17)	1.02 (0.62 – 1.68)	0.9
High exposure	0.74 (0.50 – 1.09)	0.1	0.50 (0.31 – 0.82)	1.36 (0.75 – 2.45)	0.3
Control period 2					
Non-exposure	1.00		1.00	1.00	
Low exposure	0.47 (0.34 – 0.67)	< 0.001	0.75 (0.52 – 1.08)	0.67 (0.41 – 1.08)	0.1
High exposure	0.53 (0.36 – 0.77)	< 0.001	0.57 (0.38 – 0.87)	0.94 (0.55 – 1.61)	0.8
Control period 3					
Non-exposure	1.00		1.00	1.00	
Low exposure	0.45 (0.33 – 0.63)	< 0.001	0.57 (0.41 – 0.81)	0.80 (0.51 – 1.28)	0.4
High exposure	0.42 (0.30 – 0.60)	< 0.001	0.38 (0.26 – 0.56)	1.13 (0.69 – 1.87)	0.6

^a Adjusted for: co-prescription of diuretics, ACE inhibitor, corticosteroids, NSAID.

^b Adjusted for time trend of paracetamol exposure , co-prescription of diuretics, corticosteroids, and history of hypertension.

Sensitivity analysis:

Overall, results of the sensitivity analysis with alternative definition of the time windows of exposure, were in accordance with those of the main analysis, with several significant results suggesting a trend for a lower repeated utilization of paracetamol (effervescent and non-effervescent) during a risk period of 60 days (see Suppl. 2). No evidence for a dose-effect relationship was found in this analysis.

To further investigate the study design, we also performed similar analyses, considering exposure as one reimbursement of NSAIDs during the periods of interest. We found a lower exposure to NSAIDs 30 days before admission for decompensated heart failure, after adjustment for time trend of exposure (case-time control analysis), with adjusted OR: 0.53 [95%CI: 0.30 – 0.95], 0.61 [95%CI: 0.35 – 1.08] and 0.72 [95%CI: 0.43 – 1.20] (see Tab. 3).

Table 3 Association between exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute heart failure.

	Case-crossover OR (95% CI) ^a on heart failure patients N = 4,733	p-value	Case-crossover OR (95% CI) ^a on matched control patients N = 4,733	Case-time-control OR (95% CI) ^b	p-value
Exposure model: non-steroidal anti-inflammatory drugs					
Control period 1					
Non-exposure	1		1	1	
Exposure	0.72 (0.44 – 1.16)	0.2	1.39 (0.97 – 1.99)	0.53 (0.30 – 0.95)	0.03
Control period 2					
Non-exposure	1		1	1	
Exposure	0.73 (0.45 – 1.17)	0.2	1.18 (0.85 – 1.65)	0.61 (0.35 – 1.08)	0.09
Control period 3					
Non-exposure	1		1	1	
Exposure	0.60 (0.39 – 0.92)	0.02	0.84 (0.62 – 1.14)	0.72 (0.43 – 1.20)	0.2

^a Adjusted for: co-prescription of diuretics, ACE inhibitor.

^b Adjusted for time trend of NSAID exposure, co-prescription of diuretics, ACE inhibitor and history of hypertension.

DISCUSSION:

This study, combining a case-crossover analysis with a case-time-control analysis, did not find evidence for a positive association between effervescent paracetamol and hospitalization for decompensated heart failure. Results of the sensitivity analysis, overall in accordance with those of the main analysis, showed a trend for a lower repeated utilization of both paracetamol formulations (effervescent and non-effervescent) in a 60-day period before admission.

The major validity conditions for using this design were verified: exposure to effervescent or non-effervescent paracetamol and to NSAIDs can be transient or intermittent, decompensated heart failure is a rare abrupt-onset event. Minor validity assumptions were also verified: the opportunity of being exposed is the same during the case and control periods, and we performed a case-time control design to account for any possible time-trend in exposure [23].

Reasons that could explain this negative result can be proposed. First, Benitez-Camps *et al.* found, in a randomized crossover trial that the magnitude of elevation of systolic blood pressure associated with exposure to 3g/day of effervescent paracetamol among hypertensive subjects (i.e. a population with a high prevalence of blood pressure salt sensitivity [24]) was ~ 4.0 mmHg [9]. Such effect size, although highly significant, could be insufficient to trigger a decompensation of heart failure. Another possible reason is that this analysis did not include effervescent paracetamol brought through self-medication, which can lead to a classification bias. However, we previously showed, in a French sample of 1,043 subjects, that participants exposed to effervescent tablets through self-medication had an estimated drug-induced sodium intake in the past 30-day period substantially lower than subjects exposed through a medical prescription ($2.2 \pm 2.7\text{g}$ and $11.3 \pm 14.5\text{g}$, respectively, $p < 0.001$) [10]. This reflects the fact that subjects who have a reimbursement of paracetamol are more likely to take the medication on a regular basis. Additionally, self-medication of paracetamol among chronic heart failure is not expected to be high, since the ALD system in France allows the refunding of prescribed

drugs considered to be related to a list of chronic conditions, including heart failure. Third, the central hypothesis for the use of reimbursement data as a proxy for drug exposure with large electronic healthcare databases [25] is possibly too strong in the case of intermittent exposure, and particularly in the case of paracetamol, since multiple behaviors can be associated with paracetamol acquisition: over prescription by the general practitioner and/or over dispensation by the pharmacist, potentially associated with the will for the patient to create a stock of drug at home (since paracetamol can be a useful drug for a myriad of clinical conditions). This aspect also makes the interpretation of dose-effect relationships hazardous. Finally, this stock of drug can lead to drug utilization during the washout periods, leading to a risk of carryover effect. Although the association between exposure to NSAIDs and hospitalization for AHF is strongly documented, notably in the Rotterdam cohort [26] but also in other studies [27], [28], we found a possible deterrent effect of the onset of AHF on the reimbursement of NSAIDs (adjusted case-crossover OR ranging from 0.53 to 0.72, both statistically non-significant). Additionally, we found that the proportion of AHF subjects exposed to NSAIDs during the risk period was lower compared to the matched control group (1% and 2.3% respectively, $p < 0.001$). Altogether, these results can indicate that, in a case of a highly documented iatrogenic risk (as it is the case for NSAIDs, since international guidelines for the management of heart failure advise to avoid these drugs during HF [2], [3]), the results of such case-crossover analysis may also reflect prescription practices, rather than just the magnitude of an association between drug exposure and the abrupt onset event. This point should be carefully taken into consideration while interpreting the present results, since several national and international guidelines for the management of chronic heart failure have mentioned the theoretical risk associated with the use of effervescent formulation among CHF patients [1],[2]. Nevertheless, we found that frequency of exposure to effervescent paracetamol was high 30 days before hospital admission among heart failure patients, and even higher as compared with the control group (9.1% and 7.8%

respectively, $p = 0.02$). This could suggest that existing recommendations had poorly impacted the healthcare professional practices, particularly community pharmacists, since the choice for the effervescent formulation is expressed by the patient at the time of dispensing, and is generally not indicated explicitly on the medical prescription. Given the mean age of the heart failure sample (80.0 ± 12.0 years), many reasons could explain the preference for the effervescent formulation: it reduces the risk of pulmonary aspiration in high-risk patients (e.g. with neurological disorders or dementia), it allows an increase of fluid intake in dehydrated elderly subjects, and it eases administration of the medication in subjects with dysphagia or swallowing difficulties. A study of oral solid medicines preference among older adults, using the *Medicines Acceptability Questionnaire* [30] showed that effervescent tablets were the most acceptable formulations, in both dysphagic and non-dysphagic older subjects [31]. In all these clinical situations, sodium-free alternatives are available, such as orodispersible tablet or powder for oral solution [32]. Finally, we found in the present study that 5.0% of the heart failure subjects had a co-dispensing of effervescent paracetamol and diuretics. This point is of particular interest since excessive sodium intake associated with lower efficacy of diuretics or angiotensin receptor blockers [33], [34].

Limitations of the study:

The usual limitations related to the use of medico-administrative databases includes the absence or the inaccuracy of the coding (discharge and associated diagnosis). Particularly, due to the absence of specific ICD-10 codes specific identifying the type of heart failure and the severity of the disease, we were not able to focus our analyses on patients with more severe congestive symptoms, which were more likely to experience detrimental iatrogenic consequences of the liquid and sodium loads. Additionally, the assumption claiming that drug reimbursement is an acceptable proxy for drug exposure is probably a debatable strong hypothesis in the case of

paracetamol, given the myriad of behaviors associated with paracetamol acquisition. The absence of information about self-medication can introduce a residual classification bias, which can reduce the power of the analysis. Finally, absence of information concerning the dietary sodium intake, although considered not a major concern for the case-crossover analysis, can also introduce a residual bias in the case-time-control analysis.

CONCLUSION:

We found that approximately one heart failure patients over ten had a reimbursement of effervescent paracetamol 30 days before hospitalization. We found no association between exposure to effervescent paracetamol and hospitalization for acute heart failure. Given the study limitations and the availability of paracetamol in multiple sodium-free formulations suitable for patients with swallowing difficulties (i.e. orodispersible tablets or powder for liquid solution), and based on the precautionary principle, the use of effervescent paracetamol should be discouraged among heart failure patients.

REFERENCES:

- [1] W. Lesyuk, C. Kriza, and P. Kolominsky-Rabas, "Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004–2016," *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 18, no. 1, Dec. 2018.
- [2] P. Ponikowski *et al.*, "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC," *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200, Jul. 2016.
- [3] C. W. Yancy *et al.*, "2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 62, no. 16, pp. e147-239, Oct. 2013.
- [4] G. C. Fonarow, "Factors Identified as Precipitating Hospital Admissions for Heart Failure and Clinical Outcomes Findings From OPTIMIZE-HF," *Arch. Intern. Med.*, vol. 168, no. 8, p. 847, Oct. 2008.
- [5] R. L. Page *et al.*, "Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association," *Circulation*, vol. 134, no. 6, Aug. 2016.
- [6] G. Perrin, V. Korb-Savoldelli, A. Karras, N. Danchin, P. Durieux, and B. Sabatier, "Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs: A systematic review," *PloS One*, vol. 12, no. 7, p. e0180634, 2017.
- [7] Heart Failure Society of America, "HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline," *J. Card. Fail.*, vol. 16, no. 6, pp. e1–e2, Jun. 2010.
- [8] J. George, W. Majeed, I. S. Mackenzie, T. M. Macdonald, and L. Wei, "Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study," *BMJ*, vol. 347, p. f6954, Nov. 2013.
- [9] M. Benitez-Camps *et al.*, "Effect of effervescent paracetamol on blood pressure: a crossover randomized clinical trial," *J. Hypertens.*, Mar. 2018.
- [10] G. Perrin *et al.*, "Evaluation of exposure to effervescent drugs in a large health check-up population in France: a cross-sectional study," *BMJ Open*, vol. 8, no. 7, p. e022368, Jul. 2018.
- [11] "Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes."
- [12] E. von Elm *et al.*, "The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 61, no. 4, pp. 344–349, Apr. 2008.
- [13] G. Moulis, M. Lapeyre-Mestre, A. Palmaro, G. Pugnet, J.-L. Montastruc, and L. Sailler,

“French health insurance databases: What interest for medical research?,” *Rev. Médecine Interne*, vol. 36, no. 6, pp. 411–417, Jun. 2015.

[14] P. Tuppin, L. de Roquefeuil, A. Weill, P. Ricordeau, and Y. Merlière, “French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample,” *Rev. Epidemiol. Sante Publique*, vol. 58, no. 4, pp. 286–290, Aug. 2010.

[15] M. Burnier, *Sodium in Health and Disease*, Informa Healthcare. 2007.

[16] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, “Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013.” 2012.

[17] M. Maclure, “The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 133, no. 2, pp. 144–153, Jan. 1991.

[18] E. J. Turtle, J. W. Dear, and D. J. Webb, “A systematic review of the effect of paracetamol on blood pressure in hypertensive and non-hypertensive subjects: The effect of paracetamol on BP,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 75, no. 6, pp. 1396–1405, Jun. 2013.

[19] M. Maclure and M. A. Mittleman, “Should we use a case-crossover design?,” *Annu. Rev. Public Health*, vol. 21, pp. 193–221, 2000.

[20] M. Maclure *et al.*, “When should case-only designs be used for safety monitoring of medical products?: CASE-ONLY DESIGNS FOR SAFETY MONITORING,” *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 21, pp. 50–61, Jan. 2012.

[21] S. Suissa, “The case-time-control design,” *Epidemiol. Camb. Mass*, vol. 6, no. 3, pp. 248–253, May 1995.

[22] S. S. H. Nazari and M. A. Mansournia, “Case-crossover and case-time-control studies: concepts, design, and analysis,” *J. Biostat. Epidemiol.*, vol. 1, no. (1-2), pp. 56–69, 2015.

[23] N. Gault, J. Castañeda-Sanabria, Y. De Rycke, S. Guillo, S. Foulon, and F. Tubach, “Self-controlled designs in pharmacoepidemiology involving electronic healthcare databases: a systematic review,” *BMC Med. Res. Methodol.*, vol. 17, no. 1, p. 25, 08 2017.

[24] F. Eljovich *et al.*, “Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association,” *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 68, no. 3, pp. e7–e46, Sep. 2016.

[25] A. Palmaro, G. Moulis, F. Despas, J. Dupouy, and M. Lapeyre-Mestre, “Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies,” *Fundam. Clin. Pharmacol.*, vol. 30, no. 6, pp. 616–624, Dec. 2016.

[26] J. Feenstra, E. R. Heerdink, D. E. Grobbee, and B. H. C. Stricker, “Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing

- heart failure: the Rotterdam Study,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 162, no. 3, pp. 265–270, Feb. 2002.
- [27] C. Huerta, C. Varas-Lorenzo, J. Castellsague, and L. A. Garcia Rodriguez, “Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population,” *Heart*, vol. 92, no. 11, pp. 1610–1615, Nov. 2006.
- [28] A. Arfè *et al.*, “Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study,” *BMJ*, p. i4857, Sep. 2016.
- [29] “Haute Autorité de Santé - Guide parcours de soins insuffisance cardiaque.” [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242988/fr/guide-parcours-de-soins-insuffisance-cardiaque. [Accessed: 12-Dec-2017].
- [30] S. Scott, A. Clark, H. May, and D. Bhattacharya, “Validation and Feasibility of the Medication Acceptability Questionnaire to Investigate Tablet and Liquid Alendronic Acid with Older Hospital Patients,” *Pharmacy*, vol. 6, no. 3, p. 84, Aug. 2018.
- [31] F. Liu, A. Ghaffur, J. Bains, and S. Hamdy, “Acceptability of oral solid medicines in older adults with and without dysphagia: A nested pilot validation questionnaire based observational study,” *Int. J. Pharm.*, vol. 512, no. 2, pp. 374–381, Oct. 2016.
- [32] J. McEntee, “What is the sodium content of medicines?” UKMi, May-2016.
- [33] D. H. Ellison, “Diuretic Therapy and Resistance in Congestive Heart Failure,” *Cardiology*, vol. 96, no. 3–4, pp. 132–143, 2001.
- [34] H. J. L. Heerspink *et al.*, “Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers,” *Kidney Int.*, vol. 82, no. 3, pp. 330–337, Aug. 2012.

Suppl 1. CIP-13 codes used to identify drug exposure of interest.

Effervescent paracetamol	Non-effervescent paracetamol			oral NSAIDs			
3400926885038	3400921941784	3400933319090	3400935748652	3400922142609	3400932149544	3400933424688	3400933968892
3400926885328	3400921942156	3400933332518	3400935748713	3400922142838	3400932214341	3400933449933	3400933968953
3400926886158	3400922095950	3400933381943	3400935770073	3400922143149	3400932226757	3400933480400	3400933986124
3400926886448	3400922096032	3400933388119	3400935817532	3400922143378	3400932239535	3400933536442	3400934073861
3400927607035	3400922096261	3400933516390	3400935856913	3400922495194	3400932310135	3400933552930	3400934140501
3400932567577	3400922096322	3400933766689	3400935857392	3400922497556	3400932351176	3400933553012	3400934168475
3400932570010	3400926721466	3400933905569	3400935955838	3400926618698	3400932399482	3400933591502	3400934240485
3400932736492	3400926797348	3400933905798	3400936115088	3400926629007	3400932422128	3400933591731	3400934292125
3400933071998	3400926838072	3400933905859	3400936158832	3400926629526	3400932452224	3400933592042	3400934301322
3400933207977	3400926845117	3400934003905	3400936246690	3400927428692	3400932460496	3400933595982	3400934301490
3400933316778	3400926845926	3400934507786	3400936246980	3400927605772	3400932500390	3400933609573	3400934362064
3400933905330	3400926939359	3400934615467	3400936275508	3400927609565	3400932636976	3400933640620	3400934362415
3400933905620	3400926942489	3400934730412	3400936318304	3400927738067	3400932638239	3400933649265	3400934456138
3400935291035	3400926943141	3400934730580	3400936381575	3400927738357	3400932661350	3400933665814	3400934566578
3400935291783	3400926961121	3400934809118	3400936381636	3400927810947	3400932676729	3400933681951	3400934569180
3400935294227	3400926963422	3400934809408	3400936381865	3400927811609	3400932825943	3400933686345	3400934650185
3400935499103	3400926980801	3400934809866	3400936381926	3400927842535	3400932852048	3400933814458	3400934671708
3400935848178	3400927321214	3400934810176	3400936382008	3400927842825	3400932861033	3400933890629	3400934671876
3400935997531	3400927513541	3400934866067	3400936568471	3400927858444	3400932910731	3400933927912	3400934672248
3400936101241	3400927562396	3400934998331	3400936730472	3400927859274	3400932911103	3400933928162	3400934691928
3400936102422	3400927597237	3400934998799	3400936737518	3400927861055	3400932959358	3400933960858	3400934718984
3400936102651	3400928024886	3400934999161	3400936946125	3400927861284	3400932959419	3400933967543	3400934750922
3400936105034	3400930007990	3400934999451	3400937050951	3400927891380	3400933081065	3400935506528	3400934792335
3400936115149	3400930020784	3400935066688	3400937052382	3400927891960	3400933150235	3400935715135	3400934829048
3400936133358	3400930036228	3400935154958	3400938525311	3400927952166	3400933158330	3400935741158	3400934829109
3400936256576	3400930040669	3400935173010	3400938849622	3400927952456	3400933193928	3400935823274	3400934841682
3400936289055	3400930043226	3400935197023	3400938863468	3400927958830	3400933199081	3400935845917	3400934877353
3400936289284	3400930045329	3400935499271	3400938863529	3400928023995	3400933228279	3400935930415	3400934877704
3400936289406	3400930045350	3400935531070	3400938863697	3400930001332	3400933228330	3400935941121	
3400936336681	3400931050308	3400935570970	3400939069593	3400930001370	3400933231521	3400936016392	
3400936349469	3400932320189	3400935589781	3400939069715	3400930029480	3400933271152	3400936060456	
3400936485174	3400932331536	3400935599148	3400939434469	3400930525692	3400933271732	3400936074293	
3400936557185	3400932586158	3400935615558	3400939434520	3400930525753	3400933302061	3400936076136	
3400936894563	3400932679041	3400935713872	3400939893594	3400930525814	3400936081918	3400935136800	
3400936964624	3400932736553	3400935713933	3400939893655	3400930728796	3400936111707	3400935157331	
3400936964792	3400932883325	3400938197235	3400939893884	3400930852446	3400936115378	3400935174598	
3400937024587	3400932902057	3400938198065	3400941511509	3400931321330	3400936115439	3400935193759	
3400937667197	3400932922277	3400938198294	3400941533969	3400931389057	3400936115668	3400935199904	
3400938555127	3400932935345	3400938200577	3400941631245	3400931684381	3400936142114	3400935264299	
3400939023649	3400932938766	3400938214475	3400941631825	3400931779285	3400936192959	3400935265470	
3400939024479	3400933047467	3400938267235	3400949605538	3400931792932	3400936225701	3400935306906	
3400939159355	3400933084837	3400938410075	3400936710481	3400931886365	3400936251373	3400935307095	
3400939187679	3400933129415	3400938412956	3400937406604	3400931906339	3400936431065	3400935330918	
3400939190051	3400933180850	3400937406772	3400938268126	3400931906568	3400935388698	3400934915307	
3400939348612	3400933220754	3400937673341	3400927319143	3400931971092	3400935397454	3400934989346	
3400941509087	3400933275815	3400937828710	3400930057834	3400931981909	3400935436818	3400935024176	
3400949115433	3400933304652	3400938180374	3400930088784	3400932049509	3400935437068	3400935062147	
3400930021583	3400935742568	3400938196863	3400932922109	3400932050567	3400935464323	3400935136749	
48 specialities	144 specialities			172 specialities			

Supp 2. Association between exposure to paracetamol (effervescent and non-effervescent) and hospitalization for acute heart failure. Sensitivity analysis.

	Case-crossover OR ^a (95% CI) (heart failure patients)	p-value	Case-crossover OR ^a (95% CI) (matched control patients)	Case-time-control OR ^b (95% CI) ^a (adjusted for time trend)	p-value
Exposure model: effervescent paracetamol					
Control period 1					
Non-exposure	1.00		1.00	1.00	
Low exposure	0.93 (0.69 – 1.26)	0.6	1.30 (0.91 – 1.86)	0.74 (0.47 – 1.16)	0.2
High exposure	1.15 (0.81 – 1.64)	0.4	1.17 (0.79 – 1.74)	1.00 (0.61 – 1.65)	1.0
Control period 2					
Non-exposure	1.00		1.00	1.00	
Low exposure	0.76 (0.56 – 1.01)	0.06	1.00 (0.72 – 1.39)	0.82 (0.54 – 1.27)	0.4
High exposure	1.06 (0.75 – 1.49)	0.7	1.10 (0.76 – 1.59)	1.00 (0.62 – 1.60)	1.0
Control period 3					
Non-exposure	1.00		1.00	1.00	
Low exposure	0.86 (0.64 – 1.15)	0.3	1.35 (0.96 – 1.91)	0.68 (0.44 – 1.05)	0.08
High exposure	1.04 (0.74 – 1.48)	0.8	1.12 (0.78 – 1.61)	1.01 (0.63 – 1.62)	1.0
Exposure model: non-effervescent paracetamol					
Control period 1					
Non-exposure	1.00		1.00	1.00	
Low exposure	0.50 (0.33 – 0.77)	0.002	0.48 (0.31 – 0.76)	1.01 (0.55 – 1.86)	1.0
High exposure	0.52 (0.33 – 0.83)	0.006	0.64 (0.37 – 1.09)	0.79 (0.40 – 1.55)	0.5
Control period 2					
Non-exposure	1.00		1.00	1.00	
Low exposure	0.39 (0.27 – 0.59)	< 0.001	0.25 (0.16 – 0.40)	1.58 (0.88 – 2.86)	0.1
High exposure	0.24 (0.16 – 0.37)	< 0.001	0.48 (0.31 – 0.76)	0.54 (0.30 – 0.98)	0.04
Control period 3					
Non-exposure	1.00		1.00	1.00	
Low exposure	0.20 (0.14 – 0.30)	< 0.001	0.23 (0.15 – 0.35)	0.90 (0.51 – 1.58)	0.7
High exposure	0.20 (0.14 – 0.30)	< 0.001	0.27 (0.17 – 0.41)	0.73 (0.41 – 1.30)	0.3

^a Adjusted for: co-prescription of diuretics, ACE inhibitor, corticosteroids, NSAID.

^b Adjusted for time trend of paracetamol exposure , co-prescription of diuretics, corticosteroids, and history of hypertension.

6.4 Commentaires et discussion

6.4.1 Choix d'étudier le paracétamol effervescent

L'étude de type *case-crossover* est un moyen scientifique de répondre à la question : « *le sujet avait-il une prescription médicale inhabituelle avant son hospitalisation pour insuffisance cardiaque ?* » [100]. Pour cette étude, plusieurs facteurs ont orienté le choix sur l'étude des spécialités effervescentes contenant du paracétamol comme potentiellement associées à une hospitalisation pour insuffisance cardiaque :

- il s'agit du médicament effervescent pour lequel la preuve d'un effet pro-hypertenseur a été la mieux établie [92] ;
- ces spécialités sont associées à des volumes de remboursements très importants par l'assurance maladie chaque année [70] ;
- l'existence du médicament à la fois sous une forme effervescente et sous forme non effervescente a permis de conduire des analyses complémentaires permettant de documenter un potentiel **biais d'indication** ;
- au cours de l'évolution naturelle de l'IC, les premiers symptômes associés à la décompensation (prise de poids, asthénie, dyspnée) ne sont habituellement pas associés à l'utilisation de paracétamol, ce qui permet de limiter le risque de **biais protopathique**.

Le résultat négatif retrouvé peut s'expliquer par : (i) l'absence d'association, (ii) la possibilité que l'effet pro-hypertenseur induit par une exposition au paracétamol effervescent (de l'ordre de 4 mmHg en moyenne pour la PA systolique, pour une exposition à 3 grammes par jour sur 3 semaines dans l'étude de Benitez *et al.* [92]) soit insuffisant pour entraîner une décompensation cardiaque, (iii) la présence de facteurs de confusion résiduels, comme l'exposition par l'intermédiaire d'une automédication et (iv) l'hypothèse qu'un médicament remboursé soit un médicament consommé est peut-être trop forte dans le cas du paracétamol, médicament utilisé pour un large

éventail de pathologies, et pour lequel l'acquisition peut conduire à la création d'un stock de réserve au domicile.

Ce dernier point rend également difficile l'interprétation de la recherche d'une relation dose-effet.

6.4.2 Analyses portant sur les remboursements d'AINS

Les analyses *case-time-control* portant sur les remboursements d'AINS, retrouvent des OR compris entre 0,53 et 0,72, et semblent montrer un effet « dissuasif »^d de l'approche d'une hospitalisation pour IC sur la prescription d'AINS. En effet, des symptômes tels que l'asthénie, la dyspnée ou la prise de poids peuvent alerter le médecin d'une détérioration de la maladie, et ainsi le dissuader de prescrire un AINS à son patient (biais de contre-indication). Les recommandations cliniques dans l'insuffisance cardiaque préconisent dans ce contexte de ne pas utiliser ces produits en cas de maladie mal équilibrée, et des études récentes ont confirmé l'existence d'une association entre l'exposition aux AINS et le risque de décompensation cardiaque [101, 102, 103].

Ce **couple pathologie-médicament** a été utilisé comme témoin positif pour évaluer le modèle. Ces résultats peuvent ainsi refléter le comportement d'un design *case-crossover* en cas de risque iatrogène documenté, et dans le cadre d'une pathologie de survenue brutale mais présentant des symptômes annonciateurs de décompensation.

Dans ce contexte, et étant donné que le risque iatrogène associé aux comprimés effervescent est évoqué dans plusieurs recommandations nationales et internationales [76, 15, 77], ce comportement « protopathique » du modèle rend difficile l'interprétation du résultat négatif pour le paracétamol effervescent. En effet, le résultat observé peut être la résultante d'un effet dissuasif (en lien avec un **biais de contre-indication**^e, reflétant des modifications de pratiques de prescription du médecin), et d'un effet

d. Traduction de « *deterrent effect* », introduit par Maclure pour qualifier un OR < 1 dans une étude de type *case-crossover* [100].

e. Le biais de contre-indication correspond au fait que le médecin suspend la prescription d'un médicament à risque au vu de la présence de symptômes évocateurs de décompensation de la maladie.

iatrogène propre.

6.4.3 Exposition médicamenteuse en période à risque

Cette étude met cependant en évidence une forte proportion des sujets hospitalisés pour IC ayant bénéficié d'un remboursement de paracétamol effervescent dans les 30 jours précédant cette hospitalisation (9,1%, contre 2,9% pour le paracétamol non effervescent). Ce résultat, retrouvé sur un échantillon de patients IC d'âge moyen de 80 ± 12 ans est en accord avec une étude récente qui a montré une plus forte préférence des sujets âgés pour les formes effervescentes, qu'ils souffrent ou non de problèmes de déglutition [104].

6.4.4 Limites de l'étude

Les principales limites de cette étude sont les problèmes d'exhaustivité et de fiabilité des codages des diagnostics médicaux, notamment des diagnostics associés, qui ont été utilisés en covariables d'ajustement des modèles. Par ailleurs, nous n'avons pas pu identifier, avec les données du PMSI, le type et le niveau de sévérité de l'insuffisance cardiaque. Il aurait été en effet préférable de conduire cette étude chez des patients avec une maladie plus grave et plus évoluée, caractérisés notamment par la présence de symptômes en lien avec des phénomènes congestifs. Enfin, l'hypothèse selon laquelle un médicament prescrit est un médicament consommé, à la base de l'utilisation des bases de données médico-administratives en pharmaco-épidémiologie, est possiblement trop forte dans le cas du modèle d'étude choisi (possible constitution d'un stock à domicile pour alimenter une armoire à pharmacie, etc.).

6.4.5 Perspective

La perspective de ce travail est d'étudier l'exposition au sodium d'origine médicamenteuse chez le patient hospitalisé pour insuffisance cardiaque, à l'aide d'un

entrepôt de données cliniques hospitalières. Nous chercherons en particulier à savoir si un apport sodé médicamenteux élevé au cours de l'hospitalisation est associé à une durée d'hospitalisation et/ou à une dose cumulée de diurétique de l'anse plus importantes, après ajustement sur des facteurs de confusion tels que le niveau de comorbidité à l'admission (score de Charlson), la survenue d'un épisode infectieux au cours du séjour, le recours à un avis médical spécialisé, ou encore le mode de sortie (à domicile, en soins de suite et réadaptation, en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, etc.).

Discussion et conclusion générales

Partie IV

7 Discussion générale

7.1 Risque associé à l'exposition aux médicaments riches en sodium

La revue systématique, réalisée dans le cadre de cette thèse, retrouve un **très faible nombre d'études ayant évalué un risque cardiovasculaire en lien avec une exposition à des médicaments riches en sodium**. Six études sur les huit identifiées étaient par ailleurs associées à un risque de biais global important. Cependant, parmi les 3 études ayant rapporté un risque significatif, deux ont étudié l'exposition à des produits effervescents.

L'essai randomisé contrôlé en *crossover* publié en 2018 [92] semble confirmer le risque tensionnel associé à l'exposition aux produits effervescents, notamment dans le cas d'une exposition prolongée.

L'étude en *case-crossover* que nous avons réalisée ne met pas en évidence d'association entre l'exposition au paracétamol effervescent et l'hospitalisation pour IC, mais l'existence d'un tel risque ne peut pas être exclue au vu des limites de l'étude.

En milieu communautaire, du fait de la disponibilité de nombreuses alternatives à ces produits riches en sodium, et au risque documenté sur l'hypertension, critère de jugement intermédiaire de morbi-mortalité cardiovasculaire, la **balance bénéfice risque de ces produits, notamment effervescents, semble défavorable**, et devrait conduire à l'application d'un principe de précaution préconisant de ne pas les utiliser chez des sujets à risque cardiovasculaire notable.

7.2 Utilisation des médicaments à haute teneur en sodium en milieu communautaire

7.2.1 Apport des deux travaux réalisés

L'utilisation de médicaments à haute teneur en sodium, et plus particulièrement des **médicaments effervescents**, est très importante en milieu communautaire. Cette exposition se retrouve également à un niveau élevé dans des populations à risque (sujets hypertendus et sujets IC).

7.2.1.1 Chez des sujets *a priori* sains suivis pour examens périodiques de santé

L'étude observationnelle que nous avons réalisée sur l'utilisation des comprimés effervescents chez des patients suivis pour examen périodique de santé, montre que **plus d'un sujet sur quatre a déclaré avoir consommé au moins un comprimé effervescent sur les 30 derniers jours** et 7,3% ont déclaré une consommation fréquente, c'est-à-dire au moins deux fois par semaine sur les 30 derniers jours. Dans cette étude, **un diagnostic d'hypertension n'était pas associé à une plus faible exposition à ce type de médicaments**, alors même que le régime alimentaire contrôlé en sel est recommandé dans ce contexte, notamment dans les formes résistantes de la maladie [105]. La principale source d'exposition était l'automédication (dans **plus de 9 cas sur 10**), et était associée à un apport sodé médicamenteux relativement modeste, comparativement aux patients consommant ces produits sur prescription médicale.

Chez un patient hypertendu sous traitement antihypertenseur, cet apport sodé médicamenteux devrait être évité. En effet, des données observationnelles suggèrent qu'un apport excessif de sodium alimentaire serait associé à une réponse plus faible aux antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 parmi les sujets diabétiques de type 2^a [106]. Une littérature plus ancienne semble indiquer qu'un excès de sodium

a. Analyse post-hoc des essais RENAAL et IDNT, où l'estimation de la consommation en sodium a

7.2. Utilisation des médicaments à haute teneur en sodium en milieu communautaire

pourrait également limiter l'efficacité d'autres classes d'antihypertenseurs, comme les bêta-bloquants, les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [107]. De tels apports sodés concomitants à un traitement antihypertenseur pourraient ainsi être la source d'une escalade de dose, ou de l'ajout d'une nouvelle molécule. Il serait intéressant d'étudier cette problématique à l'aide des bases de données médico-administratives, en vie réelle.

7.2.1.2 Chez des sujets admis pour insuffisance cardiaque décompensée

L'étude *case-crossover* réalisée à partir des données de remboursement de soins de l'EGB montre qu'une forte proportion de sujets hospitalisés pour IC ont bénéficié d'un remboursement de paracétamol effervescent dans les 30 jours précédant l'hospitalisation (**presque 1 patient sur 10**). Dans 5% des cas, les sujets IC avaient bénéficié à la fois d'un remboursement de diurétique et d'un remboursement de paracétamol effervescent. Ce résultat est comparable à celui retrouvé par l'URCAM Nord Pas-de-Calais en 2005, qui montrait que 8,3% de sujets sous diurétiques au long cours avaient reçu au moins 0,8 gramme de sodium médicamenteux par jour sur une période de 6 mois (annexe A).

L'excès sodé étant associé à un risque de résistance aux diurétiques de l'anse chez certains sujets IC [108, 109, 110], l'usage de formes effervescentes devrait être fortement déconseillé pour ce type de patients.

7.2.2 Discussion

7.2.2.1 Difficulté de diffusion des recommandations auprès des professionnels de santé

Ces résultats indiquent une faible prise en compte globale de cet aspect particulier d'iatrogénie, alors même que les RCP des médicaments à haute teneur en sodium

été obtenue à partir de mesures d'excrétion urinaire des 24 heures.

mentionnent ce risque (section : « 4.4. *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* »). Ce risque est également explicité au niveau de la notice du médicament, à destination du patient. Dans le cas particulier du paracétamol effervescent, dont l'utilisation est large à la fois en automédication et par l'intermédiaire d'une prescription médicale, le médecin ne précise pas nécessairement la forme galénique au moment de rédiger sa prescription médicale, et le patient a la possibilité de demander une substitution de forme auprès du pharmacien.

Le problème de diffusion de cette information semble d'autant plus problématique pour les produits vendus via les **pharmacies sur internet**. Lors d'un essai sur plusieurs pharmacies en ligne autorisées et certifiées, il n'a pas été délivré de message d'alerte particulier au moment d'acheter une boîte de 8 comprimés de paracétamol effervescent de 1 gramme. Ces plateformes de vente de médicament en ligne pourraient constituer des moyens de diffusion active de ces recommandations, notamment par l'utilisation de « *pop-up* » avertissant le patient-consommateur des situations à risque, au moment de l'achat du médicament.

7.2.2.2 Existe-t-il des alternatives thérapeutiques à ces médicaments riches en sodium ?

En milieu communautaire, des alternatives thérapeutiques sans sodium, ou n'apportant pas des quantités cliniquement significatives, peuvent être trouvées dans la plupart des situations, comme le montre le document publié par l'UKMI^b présenté en annexe [78].

Alors que chez le sujet âgé, l'acceptabilité de la forme effervescente est particulièrement forte, comparée aux autres formes orales solides [104], notamment en raison d'une facilité d'administration en cas de dysphagie, et en raison de l'apport hydrique associé, potentiellement utile chez des sujets à risque de déshydratation, des alternatives peuvent être conseillées :

- en cas de dysphagie, il est possible de proposer les formes orodispersibles et les

b. filiale du NHS.

poudres en sachet, voire les suppositoires ;

- chez des sujets à risque de déshydratation, les formes sachets permettent également d'augmenter l'apport hydrique, avec l'avantage de ne pas apporter de quantités significatives de sodium.

7.3 Perspectives de recherche

7.3.1 Exposition au sodium d'origine médicamenteuse au cours d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque

Pour le patient hospitalisé, il n'est pas toujours évident de trouver des alternatives n'apportant pas de sodium, ou associées à apport négligeable. C'est notamment le cas des anti-infectieux par voie injectable, pour lesquels un relais vers une forme moins riche en sodium n'est pas toujours envisageable, en fonction du profil de sensibilité du germe à l'antibiogramme. De tels produits étant administrés en milieu médicalisé, l'attitude la plus pragmatique consiste en une surveillance accrue du patient, avec notamment une surveillance de l'apparition de signes de surcharge hydrosodée. Cela exige cependant que le clinicien soit informé de l'apport sodé engendré par le médicament qu'il prescrit.

À titre d'illustration, la **fosfomycine injectable**, molécule ancienne qui a connu un regain d'intérêt depuis l'émergence de souches multi-résistantes de *Pseudomonas aeruginosa*, apporte jusqu'à 5 280 mg de sodium par jour [111]. Candel *et al.* ont proposé une stratégie de minimisation du risque iatrogène cardiovasculaire, basée sur le dosage du NT-proBNP^c avant l'instauration d'un traitement par fosfomycine haute dose (figure 7.1)[112].

Peu d'études ont décrit l'utilisation de ces médicaments riches en sodium en milieu hospitalier, et notamment : (i) les produits effervescents, (ii) les solutés de chlorure de sodium pour perfusion et (iii) les formes orales non effervescentes (comprimés,

c. La surcharge hydrosodée entraîne la distension de la paroi de l'oreillette, provoquant la synthèse de peptides natriurétiques, dont la partie N-terminale du peptide cérébral natriurétique, NT-proBNP.

Chapitre 7. Discussion générale

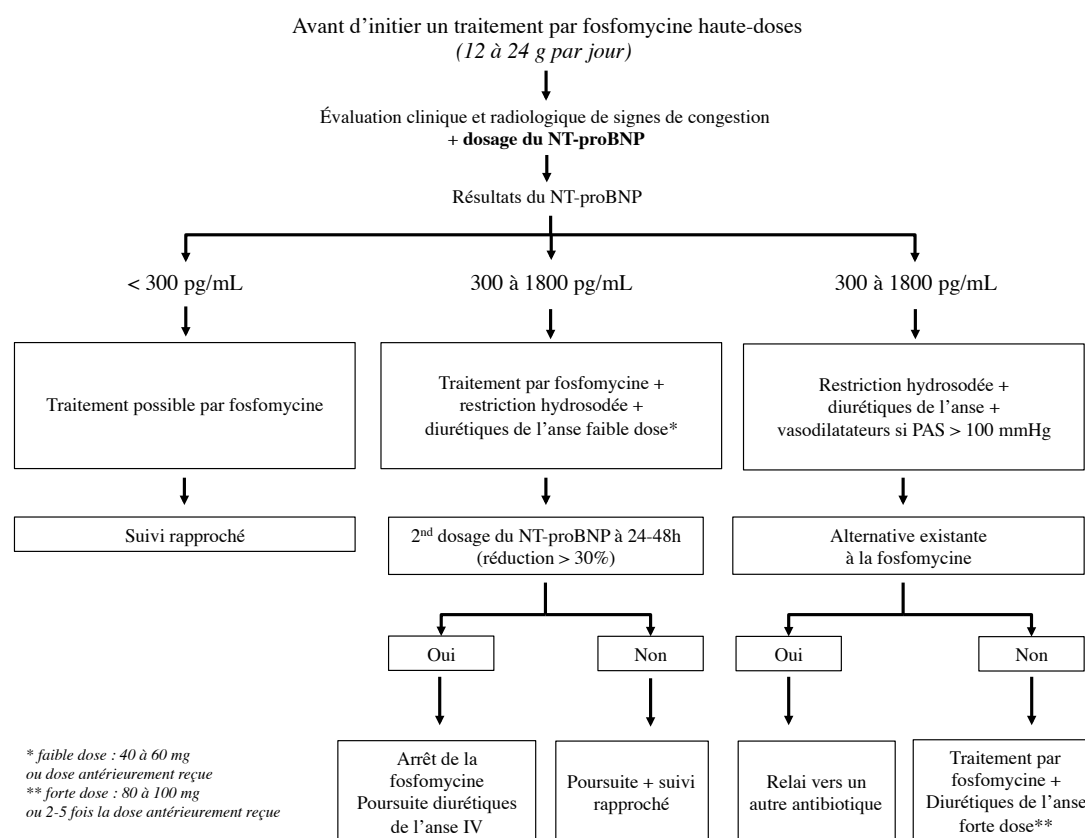


FIGURE 7.1 – Exemple d'attitude thérapeutique à l'instauration d'un traitement par fosfomycine haute dose, basée sur le dosage du NT-proBNP, et visant à limiter le risque lié à l'apport sodé médicamenteux. D'après [112].

sirops, etc.).

Dans ce contexte, une étude, utilisant les données issues de l'entrepôt de données cliniques de l'Hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP) [113] est actuellement en cours. Cette étude cherche à quantifier l'apport sodé médicamenteux chez les patients hospitalisés pour IC, et à rechercher une éventuelle association entre d'une part une exposition importante et la durée d'hospitalisation, et d'autre part entre une exposition importante et la dose cumulée de diurétique intraveineux au cours de l'hospitalisation.

À partir d'une liste de médicaments à haute teneur en sodium utilisés sur l'HEGP sur la période 2014 - 2017 (99 spécialités identifiées), une extraction automatique a déjà été réalisée. Cette extraction nous a permis de calculer, pour un patient donné

et un séjour donné, la quantité totale de sodium médicamenteux reçue au cours du séjour. Les covariables extraites de manière automatisées comprennent : le niveau de comorbidité à l'admission (score de Charlson), la survenue d'un épisode infectieux au cours du séjour, le recours à un avis spécialisé, le mode de sortie d'hospitalisation (retour à domicile, dans un centre de soins de suite, établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, décès), les médicaments prescrits au patient au premier jour de son hospitalisation et les résultats d'examens de biologie médicale (évaluation de la fonction rénale, ionogramme, etc.).

Cette étude permettra d'évaluer les pratiques de prescription chez les patients admis pour IC, et nous aidera à dégager des pistes d'amélioration de prise en charge de ces patients.

Les résultats de cette étude nous permettront d'envisager la **mise en place de systèmes d'aide à la décision, interfacés au niveau des logiciels de prescription des médicaments**, afin de sensibiliser le clinicien et de l'aider à limiter la prescription de médicaments riches en sodium, en particulier lorsque la situation clinique ne l'impose pas, et de proposer des substitutions.

De plus, ces données d'utilisation au cours d'une hospitalisation permettront de couvrir, en complément des travaux déjà présentés, l'ensemble des sources possibles d'exposition aux médicaments riches en sodium, comme le montre la figure 7.2.

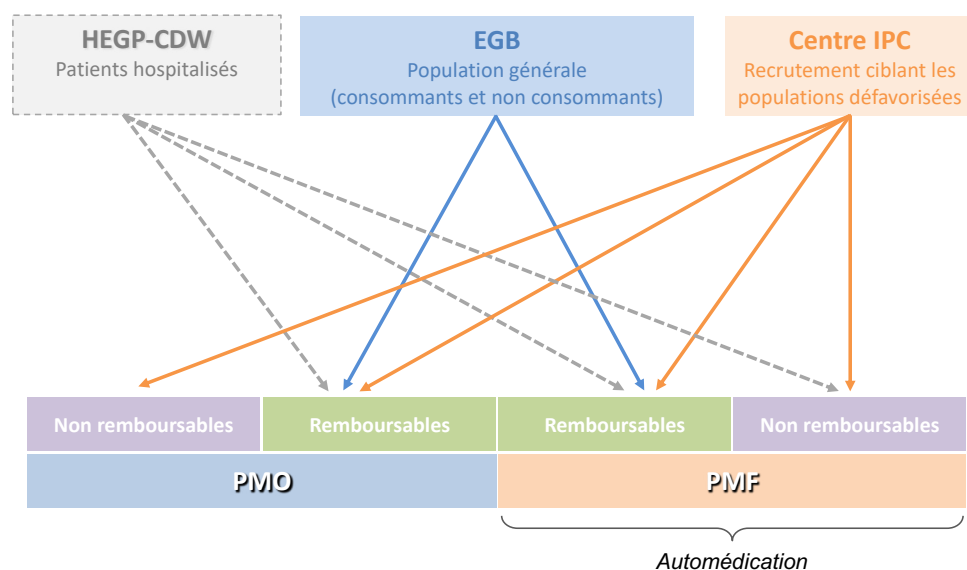


FIGURE 7.2 – Complémentarité des approches mises en œuvre au cours du projet de thèse pour l'évaluation de l'utilisation des médicaments à haute teneur en sodium. PMO : Prescription médicale obligatoire, PMF : Prescription médicale facultative. En pointillés : travaux en cours.

7.3.2 Exposition aux comprimés effervescents et hospitalisation pour insuffisance cardiaque

Alors que l'étude *case-crossover*, réalisée dans le cadre de la thèse, n'a pas mis en évidence de risque d'hospitalisation pour IC en lien avec le remboursement de comprimés effervescents de paracétamol, ce risque pourrait être exploré plus avant à l'aide d'**approches méthodologiques ou statistiques complémentaires**.

Ainsi, la réalisation d'études de cohortes historiques, à partir des données de l'EGB, pourrait être envisagée selon plusieurs méthodes :

- en appliquant des méthodes statistiques de modélisation des expositions cumulées pondérées (modèles de type *Weighted cumulative exposure*, WCE), qui sont adaptées à l'étude d'expositions intermittentes [94]. Dans ce contexte, il serait intéressant d'étudier des sous-populations à risque, et plus particulièrement les sujets souffrant d'IC et traités par diurétiques ;
- en étudiant des sujets souffrant d'IC exposés et non exposés de façon perma-

nente au paracétamol effervescent; ou exposés de façon permanente au paracétamol effervescent dans un groupe, et de façon permanente au paracétamol non effervescent dans l'autre groupe.

L'étude de cohorte, moins adaptée que l'étude *case-crossover* en cas d'exposition intermittente, peut cependant se révéler plus performante en cas d'une exposition continue, et lorsqu'il existe une incertitude quant à la date exacte de début de l'exposition (cas du paracétamol possiblement mis en réserve au domicile à la suite de la dispensation). En effet, dans ce dernier cas, les résultats issus d'étude de cohorte sont moins sensibles au biais de classification de l'exposition [114].

7.3.3 Étude du risque associé à d'autres excipients médicamenteux

D'autres excipients médicamenteux sont susceptibles d'avoir des conséquences iatrogènes. C'est notamment le cas des phosphates, présents dans de nombreuses préparations pharmaceutiques. Un apport excessif de phosphates peut être délétère chez le patient insuffisant rénal dans les stades terminaux de la maladie, et augmente notamment le risque de morbidité cardiovasculaire. Chez les patients hémodialysés, l'hyperphosphatémie est associée à une mortalité toute cause [115].

Une étude italienne de 2015 s'est intéressée à la prescription de médicaments contenant du phosphate absorbable chez des sujets suivis en médecine générale pour insuffisance rénale chronique incidente. Sur une période de suivi médian de 6 ans, les auteurs ont retrouvé que 70% des patients avaient été exposés à un médicament apportant du phosphate [116].

Une étude transversale monocentrique canadienne, publiée en 2017, a examiné l'apport en phosphate apporté par les médicaments prescrits chez 101 patients en hémodialyse. Les auteurs ont retrouvé que 30% de ces patients hémodialysés avaient un médicament prescrit contenant des phosphates, pour un apport médicamenteux estimé à 111 mg par jour [117].

Chapitre 7. Discussion générale

L'utilisation des méthodologies en *case-crossover*, ou les études de cohortes utilisant des méthodes WCE sont des approches qui peuvent être envisagées pour évaluer plus avant ce risque.

8 Conclusion générale

En France, la consommation de produits à haute teneur en sodium, et notamment de produits effervescents, est fréquente en médecine de ville, que ce soit par l'intermédiaire d'une automédication, ou dans le cadre d'une prescription médicale. C'est notamment le cas chez les sujets âgés, incluant des populations à haut risque cardiovasculaire, comme les patients hypertendus ou souffrant d'insuffisance cardiaque.

L'utilisation de comprimés effervescents, à haute teneur en sodium, expose à un risque de développer ou de déséquilibrer une hypertension artérielle, et d'autant plus dans le cadre de **prises médicamenteuses régulières sur une période prolongée**. De telles situations sont rencontrées fréquemment chez les sujets âgés, notamment ceux présentant des douleurs ostéo-articulaires ou des douleurs cancéreuses.

L'étude *case-crossover*, conduite au cours de la thèse, n'a pas permis de mettre en évidence un lien entre cette exposition et la survenue d'un événement cardiovasculaire. Les limites de notre étude ne nous permettent pas d'infirmier l'existence d'un tel risque. Dans ce contexte, des approches méthodologiques et statistiques alternatives seront utilisées pour compléter ce résultat.

Dans la plupart des situations cliniques rencontrées dans un contexte communautaire, des **alternatives thérapeutiques** peuvent être proposées à ces médicaments riches en sodium, qui présentent une **balance bénéfice risque défavorable**. Ces alternatives peuvent être, dans le cas du paracétamol effervescent, de proposer des formes

en sachet, ou orodispersibles, qui présentent des avantages comparables à la forme effervescente, sans apport sodé significatif (apport liquidien chez des sujets à risque de déshydratation avec la forme sachet, facilité d'administration en cas de dysphagie pour les formes orodispersibles).

En milieu hospitalier, lorsqu'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques aux médicaments riches en sodium ; notamment dans le cas des antibiotiques injectables, la prise en charge du patient devrait prendre en considération cet apport sodé, avec notamment la compensation par un régime alimentaire contrôlé en sel, ou l'instauration/majoration d'une dose de diurétique.

Le développement de systèmes d'aide à la décision, implémentés dans les logiciels de prescription, permettrait aux cliniciens et aux patients d'identifier plus facilement ces sources d'apport sodé iatrogène potentiellement indésirable, notamment dans les situations pathologiques à haut risque.

A Rapport de l'UR-CAM de 2005 sur l'exposition des patients sous diurétiques au long cours aux médicaments à haute teneur en sodium

LA PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS A HAUTE TENEUR EN SODIUM

chez des patients
sous diurétique au long cours

Etude d'évaluation
des pratiques
Nord Pas de Calais



Etude réalisée par la Direction Régionale du Service Médical
- Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie -
- Parution Mars 2005 -

SOMMAIRE

RESUME	5
CONTEXTE ET METHODE	7-10
RESULTATS	11-20
1. Données générales.....	12
2. Population source	12-13
3. Prescription de MHTS	13-18
4. Prescripteurs.....	19
5. Pharmaciens.....	20
DISCUSSION	21-22
CONCLUSION	23
 Références bibliographiques	 25
Annexe 1 : Table des médicaments diurétiques.....	26-28
Annexe 2 : Table des MHTS.....	29-30
Groupe de pilotage	31

RESUME

Les Français ayant fréquemment une consommation excessive de sel de table, l'ANAES a jugé utile en 2000 de formuler une recommandation sur l'apport quotidien de sel chez l'hypertendu et deux ans plus tard, l'AFSSA émettait également des recommandations pour la population générale. Si l'apport de sel est essentiellement alimentaire, certains médicaments à haute teneur en sodium (MHTS) peuvent aussi être à l'origine d'un apport supplémentaire d'équivalent sel non négligeable.

Une étude régionale a recherché la prescription de ces médicaments chez des patients soumis à un traitement diurétique continu car elle apparaît inappropriée sur le plan de la logique thérapeutique.

La méthode repose sur l'analyse informatique des lignes de facturation de médicaments à partir des bases de données pharmacie du régime général de l'Assurance Maladie. L'analyse a consisté en un suivi longitudinal historique de six mois de patients sous traitement diurétique au long cours. Les données obtenues ont concerné les prescripteurs, les pharmaciens, les bénéficiaires, les aspects qualitatifs et quantitatifs des prescriptions. Les MHTS ont fait l'objet de dénombrements permettant de calculer, par patient exposé, la quantité de sodium cumulée durant la période de suivi et de l'exprimer en sel de table.

137 910 patients sous diurétique au long cours ont été inclus dans l'étude (prévalence proche de 4% de la population protégée), l'âge moyen a été voisin de 65 ans, les patients bénéficiaient de l'exonération du ticket modérateur pour affection de longue durée près d'une fois sur deux.

38,7% des patients (53 330) ont été exposés aux MHTS mais dans des proportions très inégales : environ 3/4 de façon ponctuelle et 1/4 de façon assez fréquente ou très fréquente.

Le calcul de la quantité cumulée d'équivalent sel de table par patient exposé a confirmé le constat précédent : 78,7% des patients ont reçu une quantité de sel inférieure à 180 g, 13,0% des patients une quantité comprise entre 180 et 360 g et 8,3% des patients une quantité supérieure à 360 g sur la période.

4 429 patients (8,3%) ont donc reçu un équivalent sel de table supérieur à 2 g par jour pendant six mois, soit plus d'un quart de l'apport quotidien de sel alimentaire recommandé par l'AFSSA ou plus d'un tiers de celui recommandé chez l'hypertendu par l'ANAES.

L'exposition aux MHTS a augmenté régulièrement avec l'âge, à la fois en lignes de prescription et en quantités cumulées d'équivalent sel. La prescription de MHTS s'est donc inscrite dans un contexte clinique gériatrique et de pathologie grave près d'une fois sur deux (ALD 30 ou PEX).

Le principe actif le plus représenté parmi les spécialités MHTS a été le paracétamol, le plus souvent prescrit sous forme de comprimés effervescents.

Ces constats ont concerné quasi exclusivement les médecins généralistes : deux sur trois ont été à l'origine de prescriptions de MHTS. Tous les pharmaciens ont été amenés à délivrer des MHTS à des patients sous traitement diurétique continu.

En conclusion, des spécialités MHTS ont bien été prescrites à des patients sous diurétique au long cours mais dans des proportions très inégales ; si la majorité des patients en ont reçu assez peu en six mois, on ne peut ignorer 8,3% des patients exposés significativement et durablement.

Ces constats devraient inciter les professionnels de santé à prendre davantage en compte la teneur en sodium de certains médicaments pour être en mesure de respecter les recommandations des deux agences.

Mots clés : diurétique, sodium, sel de table, recommandations.

CONTEXTE ET METHODE

1. Introduction

1.1. Choix du domaine d'intervention

- **Contexte général en France**

En janvier 2002, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) a rendu public un rapport mettant en exergue une consommation excessive de sel alimentaire en France avec un apport moyen quotidien proche de 10 grammes par jour et par personne. Elle a aussi émis des recommandations visant à ramener cette consommation moyenne à 8 grammes par un plan d'actions sur cinq ans, soit une réduction de 20 % de l'apport moyen de sel alimentaire dans la population (réf. 1).

- **Existence de médicaments à haute teneur en sodium (MHTS)**

Si l'apport quotidien de sel est sans conteste essentiellement alimentaire, il peut aussi occasionnellement être médicamenteux : 2 893 spécialités¹ pharmaceutiques très diverses contiennent du sodium mais le plus souvent en quantité négligeable. Quelques-unes par contre sont particulièrement riches en sodium, il est alors précisé aux monographies du dictionnaire Vidal[®] : *"tenir compte de la teneur en sodium en cas de régime hyposodé"* (réf. 2). Ces médicaments administrés à plusieurs reprises en 24 heures et pendant une période prolongée, sont susceptibles d'apporter à l'organisme une quantité non négligeable de sodium et par conséquent, un supplément à la ration alimentaire de sel. Les médicaments à haute teneur en sodium (MHTS) sont surtout représentés par des spécialités d'usage courant (antalgiques, expectorants, laxatifs, anti-H2...) dont le recours peut être ponctuel ou au contraire, se prolonger dans le cadre de pathologies chroniques.

Leur forme galénique est toujours une forme orale, le plus souvent effervescente (plus de 90% des MHTS) : comprimés essentiellement mais aussi poudres et granulés effervescents, sans exclure quelques spécialités non effervescentes présentées sous forme de suspensions buvables, de poudres, d'ampoules buvables. Notons que la forme effervescente n'est pas obligatoirement corrélée à un apport de sodium important.

La plupart des spécialités MHTS existent aussi sous une autre forme galénique pauvre en sodium, généralement de même nom, fabriquée par le même laboratoire.

- **Caractère inapproprié de la prescription de MHTS chez les patients sous diurétique au long cours**

Sur le plan pharmacologique, un diurétique est une substance qui par une action sur le néphron, accroît la diurèse par augmentation de la natriurèse, le sodium entraînant l'eau du secteur extra-cellulaire de l'organisme. La déplétion volémique engendrée est l'autre effet recherché avec le diurétique (réf. 3)

L'apport de sodium médicamenteux en quantité importante chez un patient traité par diurétique au long cours apparaît donc inapproprié car contraire aux objectifs recherchés et ce quel que soit le statut diététique du patient :

- S'il est soumis à un régime hyposodé comme dans l'insuffisance cardiaque par exemple, tout apport de sodium médicamenteux est inapproprié (réf 4).

- S'il n'est pas soumis à un régime hyposodé, il est néanmoins réputé consommateur excessif de sel alimentaire par l'AFSSA ; aussi tout apport important de sodium médicamenteux peut contribuer au dépassement de l'apport recommandé de 8 grammes de sel par jour.

- **Contexte institutionnel**

Cette étude aborde la qualité des prescriptions de pharmacie chez des patients sous traitement diurétique au long cours ; le diurétique tient une place importante dans la stratégie thérapeutique antihypertensive, de plus il potentialise l'action des autres antihypertenseurs. Cette étude peut donc s'inscrire dans la continuité du programme national de santé publique HTA-diabète initié en 1999 par l'Assurance Maladie, qui visait à promouvoir les recommandations de l'ANAES sur la prise en charge de ces deux pathologies (réf. 5). Parmi celles concernant la stratégie non médicamenteuse de prise en charge du patient hypertendu

¹ Source Thériaque : recherche par le critère "excipient sodium" en mars 2004

on peut relever une recommandation de grade B à propos du sel alimentaire : *"il est recommandé de limiter les apports sodés à 5 à 6 grammes de sel par jour"*. Tout apport important de sodium médicamenteux chez l'hypertendu en supplément du sel alimentaire, peut contribuer au dépassement de ce seuil (réf. 6, 7, 8)

▪ Initiation de l'étude

Il est apparu intéressant de relayer les recommandations de l'AFSSA et de l'ANAES par une étude régionale visant à analyser les prescriptions de MHTS chez les patients sous traitement diurétique au long cours, d'autant que cette situation a été rencontrée assez fréquemment lors d'analyses de l'activité médicale de plusieurs praticiens.

1.2. Objectifs de l'étude

- Rechercher et analyser les prescriptions de MHTS chez les patients sous traitement diurétique au long cours du régime général de l'Assurance Maladie de la région Nord Pas de Calais.
- Evaluer l'apport cumulé de sodium médicamenteux et d'équivalent sel de table dans la population exposée.
- Informer les prescripteurs et les pharmaciens des résultats de l'étude afin d'attirer leur attention sur l'existence mal connue du "sel médicamenteux".
- Amener les prescripteurs à réévaluer le cas échéant leurs prescriptions de MHTS.
- Diminuer le nombre de prescriptions de MHTS lors d'un traitement diurétique prolongé.
- Rappeler les recommandations de l'AFSSA et de l'ANAES sur le sel alimentaire.

2. Méthode

2.1. Objectifs opérationnels

- Recueillir des informations dans les bases de données du régime général de l'Assurance Maladie afin de faire un état des lieux de la prescription de MHTS chez des patients sous traitement diurétique au long cours :
 - origine des prescriptions,
 - caractéristiques générales des bénéficiaires,
 - aspects qualitatifs et quantitatifs des prescriptions de MHTS.
- Disposer d'éléments permettant d'étayer une communication à destination des professionnels de santé. Le mode d'information sera laissé à l'appréciation de l'URCAM en retenant le principe d'une communication collective dirigée vers les prescripteurs et les pharmaciens.

2.2. Méthode

L'ensemble de l'étude repose exclusivement sur l'exploitation du codage du médicament des bases de données du Système Informationnel de l'Assurance Maladie (SIAM). Compte tenu de la finalité de l'étude il n'y a pas eu d'extraction d'archives en dehors du processus de validation du programme informatique. L'analyse a été effectuée sous le thème national CNIL n°37 : "la consommation médicale".

Un dispositif informatique constitué d'un enchaînement de requêtes en langage SQL+ avec réception des résultats dans EXCEL® a été mis au point. Il a permis d'obtenir de façon standardisée et automatisée, pour chacune des treize CPAM de la région, des indicateurs qualitatifs et quantitatifs des prescriptions de MHTS chez les patients recrutés. Ces indicateurs ont résulté de l'analyse des lignes de facturation de pharmacie lors d'un suivi longitudinal historique de six mois d'une cohorte de patients sous traitement diurétique au long cours. Les fichiers de résultats obtenus n'ont comporté aucune donnée nominative. Les treize cohortes locales ont été agrégées pour constituer la cohorte régionale.

⇒ **Données recherchées**

- prescripteurs : identification, spécialité,
 - pharmaciens : identification,
 - bénéficiaires : âge, sexe, notion d'exonération du ticket modérateur pour affection de longue durée (ALD 30 et PEX),
 - prescriptions de trois types de médicaments (diurétiques, antibiotiques, MHTS) : dates de prescription, de dispensation, code affiné du médicament (CIP), nombre de lignes de prescription, nombre de lignes de dispensation.
- NB : les MHTS ont fait l'objet de dénombrements spécifiques : quantité de boîtes délivrées, quantité de sodium délivré par dispensation, cumul d'équivalent sel sur la période par patient.

⇒ **Fonctionnement du programme**

Recrutement des patients

Sélection des patients ayant bénéficié d'au moins une prescription de diurétique rédigée entre le 01/07/2003 et le 31/07/2003.

Inclusion des seuls patients de cette liste ayant bénéficié d'au moins 4 dispensations de diurétiques durant la période du 01/07/2003 au 31/12/2003. Cette exigence a constitué le critère positif d'un traitement continu par diurétique.

Médicaments pris en compte dans l'étude

- ▶ médicaments diurétiques (voir table en annexe 1),
 - ▶ médicaments antibiotiques des classes EPhMRA : "J01A, B, C1, C2, D1, D2, E, F, G1, H1, K, X2, X9". Généralement non vecteurs de sodium en quantité importante, les antibiotiques ont été recherchés afin d'évaluer la part de sodium médicamenteux apportée à l'occasion d'une antibiothérapie, les antalgiques antipyrétiques étant très représentés parmi les MHTS.
 - ▶ médicaments à haute teneur en sodium (voir table en annexe 2)
- Inclusion :
- soit quantité de sodium par prise médicamenteuse supérieure à 200 mg ; une prise de 200 mg de sodium correspond à 508,7 mg d'équivalent sel autrement dit un comprimé effervescent apportant 200 mg de sodium [Na⁺] équivaut à un apport d'environ 0,5 g de sel alimentaire [NaCl ou chlorure de sodium],
 - soit quantité de sodium par prise médicamenteuse comprise entre 100 et 200 mg et posologie courante d'au moins 2 prises par jour,
- NB : la mention "tenir compte de la teneur en sodium en cas de régime hyposodé..." figure à la monographie du dictionnaire Vidal® pour chacune des spécialités MHTS.
- Exclusion :
- solutés injectables pour perfusion type sérum salé isotonique, produits de lavement en vue d'un examen paramédical, antibiotiques injectables et plus généralement tout médicament apportant moins de 100 mg de sodium par prise.

⇒ **Limites de l'étude**

Ce sont celles d'une étude basée essentiellement sur l'exploitation de bases de données : la fiabilité des résultats est directement liée à la fiabilité des bases de données. Selon une étude récente inter-régimes sur les traitements par hormone de croissance, la base de données des remboursements de pharmacie a été jugée très fiable.

Il n'y a pas eu d'extraction d'archives et les hypothétiques recommandations ou indications de régime figurant le cas échéant sur l'ordonnance n'ont donc pas été prises en compte.

L'étude repose sur les médicaments mis à disposition des patients sur prescription médicale et indubitablement remboursés par l'Assurance Maladie sur six mois ; elle ne préjuge en rien de leur consommation effective.

Enfin le problème de l'auto-médication éventuelle par MHTS n'a pas été abordé.

RESULTATS

Les résultats obtenus pour les treize cohortes locales des treize CPAM de la région Nord Pas de Calais sont apparus très homogènes ; de ce fait aucune analyse locale particulière n'a été réalisée.

1. Données générales

Une cohorte de 137 910 patients sous traitement diurétique au long cours a été constituée dans la région. A partir des seuls médicaments pris en compte, elle a bénéficié de 806 662 prescriptions dont :

- 726 835 (90,1%) comportaient un diurétique,
- 136 984 (17,0%) comportaient un MHTS,
- 82 108 (10,2%) comportaient un antibiotique.

2. Population source

Les 137 910 patients ont été destinataires de 726 835 prescriptions de diurétiques, soit une moyenne de 5,3 prescriptions par patient durant les six mois d'observation. En fait ces prescriptions ont donné lieu à 853 646 dispensations soit une moyenne de 6,2 dispensations par patient.

126 811 ordonnances de diurétiques ont donc été dispensées par renouvellement, soit un taux de dispensations par renouvellement de 14,9%.

Ces résultats ont confirmé le caractère continu du traitement diurétique durant la période d'étude pour les patients recrutés.

Cette cohorte régionale a été constituée par l'exhaustivité des patients satisfaisant aux critères de recrutement, c'est-à-dire l'ensemble des patients sous traitement diurétique continu durant le deuxième semestre 2003. Il ne s'agit donc pas d'un échantillon. Elle a représenté 4,4% de la population protégée du régime général de l'Assurance Maladie du Nord Pas de Calais hors sections mutualistes (137 910 / 3 103 998 - Source CNAMTS - octobre 2003).

Elle a compté une forte majorité de femmes :

Sex-ratio	Effectif	%
Femmes	90 034	65,3%
Hommes	47 876	34,7%
Total	137 910	100%

Quatre catégories d'âges ont été arbitrairement définies telles qu'indiquées dans le tableau suivant. Ce classement a permis de relever que la cohorte était principalement constituée de patients âgés de plus de 40 ans, les "40-64 ans" en représentant un peu plus d'un tiers et les "65 ans et plus" près des deux tiers.

Catégories d'âges	Effectif	%
Moins 15 ans	21	0,0
15 à 39 ans	1 885	1,4%
40 à 64 ans	48 447	35,1%
65 ans et +	87 557	63,5%
Total	137 910	100%

L'âge moyen a été sensiblement différent selon les cohortes locales. Il a varié de 65,2 ans (CPAM de Lens) à 70,4 ans (CPAM de Tourcoing) :

	Age moyen
Patients	de 65,2 à 70,4 ans
Femmes	de 66,5 à 71,5 ans
Hommes	de 63,0 à 68,4 ans

Les patients exonérés du ticket modérateur au titre d'une affection de longue durée (ALD 30 ou PEX) ont été retrouvés dans des proportions croissantes avec l'âge.

Les patients "65 ans et plus" sont concernés plus d'une fois sur deux :

Exonération en cours	Effectif	% dans les catégories d'âges
Moins 15 ans	19	NS*
15-39 ans	542	28,8%
40-64 ans	17 453	36,0%
65 ans et +	45 026	51,4%
Total	63 040 soit 45,7% de la cohorte	

*NS : non significatif

3. Prescription de MHTS

3.1 Population concernée

53 330 patients (38,7% de la cohorte) ont reçu au moins une prescription de MHTS pendant la période.

84 580 patients (61,3%) n'en ont pas reçu.

La répartition des patients exposés aux MHTS dans les différentes catégories d'âges a été superposable à celle de la cohorte :

Patients MHTS	Effectif	%
Moins 15 ans	3	NS*
15-39 ans	766	1,4%
40-64 ans	17 963	33,7%
65 ans et +	34 598	64,9%
Total	53 330	100%

*NS : non significatif

3.2 Caractéristiques des prescriptions MHTS

3.2.1 Dénombrement et médicaments associés

136 984 prescriptions de MHTS ont été rédigées à 53 330 patients soit une moyenne de 2,6 prescriptions de MHTS par patient exposé durant la période.

L'association sur la même ordonnance du MHTS avec le diurétique a été recherchée pour permettre de distinguer deux types de prescriptions de MHTS : les coprescriptions d'une part et les prescriptions de MHTS sans diurétique d'autre part.

Ce critère est apparu intéressant car il a permis de distinguer deux situations différentes :

- la coprescription dans le contexte du suivi habituel d'un patient sous diurétique généralement par le médecin traitant. La notion de traitement diurétique ne pouvait être ignorée du prescripteur en tout état de cause.
- la prescription de MHTS sans diurétique, rédigée entre deux dispensations de diurétiques soit par le médecin traitant habituel soit par un autre médecin. Elle a été qualifiée d'intercurrente vis-à-vis des prescriptions de diurétiques. La notion de traitement diurétique pouvait alors échapper au prescripteur.

Les prescriptions de MHTS ont donc été répertoriées dans chacune de ces deux catégories. Puis une distinction supplémentaire a été obtenue par la présence ou l'absence d'un antibiotique.

MHTS en coprescription avec un diurétique

Types de prescription	Nombre de prescriptions	% prescriptions MHTS
MHTS + diurétique	97 040	70,8%
MHTS + diurétique + antibiotique	5 675	4,2%
Total	102 715	75,0%

Les coprescriptions [MHTS-diurétique] ont constitué les trois quarts des prescriptions de MHTS chez les patients exposés.

Ces 102 715 coprescriptions ont représenté aussi 14,1% des prescriptions de diurétiques (102 715 / 726 835).

Prescriptions intercurrentes de MHTS (vis-à-vis des diurétiques)

Types de prescription	Nombre de prescriptions	% prescriptions MHTS
MHTS seul	25 802	18,8%
MHTS + Antibiotique	8 467	6,2%
Total	34 269	25, 0%

Ce type de prescription a constitué le quart des prescriptions de MHTS chez les patients exposés.

3.2.2 Recherche d'un contexte infectieux

82 108 prescriptions d'antibiotiques ont été rédigées pour l'ensemble de la cohorte, soit à titre indicatif une moyenne de 0,6 prescription d'antibiotique par patient durant les six mois (82 108 / 137 910).

Seulement 17,2% d'entre elles ont été associées à un MHTS (5 675 + 8 467 = 14 142) soit près d'une ordonnance d'antibiotique sur cinq.

La répartition des associations [MHTS-antibiotique] n'a pas été la même selon le type de prescription MHTS : 5,5% parmi les coprescriptions (5 675 / 102 715) et 24,7% parmi les prescriptions intercurrentes (8 467 / 34 269).

3.2.3 Caractère renouvelable des prescriptions

Les 136 984 prescriptions de MHTS ont été à l'origine de 145 691 dispensations ;

8 707 dispensations de MHTS ont eu lieu par renouvellement de prescriptions (6,0% des dispensations de MHTS).

3.2.4 Nombre de spécialités MHTS par prescription

La plupart des ordonnances de MHTS ont comporté une seule spécialité MHTS : les 145 691 dispensations ont en effet comporté 154 827 lignes de dispensation de spécialités MHTS soit 1,06 lignes de spécialité MHTS par dispensation.

3.3 Nombre de lignes de prescription de MHTS par patient exposé

3.3.1 Tous patients MHTS

Trois groupes homogènes de patients ont été caractérisés en fonction du nombre cumulé de lignes de prescription de MHTS par patient durant les six mois d'observation. Cela a permis de qualifier l'exposition aux MHTS.

Nombre de lignes de prescription	Effectif patients MHTS	% patients MHTS	Qualification de l'exposition
1 à 3	39 430	73,9%	ponctuelle
4 à 6	10 073	18,9%	assez fréquente
plus de 6	3 827	7,2%	très fréquente
Total	53 330	100%	

3.3.2 Répartition des patients MHTS selon les catégories d'âges

Les trois groupes homogènes de patients ont été distribués dans les quatre catégories d'âges précédemment définies :

Nombre de lignes de prescription	Moins de 15 ans		15 à 39 ans		40 à 64 ans		65 ans et plus	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
1 à 3	3	NS	643	84,0%	14 518	80,8%	24 266	70,1%
4 à 6	0	-	89	11,6%	2 567	14,3%	7 417	21,5%
plus de 6	0	-	34	4,4%	878	4,9%	2 915	8,4%
Total	3	NS	766	100%	17 963	100%	34 598	100%

Le nombre de lignes de prescription de MHTS a progressé significativement avec l'âge (chiffres en gras).

Ainsi le pourcentage des patients ayant reçu plus de six lignes (exposition très fréquente) a été plus élevé chez les "65 ans et plus".

3.3.3 Nombre moyen de lignes de prescription MHTS par patient, par organisme

Le nombre moyen de lignes de prescription de MHTS par patient exposé durant la période a été calculé dans chaque organisme pour chaque classe d'âges. L'ensemble des résultats est rapporté dans le tableau suivant où il est aisé de constater également l'augmentation régulière du nombre de lignes avec l'âge dans chaque organisme.

Patients MHTS	Arras	Calais	Lille	Maubeuge	Armentières	Cambrai	Valenciennes	Dunkerque	Lens	Douai	Tourcoing	Roubaix	Boulogne
Classe 40-44 ans	2,09	1,93	2,04	1,93	1,61	2,5	2,64	2,08	2,14	2,33	1,79	2,39	2,86
Classe 45-49 ans	2,09	1,95	2,11	2,23	2,28	2,13	2,47	2,35	2,08	2,15	2,34	2,45	2,91
Classe 50-54 ans	2,28	2,09	2,22	2,26	2,16	2,34	2,22	2,44	2,21	2,23	2,47	2,27	2,31
Classe 55-59 ans	2,48	2,53	2,25	2,35	2,16	2,24	2,57	2,28	2,5	2,03	2,13	2,54	2,81
Classe 60-64 ans	2,53	2,58	2,34	2,36	2,32	2,39	2,56	2,33	2,56	2,52	2,54	2,38	2,86
Classe 65-69 ans	2,76	2,87	2,44	2,63	2,68	2,65	2,71	2,74	2,53	2,33	2,36	2,57	2,83
Classe 70-74 ans	2,99	2,98	2,68	2,66	2,87	3,1	2,86	2,62	2,84	2,4	2,53	2,73	3,19
Classe 75-79 ans	3,03	2,96	2,86	3,05	2,94	3,1	3,1	3,05	2,94	2,54	2,73	2,97	3,23
Classe 80-84 ans	3,26	3,38	2,86	2,94	2,9	3,08	3,12	3,06	3,38	2,93	2,9	3,09	3,62
Classe 85-89 ans	3,26	3,45	3,12	3,47	3,5	3,85	3,27	3,43	3,05	2,76	2,75	2,89	4,01

Les écarts observés pour quelques valeurs dans les classes d'âges extrêmes ont traduit des consommations importantes pour des effectifs limités dans quelques organismes.

3.4 Apport cumulé de sodium par MHTS et équivalent sel

Les quantités détaillées de MHTS remboursées (nombre de boîtes) ont été répertoriées par patient en vue de calculer la quantité totale de sodium (Na) mise à leur disposition durant la période de suivi. Cette quantité de sodium a été ensuite exprimée en équivalent sel de table cumulé (NaCl).

Compte tenu de la masse molaire du NaCl (58,5) et de la masse atomique du Na (23), l'équivalent sel est obtenu en multipliant la teneur en sodium d'un MHTS par 2,54.

A chaque patient exposé aux MHTS a correspondu ainsi un équivalent sel de table reçu en 6 mois ; puis les patients ont été regroupés en sous-groupes en fonction de cette valeur.

3.4.1 Tous patients MHTS

Quatre sous-groupes de patients ont été caractérisés : I à IV

Sous-groupes patients MHTS	Equivalent sel cumulé sur les 6 mois étudiés	Correspondance équivalent sel journalier	Effectif patients	% des patients MHTS
I	]0-180 g]	]0-1 g]	41 972	78,7%
II	]180-360 g]	]1-2 g]	6 929	13,0%
III	]360-720 g]	]2-4 g]	3 389	6,4%
IV	+ de 720 g	+ de 4g	1 040	1,9%
			53 330	100%

Si 78,7% des patients exposés aux MHTS reçoivent une quantité faible d'équivalent sel durant la période (sous-groupe I), en revanche il n'en est pas de même pour les 21,3% restants (sous-groupes II, III et IV). En particulier 4 429 patients des sous-groupes III et IV ont ainsi reçu plus de 360 g d'équivalent sel cumulé soit en moyenne, plus de 2 grammes par jour durant 6 mois.

3.4.2 Répartition des patients MHTS selon les catégories d'âges

Les quatre sous-groupes de patients MHTS précédemment définis ont été répartis ensuite dans les quatre catégories d'âges.

Catégories d'âges Equivalent Sel/période	0 - 14 ans		15 - 39 ans		40 - 64 ans		65 ans et +	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
0 - 180 g (sous-groupe I)	3	NS*	700	91,4%	15 260	85,0%	26 009	75,2%
180 - 360 g (sous-groupe II)	0	0	42	5,5%	1 706	9,5%	5 181	15,0%
360 - 720 g (sous-groupe III)	0	0	16	2,1%	697	3,9%	2 676	7,7%
+ de 720 g (sous-groupe IV)	0	0	8	1%	300	1,6%	732	2,1%
Total	3	NS*	766	100%	17 963	100%	34 598	100%

*NS : non significatif

La répartition des patients a évolué sensiblement dans les catégories d'âges (chiffres en gras)

- le pourcentage des patients du sous-groupe I (exposition faible) a diminué quand l'âge augmentait (de 91,4% à 85,0% puis 75,2%),
- le pourcentage des patients des sous-groupes II, III, IV (exposition importante) a augmenté sensiblement avec l'âge (de 5,5% à 15%, de 2,1% à 7,7% et de 1% à 2,1%).

3.4.3 Moyenne d'équivalent sel cumulé selon la classe d'âges par patient par organisme

La moyenne d'équivalent sel reçu (*en grammes*) par patient exposé a été calculée pour chaque organisme dans chaque classe d'âges.

La moyenne d'équivalent sel a progressé fortement avec l'âge quel que soit l'organisme.

Patients MHTS	Arras	Calais	Lille	Maubeuge	Armentières	Cambrai	Valenciennes	Dunkerque	Lens	Douai	Tourcoing	Roubaix	Boulogne
Classe 40-44 ans	78,39	65,76	80,09	61,66	49,4	91,23	112,69	74,47	92,86	147,23	57,04	157	153,89
Classe 45-49 ans	90,71	69,86	110,95	94,22	91,34	91,57	101,32	116,13	101,91	99,82	88,83	91,68	135,71
Classe 50-54 ans	105,7	74,95	101,34	93,4	77,45	113,66	84,91	100,84	94,4	119,2	123,62	93,89	99,2
Classe 55-59 ans	117,51	109,92	116,52	105,48	92,33	100,14	117,2	98,95	120,54	97,09	102,12	109,23	139,53
Classe 60-64 ans	135,58	117,44	109,52	107,74	98,98	117,02	114,3	106,95	128,06	144,52	128,23	100,43	132,6
Classe 65-69 ans	135,08	134,58	125,08	118,35	123,96	134,44	123,84	134,28	142,92	129,72	124,75	111,65	140,6
Classe 70-74 ans	146,8	136,83	130,71	124,01	128,93	145,87	137,82	130,84	149,39	131,67	121,54	125,86	154,99
Classe 75-79 ans	149,44	143,07	134,86	139,21	134,27	155,71	150,33	143,26	149,11	128,32	127,78	138,29	164,48
Classe 80-84 ans	168,21	161,24	141,24	141,94	129,13	142,6	141,12	153,86	173,83	159,89	137,03	129,06	177,75
Classe 85-89 ans	160,4	168,1	148,09	148,18	156,46	173,83	153,49	176,75	144,61	131,19	107,59	126,21	200,89

Les écarts observés pour quelques valeurs dans les classes d'âges extrêmes ont traduit des consommations importantes pour des effectifs limités dans quelques organismes.

3.5 Origine du sodium médicamenteux

74 spécialités MHTS ont été prescrites parmi la liste des 87 spécialités satisfaisant aux critères définis plus haut. Il faut préciser que cette liste a inclus de nombreux médicaments génériques inscrits sur la liste des spécialités remboursables mais en pratique peu prescrits. Les spécialités MHTS ont été regroupées selon leur nature chimique ou leur classe pharmaco-thérapeutique dans le tableau suivant :

Type de MHTS	Nombre lignes de dispensation	% lignes de dispensation	Total équivalent sel en kg	% équivalent sel
Aspirine seule ou associée	4 071	2,6%	132,831	1,9%
Paracétamol seul	84 508	54,6%	4 238,037	61,3%
Paracétamol associé	23 191	15,0%	1 340,898	19,4%
Tramadol	2 764	1,8%	116,105	1,7%
Mucolytiques	1 644	1,1%	56,914	0,8%
Métabolisme phospho-calcique	1 107	0,7%	34,637	0,5%
Anti-H2	7 938	5,1%	294,125	4,3%
Anti-reflux	16 244	10,5%	382,953	5,5%
Laxatifs	13 314	8,6%	311,842	4,5%
AINS	46	0,0%	0,616	0,0%
Total	154 827	100%	6 908,962	100%

80,7% de l'équivalent sel est issu de spécialités à base de paracétamol seul ou associé et plus généralement, 84,3% de celui-ci a été imputable à une spécialité antalgique.

14,3% de l'équivalent sel a trouvé son origine dans des spécialités de gastro-entérologie.

4. Prescripteurs

6 630 médecins de la région ont rédigé 93,5% des prescriptions des médicaments recherchés dans l'étude.

6,5% de ces prescriptions ont été rédigées par des médecins hors circonscriptions ou hors région.

98,8% des ordonnances ont été imputables aux médecins généralistes et 1,2% aux spécialistes.

4 939 médecins de la région ont été prescripteurs de diurétiques aux patients de la cohorte ; plus des trois quarts d'entre eux (3 861 = 78,2%) ont été à l'origine de coprescriptions, mais dans des proportions très inégales :

Nombre de coprescriptions	Effectif médecins	%
de 1 à 10	1 085	28,1%
de 11 à 25	1 222	31,7%
de 26 à 75	1 436	37,2%
de 76 à 100	86	2,2%
de 101 à 150	30	0,8%
de plus de 150	2	0,0%
Total	3 861	100%

4 426 médecins de la région (66,8%) sont intervenus pour au moins l'un des patients de la cohorte en rédigeant au moins une prescription de MHTS associé ou non à un diurétique :

Nombre de prescriptions	Effectif médecins	%
de 1 à 10	1 321	29,8%
de 11 à 25	1 083	24,5%
de 26 à 75	1 718	38,8%
de 76 à 100	209	4,7%
de 101 à 150	82	1,9%
plus de 150	13	0,3%
Total	4 426	100%

Ces 4 426 médecins ont été répartis selon le nombre de patients auxquels ils avaient prescrit au moins un MHTS durant la période :

Nombre de patients exposés dans la patientèle	Effectif médecins	%
de 1 à 5	1 336	30,2%
de 6 à 10	918	20,7%
de 11 à 20	1 373	31,0%
de 21 à 30	542	12,3%
de 31 à 50	241	5,4%
plus de 50	16	0,4%
Total	4 426	100%

783 médecins (17,7%) ont ainsi prescrit des MHTS à plus de 20 patients sous traitement diurétique continu de leur patientèle

Remarque : pour chacun des trois tableaux précédents, il faut rappeler qu'un exercice professionnel en limite de région Nord Pas de Calais a pu contribuer à minorer les dénombrements effectués pour certains praticiens.

5. Pharmaciens

Tous les pharmaciens ont été retrouvés dans l'étude : tous ont dispensé au moins une ordonnance comportant un diurétique à au moins l'un des patients de la cohorte ; tous ont été amenés à constater la prescription de MHTS à des patients sous traitement diurétique continu. 1 523 pharmaciens ont été amenés à constater au moins une coprescription [diurétique-MHTS]. 19 pharmaciens n'ont pas facturé de telles coprescriptions : un nombre réduit de clients et donc un nombre restreint de délivrances en raison d'une situation géographique particulière (limitrophe de la région Nord Pas de Calais) a pu en être l'explication.

DISCUSSION

Cette étude a permis d'appréhender une problématique thérapeutique particulière : évaluer l'apport inopportun de sodium médicamenteux chez des patients sous traitement diurétique au long cours. Cet objectif a été atteint en recherchant des MHTS dans la consommation de pharmacie d'un semestre de tels patients.

Au préalable il a été nécessaire de répertorier rationnellement les MHTS selon des critères précis mais à partir d'un seuil défini arbitrairement : médicaments riches en sodium apportant une quantité d'équivalent sel au moins supérieure à 0,50 g par jour à posologie courante et pour lesquels cette présence de sodium était mentionnée au dictionnaire Vidal® des spécialités pharmaceutiques. 87 spécialités différentes ont satisfait aux critères d'inclusion pour constituer la table des MHTS, outil principal de cette étude. Les spécialités de cette table ne sont pas nombreuses mais couramment prescrites, sans doute pour différentes raisons : nature pharmacologique, indications courantes, facilité de prise, rapidité d'action, habitude de prescription, préférence du patient...

Il a fallu ensuite recruter les patients sous traitement diurétique au long cours, selon le critère d'au moins quatre dispensations de diurétiques durant la période. Ceci a permis de réunir une cohorte de 137 910 patients de la région Nord Pas de Calais (régime général et hors mutuelles), d'en calculer la prévalence (4,4%), l'âge moyen (voisin de 65 ans) et le taux d'exonération du ticket modérateur (environ 50%). Au regard de ces éléments et des autres indicateurs obtenus, les très simples modalités de recrutement des patients se sont avérées a priori suffisantes et pertinentes. En effet chaque patient a reçu 6,2 dispensations de diurétiques en 6 mois ; et par ailleurs on a observé 853 646 dispensations de diurétiques dont 14,9% par renouvellement, autre élément à l'appui du caractère continu du traitement diurétique.

14,1% des 726 835 prescriptions de diurétiques ont comporté aussi un MHTS. Ce taux de coprescriptions, s'il n'était pas spécialement attendu, ne peut être considéré comme négligeable.

38,7% des patients recrutés ont reçu des MHTS, autrement dit plus d'un tiers des patients sous traitement diurétique au long cours auront été exposés aux MHTS (au moins une prescription) durant les 6 mois.

Les prescriptions de MHTS ont été retrouvées en nombre important : 136 984 pour 726 835 prescriptions de diurétique soit un rapport voisin de 1 pour 5. Elles sont réparties vis-à-vis des diurétiques, en coprescriptions (75%) et prescriptions intercurrentes (25%). La prescription de MHTS est donc intercurrente une fois sur quatre et il serait intéressant de savoir si le prescripteur de MHTS, lorsqu'il n'était pas le médecin traitant habituel, avait connaissance du traitement diurétique continu. Ce point particulier illustre l'intérêt du dossier médical.

10,3% des prescriptions de MHTS comportaient aussi un antibiotique. Compte tenu de la forte prévalence des spécialités antalgiques antipyrétiques (paracétamol ou aspirine : 23,0% des MHTS recherchés, 72,2% des lignes de MHTS remboursés) la détection des coprescriptions [MHTS-antibiotique] a permis une évaluation de la part des MHTS prescrits dans un contexte infectieux repérable par l'antibiotique. Celui-ci s'est avéré limité même si toutes les situations infectieuses n'ont pu être détectées de cette manière. Cependant il faut rappeler que la cohorte a été majoritairement composée de personnes âgées pour lesquelles l'abstention d'antibiothérapie n'est pas la pratique habituelle en la circonstance.

Enfin il faut noter que les prescriptions d'antibiotiques ont été de façon logique plus nombreuses dans les prescriptions intercurrentes de MHTS (24,7%) que dans les coprescriptions [MHTS-diurétique] (5,5%).

93,7% des dispensations de MHTS ont comporté une seule spécialité MHTS ; inversement 6,3% des dispensations ont comporté plus d'une de ces spécialités. L'exposition à plusieurs MHTS par une ordonnance a donc été peu fréquente mais a pu être observée.

Les prescriptions de MHTS n'ont pas été aussi souvent renouvelées que celles des diurétiques (6,0% de délivrances MHTS par renouvellement contre 14,9% pour les diurétiques). Ce faible pourcentage a révélé néanmoins le caractère régulier de quelques traitements MHTS.

Sur les aspects volumétriques des prescriptions de MHTS, le regroupement des patients selon le nombre cumulé de lignes de prescription a permis de caractériser trois sous-groupes homogènes de patients en fonction de leur exposition. Si une majorité de patients (73,9%) a été retrouvée dans le sous-groupe exposition "ponctuelle", on a observé toutefois que plus d'un quart des patients MHTS y ont été exposés de façon "assez fréquente" ou "très fréquente". Cette exposition a augmenté indiscutablement avec l'âge. On retiendra que 3 827 patients dont 76,2% âgés de "65 ans et plus", ont bénéficié de plus de six lignes de prescription durant la période. Cela traduit une exposition "très fréquente" pour un nombre restreint mais non négligeable de patients.

Le calcul de la quantité de sodium cumulée exprimée en équivalent sel par patient a apporté un éclairage complémentaire par rapport au nombre de lignes et a permis d'individualiser quatre autres sous-groupes de patients.

Le sous-groupe I a été majoritaire (78,7%) : les patients y ont reçu des doses cumulées inférieures à 180 grammes. Ces doses cumulées ont été globalement faibles au regard de la période de suivi ; néanmoins il n'est pas exclu qu'elles aient pu être importantes pour une seule ordonnance.

Le sous-groupe II s'est inscrit dans une situation intermédiaire (13,0%) : les patients y ont reçu des doses comprises entre 180 et 360 grammes.

Les sous-groupes III et IV ont été certes minoritaires (8,3%) mais ont regroupé 4 429 patients dont 76,9% âgés de "65 ans et plus" (3 408). Ces patients y ont reçu plus de 360 grammes d'équivalent sel soit une moyenne quotidienne de plus de 2 grammes par jour pendant 6 mois, c'est-à-dire 30% au moins de l'apport recommandé de sel alimentaire chez l'hypertendu.

Les situations des sous-groupes III et IV sont apparues d'autant plus préoccupantes que l'exposition quantitative au "sel médicamenteux" croissait avec l'âge.

Parmi les spécialités MHTS prescrites, les antalgiques (paracétamol surtout) ont été largement représentés. Les spécialités de l'appareil digestif ont été assez fréquemment retrouvées : anti-reflux, anti-H2, laxatifs.

La nature des indications thérapeutiques a pu expliquer l'usage assez fréquent ou régulier des MHTS : antalgiques (arthrose ?), anti-H2 (gastro-protection ?), laxatifs (hypokaliémie ?). Mais toutes ces hypothèses seraient bien entendu à confirmer par l'analyse du dossier médical.

Beaucoup de spécialités MHTS sont susceptibles d'être remplacées par des spécialités de même nom, présentées sous une autre forme galénique pauvre en sodium, commercialisées par les mêmes laboratoires pharmaceutiques. Quelques exceptions subsisteront néanmoins (spécialités laxatives par exemple).

L'étude a montré que la plupart des ordonnances étudiées (98,8%) ont été rédigées par des médecins généralistes : pour les patients de la cohorte 4 939 médecins de la région ont été prescripteurs de diurétiques et 78,2% d'entre eux ont été à l'origine de coprescriptions [MHTS-diurétique] mais dans des proportions très inégales.

Tous les pharmaciens ont été en mesure de constater l'exposition aux MHTS de patients traités par diurétique au long cours.

CONCLUSION

Cette étude régionale, basée exclusivement sur l'exploitation informatique de bases de données, a confirmé de façon claire que des patients traités par diurétique au long cours ont été exposés à des MHTS durant les six mois d'observation.

1. Les prescriptions de MHTS ont été nombreuses par rapport aux prescriptions de diurétiques (1 pour 5).
2. Les prescriptions de MHTS aux patients sous traitement diurétique ont été soit des coprescriptions (75%), soit des prescriptions intercurrentes (25%).
3. Plus d'une ordonnance de diurétique sur 10 a comporté aussi un MHTS.
4. Plus d'un tiers des patients traités par diurétique en continu ont été concernés par les MHTS mais de façon très inégale : 73,9% de façon "ponctuelle", 18,9% "assez fréquente", 7,2% "très fréquente".
5. La population des patients exposés a présenté les mêmes particularités que la population source : moyenne d'âge voisine de 65 ans et situation d'exonération du ticket modérateur pour affection grave une fois sur deux. La prescription de MHTS s'est donc inscrite dans un contexte gériatrique et de pathologie grave près d'une fois sur deux.
6. La quantité cumulée d'équivalent sel de table imputable aux MHTS a augmenté avec l'âge des patients.
7. 8,3% (4 429) des patients MHTS ont été très concernés par l'exposition au "sel médicamenteux" en recevant plus de 2 g d'équivalent sel par jour pendant 6 mois ; les 3/4 d'entre eux (3 408) appartenaient à la catégorie des "65 ans et plus".
8. Cette évaluation a reposé sur un recrutement de patients à partir du seul traitement diurétique. La prise en compte d'autres médicaments, en particulier antihypertenseurs, aurait conduit vraisemblablement à inclure d'autres patients exposés de façon similaire.
9. L'étude a montré que de nombreux professionnels de santé ne prenaient pas suffisamment en compte la teneur en sodium de ces médicaments.

Au final cette étude a mis l'accent sur une prescription inappropriée de médicaments en raison de leur teneur en sodium et du contexte associé. Cet apport de sodium méconnu ou sous-estimé mais en tout cas indésirable, a pu limiter l'efficacité de certains traitements et probablement devenir iatrogène dans les cas de très forte exposition.

Ces constats seraient probablement majorés par la prise en compte de médicaments riches en sodium consommés en automédication.

Les résultats de cette étude révèlent la nécessité de sensibiliser de nombreux professionnels de santé à l'existence du "sel médicamenteux" tout en rappelant les recommandations relatives au sel alimentaire pour la population générale (AFSSA) et la population hypertendue (ANAES).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Recommandations de l'AFSSA : "Sel et Santé" janvier 2002.
2. Monographies du dictionnaire Vidal® 2003.
3. Fiches de transparence de l'Agence du Médicament (aujourd'hui rattachée à l'AFSSAPS) : "diurétiques" octobre 1998.
4. La Revue du Praticien : "Insuffisances cardiaques" 1^{er} octobre 2002.
5. Recommandations de l'ANAES pour la prise en charge de l'hypertension essentielle de l'adulte d'avril 2000.
6. Le Concours Médical : "Consommation de sel, pression artérielle, morbidité et mortalité" du 3 novembre 2001.
7. Nutritions et facteurs de risque : "dossier prise en charge de l'HTA" septembre 2004 - N°9.
8. Nutrition "Science et société : quelques repères pour suivre le débat sur le contenu en sel de l'alimentation" Entretiens de Bichat (Médecine) 16 septembre 2003.

ANNEXE 1

Table des médicaments diurétiques remboursables durant le 2nd semestre 2003

Nom des spécialités	Code CIP	Classe EphMRA
ACUILIX [®] CPR 28	3364079	C09B1
ALDACTAZINE [®] CPR 30	3512551	C03A5
ALDACTONE [®] 25MG CPR 30	3446630	C03A1
ALDACTONE [®] 50MG CPR 30	3512539	C03A1
ALDACTONE [®] 75MG CPR 30	3512545	C03A1
ALDALIX [®] GELULE 30	3347520	C03A4
AMILORIDE HYDROCHLOROTH [®] RPG CPR 30	3417798	C03A5
AMILORIDE HYDROCHLOROTH [®] TEVA CPR 30	3519205	C03A5
BIPRETERAX [®] CPR 30	3450732	C09B1
BRIAZIDE [®] CPR 28	3353118	C09B1
BURINEX [®] 1MG CPR 30	3293965	C03A2
BURINEX [®] 5MG CPR 30	3452139	C03A2
CAPTEA [®] CPR 28	3291297	C09B1
CAPTOPRIL HYDROCHL [®] BGR 50MG/25MG CPR 28	3631362	C09B1
CAPTOPRIL HYDROCHL [®] RTP 50MG/25MG CPR 28	3619094	C09B1
CHRONEXAN [®] 20MG CPR 30	3270059	C03A3
CO RENITEC [®] CPR 28	3302405	C09B1
COAPROVEL [®] 150/12,5MG CPR 28	3487936	C09D
COAPROVEL [®] 300/12,5MG CPR 28	3487965	C09D
COKENZEN [®] 16MG/12,5MG CPR 28	3555721	C09D
COKENZEN [®] 8MG/12,5MG CPR 28	3539320	C09D
COTAREG [®] 160MG/25MG CPR 28	3592320	C09D
COTAREG [®] 80MG/12,5MG CPR 28	3443005	C09D
CYCLOTERIAM [®] CPR 30	3186086	C03A5
ECAZIDE [®] CPR 28	3291280	C09B1
ESIDREX [®] 25MG CPR 20	3037357	C03A3
EURELIX [®] 6MG GELULE 30	3322247	C03A2
FLUDEX [®] LP 1,5MG CPR 30	3382746	C03A3
FLUDEX [®] 2,5MG CPR 30	3144372	C03A3
FLUMACH [®] 50MG CPR 30	3359635	C03A1
FLUMACH [®] 75MG CPR 30	3360288	C03A1
FORTZAAR [®] CPR 28	3518625	C09D
FOZIRETIC [®] 20MG/12,5MG CPR 28	3410359	C09B1
FUROSEMIDE BAYER [®] 40MG CPR 30	3596128	C03A2
FUROSEMIDE BIOGARAN [®] 20MG CPR 30	3256013	C03A2
FUROSEMIDE BIOGARAN [®] 40MG CPR 20	3256036	C03A2
FUROSEMIDE BIOGARAN [®] 40MG CPR 30	3478386	C03A2
FUROSEMIDE [®] EG 20MG CPR 30	3616931	C03A2
FUROSEMIDE [®] EG 40MG CPR 30	3616954	C03A2
FUROSEMIDE [®] G GAM 20MG CPR 30	3464674	C03A2
FUROSEMIDE [®] G GAM 40MG CPR 30	3401113	C03A2
FUROSEMIDE [®] GNR 20MG CPR 30	3616977	C03A2
FUROSEMIDE [®] GNR 40MG CPR 30	3617008	C03A2
FUROSEMIDE [®] IREX 20MG CPR 30	3518275	C03A2

Nom des spécialités	Code CIP	Classe EphMRA
FUROSEMIDE [®] IREX 40MG CPR 30	3517212	C03A2
FUROSEMIDE [®] RATIOPHARM 40MG CPR 30	3524436	C03A2
FUROSEMIDE [®] RPG 20MG CPR 30	3399497	C03A2
FUROSEMIDE [®] RPG 40MG CPR 20	3399505	C03A2
FUROSEMIDE [®] RPG 40MG CPR 30	3401202	C03A2
FUROSEMIDE TEVA [®] 40MG CPR 30	3614524	C03A2
HYGROTON [®] 25MG CPR 30	3368806	C03A3
HYTACAND [®] 16MG/12,5MG CPR 28	3555678	C09D
HYTACAND [®] 8MG/12,5MG CPR 28	3539113	C09D
HYZAAR [®] CPR 28	3385207	C09D
INDAPAMIDE BIOGARAN [®] 2,5MG CPR 30	3298046	C03A3
INDAPAMIDE MERCK [®] 2,5MG CPR 30	3397699	C03A3
ISOBAR [®] CPR 30	3285049	C03A5
KORETIC [®] CPR 28	3364748	C09B1
LASILIX FAIBLE [®] 20MG CPR 30	3215356	C03A2
LASILIX RETARD [®] 60MG GELULE 30	3249237	C03A2
LASILIX SPECIAL [®] 500MG CPR 30	3384538	C03A2
LASILIX [®] 10MG/ML SOL BUV 1/60 ML	3300091	C03A2
LASILIX [®] 40MG CPR 20	3057348	C03A2
LASILIX [®] 40MG CPR 30	3528138	C03A2
LODOZ [®] 10MG/6,25MG CPR 30	3459058	C07B1
LODOZ [®] 2,5MG/6,25MG CPR 30	3458952	C07B1
LODOZ [®] 5MG/6,25MG CPR 30	3459006	C07B1
LOGIRENE [®] CPR 30	3297578	C03A4
LOGROTON [®] 25MG/200MG CPR 30	3264544	C07B1
LUMITENS [®] 20MG CPR 30	3270119	C03A3
MICARDISPLUS [®] 40MG/12,5MG CPR 28	3595413	C09D
MICARDISPLUS [®] 80MG/12,5MG CPR 28	3595436	C09D
MODAMIDE [®] 5MG CPR 30	3150208	C03A1
MODUCREN [®] CPR 30	3220937	C07B1
MODURETIC [®] CPR 30	3149240	C03A5
NATURINE [®] 5MG CPR 24	3070260	C03A3
NISISCO [®] 160MG/25MG CPR 28	3592372	C09D
NISISCO [®] 80MG/12,5MG CPR 28	3454144	C09D
PRACTAZIN [®] CPR 15	3305384	C03A5
PRACTAZIN [®] CPR 30	3293882	C03A5
PRACTAZIN [®] CPR GE 15	3544284	C03A5
PRACTAZIN [®] CPR GE 30	3485481	C03A5
PRACTON [®] 50MG CPR GE 30	3467052	C03A1
PRACTON [®] 75MG CPR GE 30	3431806	C03A1
PRESTOLE [®] GELULE 30	3185135	C03A5
PRETERAX [®] CPR 30	3450703	C09B1
PRINACTIZIDE [®] CPR 30	3524241	C03A5
PRINZIDE [®] CPR 28	3317329	C09B1
PRITORPLUS [®] 40MG/12,5MG CPR 28	3595502	C09D
PRITORPLUS [®] 80MG/12,5MG CPR 28	3595519	C09D
SPIROCTAN MICRONISE [®] 50MG GELULE 20	3245618	C03A1
SPIROCTAN MICRONISE [®] 75MG GELULE 20	3265124	C03A1
SPIROCTAN [®] 50MG GELULE 30	3522383	C03A1
SPIROCTAN [®] 75MG GELULE 30	3522408	C03A1

Nom des spécialités	Code CIP	Classe EphMRA
SPIROCTAZINE [®] CPR 20	3260227	C03A5
SPIROCTAZINE [®] CPR 30	3522377	C03A5
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE ARROW [®] CPR 30	3597872	C03A5
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE BAYER [®] 30	3512568	C03A5
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE BGA [®] CPR 30	3496616	C03A5
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE [®] EG CPR 30	3514768	C03A5
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE [®] GNR CPR 30	3496792	C03A5
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE IREX [®] CPR 30	3570821	C03A5
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE MERCK [®] CPR 30	3409764	C03A5
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE [®] RPG CPR 30	3234649	C03A5
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE [®] RPG CPR 30	3404583	C03A5
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE [®] RTP CPR 30	3548425	C03A5
SPIRONOLACTONE ALTIZIDE [®] TEVA CPR 30	3611649	C03A5
SPIRONOLACTONE ARROW [®] 75MG CPR 30	3605784	C03A1
SPIRONOLACTONE BAYER [®] 50MG CPR 30	3467307	C03A1
SPIRONOLACTONE BAYER [®] 75MG CPR 30	3467336	C03A1
SPIRONOLACTONE BIOGARAN [®] 50MG CPR 30	3496591	C03A1
SPIRONOLACTONE BIOGARAN [®] 75MG CPR 30	3484748	C03A1
SPIRONOLACTONE [®] EG 50MG CPR 30	3506059	C03A1
SPIRONOLACTONE EG 75MG CPR 30	3526843	C03A1
SPIRONOLACTONE [®] G GAM 75MG CPR 30	3481885	C03A1
SPIRONOLACTONE [®] GNR 50MG CAPSULE 20	3248982	C03A1
SPIRONOLACTONE [®] GNR 50MG CAPSULE 30	3248999	C03A1
SPIRONOLACTONE [®] GNR 50MG CPR 30	3567517	C03A1
SPIRONOLACTONE [®] GNR 75MG CPR 30	3496786	C03A1
SPIRONOLACTONE IREX [®] 50MG CPR 30	3570749	C03A1
SPIRONOLACTONE IREX [®] 75MG CPR 30	3570726	C03A1
SPIRONOLACTONE IVAX [®] 50MG CPR 30	3604052	C03A1
SPIRONOLACTONE IVAX [®] 75MG CPR 30	3604046	C03A1
SPIRONOLACTONE MERCK [®] 75MG CPR 30	3496817	C03A1
SPIRONOLACTONE MSD [®] 50MG CPR 30	3409787	C03A1
SPIRONOLACTONE MSD [®] 75MG CPR 30	3409770	C03A1
SPIRONOLACTONE RATIOPHARM [®] 50MG CPR 30	3506065	C03A1
SPIRONOLACTONE RATIOPHARM [®] 75MG CPR 30	3484961	C03A1
SPIRONOLACTONE [®] RPG 50MG CPR 30	3506013	C03A1
SPIRONOLACTONE [®] RPG 75MG CPR 30	3496958	C03A1
SPIRONOLACTONE TEVA [®] 50MG CPR 30	3611626	C03A1
SPIRONOLACTONE TEVA [®] 75MG CPR 30	3611632	C03A1
SPIRONONE [®] 75MG CPR GE 30	3506042	C03A1
SPIROPHAR [®] 50MG CPR 30	3496935	C03A1
SPIROPHAR [®] 75MG CPR 30	3496941	C03A1
TENORETIC [®] CPR 28	3294203	C07B1
TENSIONORME [®] CPR 24	3103746	C02D
TENSTATEN [®] 50MG GELULE 30	3287479	C02A2
TRASITENSINE [®] CPR 30	3235695	C07B1
VISKALDIX [®] CPR 28	3233779	C07B1
WYTENS [®] 10MG/6,25MG CPR 30	3457496	C07B1
WYTENS [®] 2,5MG/6,25MG CPR 30	3457384	C07B1
WYTENS [®] 5MG/6,25MG CPR 30	3457438	C07B1
ZESTORETIC [®] CPR 28	3317335	C09B1

ANNEXE 2

Table des MHTS (Médicaments à Haute Teneur en Sodium)
remboursables durant le 2nd semestre 2003

Nom de spécialités	Code CIP	Nombre prises/boîte	Na/prise (mg)	Na/boîte (mg)
ACETYLCYSTEINE BIOGARAN [®] 200MG CP EFF 30	3448089	30	114,9	3447
ACETYLCYSTEINE [®] GNR 200MG CPR EFF 30	3547704	30	600	18000
ACETYLCYSTEINE MERCK [®] 200MG CPR EFF 30	3459259	30	165	4950
AFEERYL [®] CPR EFF 16	3382551	16	440	7040
AGRAM [®] 500MG CPR EFF 12	3286161	12	186	2232
ASPIRINE UPSA VIT C [®] CPR EFF 20	3007681	20	485	9700
ASPIRINE UPSA [®] 1G CPR EFF 20	3353153	20	460	9200
ASPIRINE UPSA [®] 500MG CPR EFF 20	3351510	20	460	9200
AZANTAC [®] 150MG CPR EFF 30	3320857	30	328	9840
AZANTAC [®] 150MG GRANULES EFF SACHET 30	3357501	30	235	7050
AZANTAC [®] 300MG CPR EFF 14	3424982	14	479	6706
AZANTAC [®] 300MG GRANULES EFF SACHET 14	3424947	14	235	3290
AZANTAC [®] 75MG CPR EFF 14	3434124	14	164	2296
AZANTAC [®] 75MG CPR EFF 28	3434130	28	164	4592
BIODALGIC [®] 50MG CPR EFF GE 30	3506734	30	214	6420
CALCIUM SANDOZ [®] 500MG CPR EFF 20	3016993	20	275	5500
CEPHALGAN [®] PDR ORALE EFF SACHET 10	3374936	10	119	1190
CIMETIDINE MERCK [®] 200MG CPR EFF 60	3485860	60	209	12540
CIMETIDINE [®] RPG 800MG CPR EFF 15	3406323	15	423	6345
CITROCHOLINE [®] AMP. BUV. 20	3023390	20	100	2000
CLARADOL CAFEINE [®] CPR EFF 16	3320797	16	422	6752
CLARADOL [®] 500MG CPR EFF 16	3273649	16	422	6752
CLARAGINE [®] 500MG CPR EFF 20	3217119	20	255	5100
CLARAGINE [®] 500MG CPR EFF 36	3217125	36	255	9180
DOLIPRANE [®] 1G CPR EFF 8	3529422	8	408	3264
DOLIPRANE [®] 500MG CPR EFF 16	3307199	16	408	6528
EFFERALGAN CODEINE [®] CPR EFF 16	3331677	16	380	6080
EFFERALGAN VITAMINE C [®] CPR EFF 20	3268424	20	330	6600
EFFERALGAN [®] 1G CPR EFF 8	3529178	8	567	4536
EFFERALGAN [®] 500MG CPR EFF 16	3257001	16	412,4	6598,4
EXIDOL [®] CPR EFF 16	3430089	16	294	4704
EXOMUC [®] 200MG CPR EFF 30	3441785	30	137	4110
FLEXIROX [®] 20MG PDR EFF SACHET GE 15	3383562	15	246,1	3691,5
FLUIMUCIL [®] 200MG CPR EFF 30	3438642	30	127	3810
HEPARGITOL [®] PDR ORALE SACHET 20	3048384	20	276	5520
INFLACED [®] 20MG PDR EFF SACHET GE 15	3383556	15	246	3690
MOTILIUM [®] 10MG GRANULES EFF SACHET 30	3323614	30	120	3600
MOVICOL [®] PDR ORALE SACHET 20	3400102	20	190	3800
MUCOMYST [®] 200MG CPR EFF 30	3315460	30	332	9960
PARACETAMOL ARROW [®] 500MG CP EFF SEC 16	3574262	16	433	6928
PARACETAMOL BAYER [®] 500MG CPR EFF 16	3549904	16	263	4208
PARACETAMOL BIOGARAN [®] 1G CP EFF SEC 8	3599753	8	331	2648
PARACETAMOL BIOGARAN [®] 500MG CP EFF 16	3613335	16	317	5072

Nom de spécialités	Code CIP	Nombre prises/boîte	Na/prise (mg)	Na/boîte (mg)
PARACETAMOL CODEINE TEVA® 500/30 CP EFF SEC 16	3610242	16	410	6560
PARACETAMOL® RPG 500MG CPR EFF 16	3513556	16	408	6528
PARACETAMOL TEVA® 500MG CP EFF 16	3611514	16	263	4208
PHOSPHORE MEDIFA® 750MG CPR EFF 20	3554029	20	166	3320
PREDALGIC® 50MG CPR EFF 30	3480213	30	214	6420
RANIPLEX® 150MG CPR EFF 30	3322879	30	328	9840
RANIPLEX® 150MG GRANULES EFF SACHET 30	3357671	30	235	7050
RANIPLEX® 300MG CPR EFF 14	3436956	14	479	6706
RANIPLEX® 300MG GRANULES EFF SACHET 14	3436985	14	470	6580
RANIPLEX® 75MG CPR EFF 14	3434383	14	164	2296
RANIPLEX® 75MG CPR EFF 28	3434408	28	164	4592
SPAGULAX® 2,143G PDR ORALE EFF SACHET 20	3406955	20	120	2400
TAGAMET® 200MG CPR EFF 60	3300688	60	477	28620
TAGAMET® 800MG CPR EFF 15	3284529	15	423	6345
TAKADOL® 100MG CPR EFF 30	3553165	30	320	9600
TRAMADOL BAYER® 50MG CPR EFF 30	3501866	30	214	6420
TRAMADOL G GAM® 50MG CPR EFF 30	3519412	30	214	6420
TRAMADOL IREX® 50MG CPR EFF 30	3519381	30	214	6420
TRAMADOL MERCK® 50MG CPR EFF 30	3497627	30	258,3	7749
TRAMADOL TEVA® 50MG CPR EFF 30	3611448	30	214	6420
TRANSIPEG® 2,95G PDR ORALE SACHET 30	3368663	30	145	4350
TRANSIPEG® 5,09G PDR ORALE SACHET 20	3442402	20	290	5800
ZUMALGIC® 100MG CPR EFF 20	3523603	20	340	6800
ZUMALGIC® 50MG CPR EFF 30	3480236	30	214	6420
NUREFLEX® 400MG GRANULES EFF SACHET 20	3442336	20	131	2620
TRASEDAL® 50MG CP EFF 30	3567167	30	175	5250
GAVISCON® SUSP BUV EN FL 250ML	3228502	25	145	3625
GAVISCON® SUSP BUV EN SACHET 10ML 24	3309525	24	145	3480
RANITIDINE ARROW® 150MG CPR EFF 30	3623463	30	402	12060
RANITIDINE BIOGARAN® 150MG CPR EFF 30	3320863	30	328	9840
RANITIDINE BIOGARAN® 300MG CPR EFF 14	3424901	14	479	6706
RANITIDINE G GAM® 150MG CPR EFF 30	3609090	30	120	3600
RANITIDINE G GAM® 300MG CPR EFF 14	3602981	14	240	3360
RANITIDINE IVAX® 150MG CPR EFF 30	3621398	30	120	3600
RANITIDINE IVAX® 300MG CPR EFF 14	3621487	14	240	3360
RANITIDINE MERCK® 300MG CPR EFF 14	3603029	14	240	3360
RANITIDINE MERCK® 75MG CPR EFF 14	3540926	14	128	1792
RANITIDINE MERCK® 75MG CPR EFF 28	3540932	28	128	3584
RANITIDINE RATIOPHARM® 150MG CPR EFF 30	3609078	30	120	3600
RANITIDINE RATIOPHARM® 300MG CPR EFF 14	3602946	14	240	3360
RANITIDINE TEVA® 150MG CPR EFF 30	3602892	30	120	3600
RANITIDINE TEVA® 300MG CPR EFF 14	3602900	14	240	3360
RANITIDINE TEVA® 75MG CPR EFF 14	3602863	14	128	1792
RANITIDINE TEVA® 75MG CPR EFF 28	3602886	28	128	3584
87 spécialités sélectionnées				

GROUPE DE PILOTAGE

Chef de projet	Docteur Jean-Paul DUPAS, médecin conseil	ELSM LILLE
Groupe de travail	Monsieur Pierre BERTHELOOT, statisticien Docteur Bernard BRUNIAUX, médecin conseil Docteur Philippe COUDERT, pharmacien conseil Docteur Valérie LONGUEPEE, médecin conseil	CPAM CALAIS ELSM MAUBEUGE ELSM CALAIS ELSM ARRAS
Assistants	Madame Jocelyne BESNIER Monsieur Vincent DE BLEECKERE Madame Martine SAUVAGE	ELSM LILLE ELSM LILLE ELSM CALAIS

B Apport sodé médicamenteux : référentiel de l'UKMI

What is the sodium content of medicines?

Prepared by UK Medicines Information ([UKMi](https://www.ukmi.nhs.uk)) pharmacists for NHS healthcare professionals
Before using this Q&A, read the disclaimer at <https://www.sps.nhs.uk/articles/about-ukmi-medicines-qas/>
Date prepared: January 2019

Background

Some medicines contain significant amounts of sodium. Sodium content may be especially high in effervescent and soluble preparations [1], and in alginates, other indigestion remedies and some bowel preparations. Sodium can be included in medicines as the active ingredient or part of it (e.g. sodium chloride or diclofenac sodium), as part of an excipient (e.g. sodium bicarbonate) or used in the preparation of the medicine. All sodium salts are soluble and therefore even sodium bound in complex molecules would be expected to dissolve and exert a physiological effect [1].

There is evidence for a direct association between sodium chloride (salt) intake and blood pressure (BP) [2-4]. Lowering dietary salt intake reduces BP in people with hypertension or with normal BP, regardless of gender or ethnic group [5]. A long-term observational study has shown that reducing dietary sodium in adults with prehypertension significantly reduces the incidence of cardiovascular (CV) events (including myocardial infarction, stroke, coronary revascularisation or CV death) by 30% [6]. A nested case-control study showed that patients taking sodium-containing effervescent, dispersible and soluble formulations of medicines had significantly increased odds of adverse CV events (especially stroke) compared with patients taking matched standard formulations of the same drug [7]. Median sodium consumption from sodium-containing drugs was 106.8mmol a day. It has also been reported that switching patients with uncontrolled hypertension from effervescent preparations of paracetamol containing sodium bicarbonate or carbonate to non-effervescent preparations reduces BP [8,9]. A systematic review of studies assessing CV risk with high sodium-containing drugs concluded that the risk of CV events, especially stroke, may be higher with sodium daily intake of 1.5g (65mmol) or higher, maintained over a long time, in patients with hypertension or diabetes [10].

In the UK, daily target average salt intakes are 6g for adults and children aged eleven and over, 5g for those aged seven to ten years, 3g for those aged four to six years and 2g for those aged one to three years [3]. Infants aged seven to twelve months should receive no more than 1g salt daily and infants of six months and under should receive less than 1g daily [3]. 6g of salt corresponds to approximately 2.4g or 100mmol of sodium [11]. The maximum daily dose of some medicines may contain more sodium than this. For example, most soluble paracetamol and co-codamol preparations contain more than 16mmol of sodium per tablet. Therefore, a person taking the maximum dose of eight tablets per day would exceed their recommended daily sodium allowance without accounting for their dietary intake. This may be particularly detrimental in people with conditions associated with sodium retention, such as hypertension, heart failure or renal impairment, or who are on a salt-restricted diet [9,11,12,13].

Since 2001, it is a legal requirement that all excipients in parenteral, eye and topical medicines must appear on the packaging and in the package leaflet [14,15]. For all other medicines, only those excipients known to have a recognised action or effect must be included on the labelling if this information is essential for safe and effective use of the medicine [14,15]. Latest European Commission guidelines specify the information that must be included in the package leaflet [1,16-17]. This requirement applies to all medicines licensed for use in the UK [18].

- **For medicines containing less than 1mmol sodium per dose** – ‘*This medicine contains less than 1mmol sodium (23mg) per <dosage unit><unit volume>, that is to say essentially ‘sodium-free.’* [17].
- **For medicines containing 1mmol sodium or more per dose** – ‘*This medicine contains Xmg sodium (main component of cooking/table salt) in each <dosage unit><unit volume>. This is equivalent to Y% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.’* [17].

- **For medicines containing 17mmol sodium or more in the maximum daily dose** – ‘Talk to your doctor if you need <Z> or more <dosage units> daily for a prolonged period, especially if you have been advised to follow a low salt (sodium) diet.’ This applies only to products for which the labelled posology allows the product to be taken on a daily basis for more than one month or repeated use for more than 2 days every week. 17mmol is approximately 20% of the World Health Organisation adult recommended maximum daily dietary intake of 2g sodium and is considered to represent ‘high’ sodium. However, it is noted that there is no evidence to suggest the level of sodium that is acceptable and it is expected to vary between individuals [17].

This Medicines Q&A provides lists of effervescent, soluble and dispersible, and other preparations that could contain high levels of sodium.

Answer

The tables on the following pages list sodium content of a variety of indigestion preparations, effervescent or soluble analgesics, cold and flu preparations, anti-diarrhoeal preparations, cystitis preparations, laxatives, bowel cleansing solutions and other miscellaneous soluble preparations.

Summary

- ◆ Some medicines contain significant amounts of sodium, including many effervescent or soluble analgesics and several brands of alginates or other indigestion medicines.
- ◆ At maximum daily doses of these preparations, the amount of sodium ingested may exceed the maximum recommended daily amount (approximately 100mmol sodium for adults).
- ◆ Anybody who has a condition associated with sodium retention, such as hypertension, heart failure or renal impairment, or is following a salt-restricted diet, should avoid regular use of effervescent or soluble analgesics, indigestion remedies or other medicines containing high levels of sodium. Suitable alternative antacid preparations are listed as ‘low in sodium’ in the BNF and in the table of indigestion and anti-secretory preparations below. The amount of sodium in non-soluble analgesics is insignificant. Orodispersible preparations do not contain significant amounts of sodium.

Limitations

- ◆ This list is not exhaustive – it specifically does not include parenteral preparations, and it does not include every generic version of a medicine where more than one is available.
- ◆ Formulations may be subject to change, but the information contained in this document is accurate at the time of publication.
- ◆ The doses shown in the tables are for general comparison and do not imply therapeutic equivalence.
- ◆ This Medicines Q&A notes the presence of products in Part XVIII A of the Drug Tariff (‘the blacklist’). Prescriptions for medicines on the blacklist will not be passed for payment. Medicines with similar names may be passed for payment as processing software looks for the specific wording in the blacklist. For example, ‘Codis Soluble Tablets’ and ‘Rennie Tablets’ are ‘blacklisted’ but ‘Codis 500’ dispersible tablets and ‘Rennie Extra Tablets’ are not. ‘Tums Tablets’ are blacklisted but ‘Tums Assorted Fruit Antacid Tablets’ are not.

References

1. European Medicines Agency Committee for Human Medicinal Products. Questions and answers on sodium used as an excipient in medicinal products for human use. Reference EMA/CHMP/338679/2014. October 2017 [cited 28/12/18]. Available at: www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/questions-answers-sodium-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf
2. COMA. Nutritional Aspects of Cardiovascular Disease. Report of the Cardiovascular Review Group, Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. HMSO 1994, London.
3. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Salt and Health. TSO 2003 [cited 28/12/18] Available at: www.gov.uk/government/publications/sacn-salt-and-health-report
4. Zhao D, Qi Y, Zheng Z, et al. Dietary factors associated with hypertension. Nat Rev Cardiol 2011; 8: 456-65.
5. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD004937. DOI: 10.1002/14651858.CD004937.pub2.
6. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). BMJ, doi:10.1136/bmj.39147.604896.55 (published 20 April 2007).
7. George J, Majeed W, Mackenzie IS, et al. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study. BMJ 2013; 347: f6954.
8. Ubeda A, Llopico J and Sanchez MT. Blood pressure reduction in hypertensive patients after withdrawal of effervescent medication. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2009; 18: 417-9.
9. Douglas L, Akil M. Sodium in soluble paracetamol may be linked to raised blood pressure. BMJ 2006; 332: 1133.
10. Perrin G, Korb-Savoldelli V, Karras A et al. Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs: A systematic review. PLoS ONE 2017; 12(7): e0180634.
11. Buckingham R (ed). Martindale. The Complete Drug Reference [online]. London: Pharmaceutical Press. Updated 7/11/18 [cited 28/12/19]. Available at: www.medicinescomplete.com
12. Geddes CC, Houston M, Pediani L et al. Excess interdialytic sodium intake is not always dietary. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 223-4.
13. Mun Woo Y, Crail S, Curry G et al. Life threatening complication after ingestion of sodium phosphate bowel preparation. BMJ 2006; 333: 589-90.
14. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and the Council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities 2001; L311: 67-128 [cited 28/12/18]. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32001L0083>
15. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities 2004; L136: 34-57 [cited 28/12/18]. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:EN:PDF>
16. European Commission. Volume 2C Guidelines. Medicinal products for human use: safety, environment and information. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. Reference SANTE-2017-11668. March 2018 [cited 28/12/18]. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines_excipients_march2018_en.pdf
17. European Commission. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668). Reference EMA/CHMP/302620/2017 corr.1. October 2017 [cited 28/12/18]. Available at: www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf
18. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Medicines, medical devices and blood regulation and safety – guidance. Medicines: packaging, labelling and patient information leaflets. Updated 20/04/2016 [cited 28/12/18]. Available at: www.gov.uk/guidance/medicines-packaging-labelling-and-patient-information-leaflets

Bibliography

The following sources were used to assemble the tables of sodium content:

- ◆ Baxter K (dir). British National Formulary [online] & BNF 76 September 2018 to March 2019. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press [cited November 2018 to January 2019]. Available at: www.medicinescomplete.com
- ◆ Chemist & Druggist. C+D Guide to OTC Medicines + Diagnostics. Autumn + winter 2018.
- ◆ Datapharm Communications Ltd. eMC Dictionary of Medicines and Devices Browser [online] [cited November 2018 to January 2019]. Available at: <http://dmd.medicines.org.uk>
- ◆ Haymarket Media Group Limited. MIMS [online] [cited November 2018 to January 2019]. Available at: www.mims.co.uk
- ◆ Manufacturers' Summaries of Product Characteristics and Patient Information Leaflets [online] [cited November 2018 to January 2019]. Available via the electronic Medicines Compendium at: www.medicines.org.uk
- ◆ Manufacturers' Summaries of Product Characteristics and Patient Information Leaflets [online] [cited November 2018 to January 2019]. Available from the MHRA at: www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency
- ◆ NHS Business Services Authority. December 2018 Drug Tariff [online] [cited 28/12/18]. Available at: www.nhsbsa.nhs.uk/pharmacies-gp-practices-and-appliance-contractors/drug-tariff/back-copies-drug-tariff
- ◆ NHS England. Conditions for which over the counter items should not routinely be prescribed in primary care: Guidance for CCGs. March 2018 [cited 21/1/19]. Available at: www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/03/otc-guidance-for-ccgs.pdf
- ◆ PAGB. OTC Directory 17/18.

Indigestion and anti-secretory preparations

NHS England [advises](#) CCGs that a prescription for treatment of indigestion and heartburn will not routinely be offered in primary care as the condition is appropriate for self-care.

Name of preparation and form	Company or companies (MAH [§])	Will be reimbursed [#] on NHS prescription	Approximate sodium content	
			Per dose unit**	Per maximum daily dose**
Acidex oral suspension	Pinewood	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Acidex Compound Alginate oral suspension Heartburn and Indigestion liquid (aniseed)		✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Acidex Advance Aniseed or Peppermint Flavour oral suspension		✓	5.1mmol (117mg) in 10ml	20mmol
Actonorm oral suspension	Wallace	✗	Low sodium*	Not significant
Almus Pepti-Calm suspension Bismuth Subsalicylate 525.6mg/30ml	Boots	✓	2.7mmol (63mg) in 30mL	22mmol
Alu-Cap capsules	Mylan	✓	No sodium	None
Antacid Plus tablets	Boots	✓	No sodium	None
Asda Effervescent Health Salts	Asda (Wrafton)	✓	8.1mmol (185mg) in 3g powder (one level teaspoonful)	Variable
Asda Headache and Upset Stomach Relief effervescent powder		✓	12.5mmol (288mg) per sachet	50mmol
Asda Heartburn and Indigestion liquid	Asda (Pinewood)	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Bicarbonate of Soda oral powder	Boots (Bell, Sons & Co)	✓	59.6mmol (1,370mg) in 5g powder (one level 5mL spoon)	358mmol
Bisodol Extra Strong Mint tablets	Teva (Forest)	✓	Low sodium*	Not significant
Bisodol Indigestion Relief tablets			Low sodium*	Not significant
Boots Effervescent Health Salts	Boots (Wrafton)	✓	8.1mmol (185mg) in 3g powder (one level teaspoonful)	Variable
Boots Gripe Mixture 1 Month Plus liquid	Boots	✓	0.7mmol (15mg) in 5mL	8mmol
Boots Headache and Upset Stomach Relief effervescent powder	Boots (Wrafton)	✓	12.5mmol (288mg) per sachet	50mmol
Boots Heartburn Relief Aniseed or Peppermint Flavour oral suspension	Boots (Pinewood)	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Boots Indigestion Relief Fruit tablets	Boots (Wrafton)	✓	Low sodium*	Not significant
Boots Indigestion Relief Peppermint tablets		✓	Low sodium*	Not significant
Boots Pepti-Calm oral suspension	Boots	✓	2.7mmol (63mg) in 30mL	22mmol
Boots Recovery effervescent powder	Boots (Wrafton)	✓	12.5mmol (288mg) per sachet	50mmol
Boots Sodium Bicarbonate BP	Boots (Bell, Sons & Co)	✓	59.6mmol (1,370mg) in 5g powder (one level 5mL spoon)	358mmol
Boots Wind Relief tablets	Boots	✓	No sodium	None
Children's Gripe Mixture	Boots	✓	0.7mmol (15mg) in 5mL	8mmol
Children's 1 Month Plus Gripe Mixture		✓	0.7mmol (15mg) in 5mL	8mmol
Co-operative Peppermint Flavoured Indigestion Relief 500mg tablets	Co-op (Wrafton)	✓	Low sodium*	Not significant
Double Action Indigestion tablets	Boots	✓	No sodium	None
Eno powder	GSK Consumer Healthcare	✓	36.9mmol (850mg) per sachet or 5mL dose	222mmol
Essential Waitrose Heartburn and Indigestion oral suspension	Waitrose (Pinewood)	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Fruit Flavoured Antacid tablets	Wrafton	✓	Low sodium*	Not significant
Fruit Flavoured Indigestion tablets		✓	Low sodium*	Not significant
Galpharm Heartburn and Indigestion Relief oral suspension	Galpharm (Pinewood)	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol

[#]As confirmed by absence from, or presence in, Part XVIII of the December 2018 Drug Tariff – see [limitations](#).

*Low sodium denotes preparations that contain <1mmol of sodium per usual adult dose, essentially 'sodium-free'.

**The doses shown are for general comparison and do not imply therapeutic equivalence.

[§]MAH Marketing Authorisation Holder (stated if different from company marketing the product).

Name of preparation and form	Company or companies (MAH [§])	Will be reimbursed [#] on NHS prescription	Approximate sodium content	
			Per dose unit**	Per maximum daily dose**
Gastricalm tablets	Boots	✓	No sodium	None
Gaviscon Advance (aniseed or peppermint) oral suspension	Reckitt Benckiser	✓	2.3mmol (53mg) in 5mL	18mmol
Gaviscon Advance Mint Chewable tablets		✓	4.5mmol (103mg) in a two-tablet dose	18mmol
Gaviscon Double Action Aniseed or Mint liquid sachets		✓	5.5mmol (127mg) in 10mL	44mmol
Gaviscon Double Action Aniseed or Mint oral suspension		✓	5.5mmol (127mg) in 10mL	44mmol
Gaviscon Double Action Mint Flavour chewable tablets		✓	2.4mmol (55mg) per tablet	38mmol
Gaviscon Infant oral powder		✓	0.9mmol (21mg) per dose	11mmol
Gaviscon Original Aniseed Relief		✓	6.2mmol (141mg) per 10mL	50mmol
Gaviscon Peppermint or Strawberry Flavour tablets		✓	2.7mmol (62mg) per tablet	42mmol
Gaviscon Peppermint Liquid Relief suspension		✓	6.2mmol (141mg) per 10mL	50mmol
Gripe Mixture liquid	Boots	✓	0.7mmol (15mg) in 5mL	8mmol
Headache and Upset Stomach Relief powder	Wrafton	✓	12.5mmol (288mg) per sachet	50mmol
Healthpoint Heartburn and Indigestion Aniseed or Peppermint oral suspension	Pinewood	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Heartburn and Indigestion Peppermint Flavour oral suspension	Teva (Pinewood)	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Heartburn and Indigestion Relief oral suspension (aniseed)	Teva (Pinewood)	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Indigestion Relief tablets	Boots, Wrafton	✓	Low sodium*	Not significant
Infant Sugar Free Gripe Mixture		✓	0.7mmol (15mg) in 5mL	8mmol
Kolanticon gel oral suspension	Peckforton	✓	Low sodium*	Not significant
LloydsPharmacy Heartburn and Indigestion Aniseed or Peppermint Flavoured liquid	LloydsPharmacy (Pinewood)	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Losec MUPS 10mg, 20mg or 40mg dispersible tablets	AstraZeneca	✓	Low sodium*	Not significant
Maalox oral suspension	Sanofi	✓	Low sodium*	Not significant
Maalox Plus oral suspension		✓	Low sodium*	Not significant
Maalox Plus tablets		x	Low sodium*	Not significant
Magnesium hydroxide mixture	Thornton & Ross	✓	Low sodium*	Not significant
Magnesium trisilicate mixture	Thornton & Ross (LCM)	✓	6.4mmol (147mg) in 10mL	38mmol
Mezzopram 10mg, 20mg or 40mg dispersible tablets	Sandoz	✓	No sodium	None
Morrisons Health Salts	Morrisons (Wrafton)	✓	8.1mmol (185mg) in 3g powder (one level teaspoonful)	Variable
Morrisons Heartburn and Indigestion oral suspension	Morrisons (Pinewood)	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Mucogel suspension	Chemidex	✓	Low sodium*	Not significant
Numark Heartburn and Indigestion oral suspension	Numark (Pinewood)	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Numark Peppermint Antacid 500mg tablets	Numark (Wrafton)	✓	Low sodium*	Not significant
Numark Sodium bicarbonate BP oral powder	Numark (Bell Sons & Co)	✓	59.6mmol (1,370mg) in 5g (one level 5mL spoon)	358mmol

[#]As confirmed by absence from, or presence in, Part XVIII A of the December 2018 Drug Tariff – see [limitations](#).
^{*}Low sodium denotes preparations that contain <1mmol of sodium per usual adult dose, essentially 'sodium-free'.
^{**}The doses shown are for general comparison and do not imply therapeutic equivalence.
[§]MAH Marketing Authorisation Holder (stated if different from company marketing the product).

Name of preparation and form	Company or companies (MAH [§])	Will be reimbursed [#] on NHS prescription	Approximate sodium content	
			Per dose unit ^{**}	Per maximum daily dose ^{**}
Optipharma Peppermint Antacid 500mg tablets	Optipharma (Wrafton)	✓	Low sodium*	Not significant
Original Andrews Salts effervescent powder	GSK Consumer Healthcare	✓	13.9mmol (319mg) in 5mL	56mmol
Paramed Peppermint Antacid tablets	Wrafton	✓	Low sodium*	Not significant
Paramed Indigestion Relief tablets		✓	Low sodium*	Not significant
Peppermint Antacid tablets		✓	Low sodium*	Not significant
Peptac Aniseed or Peppermint Flavour Liquid	Teva (Pinewood)	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Pepto-Bismol chewable tablets	Procter & Gamble	✓	Low sodium*	Not significant
Pepto-Bismol 17.5mg/mL oral suspension		✓	Low sodium*	Not significant
Phillip's Milk of Magnesia oral suspension	Omega	✓	Low sodium*	Not significant
Pinewood Heartburn Relief 800mg/10mL (aniseed or peppermint) oral suspension	Pinewood	✓	7.5mmol (173mg) in 10mL	30mmol
Ranitidine 150mg effervescent tablets	Teva, Actavis, Ratiopharm, Sovereign, Waymade	✓	5.2mmol (120mg) per tablet	208mmol (max dose 6g)
Ranitidine 300mg effervescent tablets		✓	10.4mmol (240mg) per tablet	208mmol (max dose 6g)
Ranitidine 150mg/10mL oral solution	Advanz (Focus)	✓	0.8mmol (19mg) in 10mL	32mmol (max dose 6g)
Ranitidine 150mg/10mL oral solution	Rosemont	✓	1mmol (22mg) in 10mL	40mmol (max dose 6g)
Rennie Deflatine tablets	Bayer	✓	No sodium	None
Rennie Ice tablets		✓	No sodium	None
Rennie Orange Flavour tablets		✓	Low sodium*	Not significant
Rennie Peppermint tablets		✓	Low sodium*	Not significant
Rennie Spearmint tablets		✓	Low sodium*	Not significant
Rennie Sugar Free tablets		✓	Low sodium*	Not significant
Rennie Extra tablets		✓	1.2mmol (28mg) per two tablet dose	7mmol
Rennie Liquid Heartburn Relief oral suspension	Bayer (Pinewood)	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Sainsbury's Effervescent Health Salts	Sainsbury's (Wrafton)	✓	8.1mmol (185mg) in 3g powder (one level teaspoonful)	Variable
Sainsbury's Heartburn and Indigestion oral suspension	Sainsbury's (Pinewood)	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Sainsbury's Peppermint Antacid 500mg tablets	Sainsbury's (Wrafton)	✓	Low sodium*	Not significant
Setlers Antacid chewable peppermint or spearmint tablets	Thornton & Ross	✓	No sodium	None
Sodium Bicarbonate BP oral powder	Thornton & Ross (LCM)	✓	59.6mmol (1,370mg) in 5g powder (one level 5mL spoon)	238mmol
Superdrug Acid Indigestion and Heartburn Relief liquid	Superdrug (Pinewood)	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Superdrug Effervescent Health Salts	Superdrug (Wrafton)	✓	8.1mmol (185mg) in 3g powder (one level teaspoonful)	Variable
Superdrug Fruit Flavoured Indigestion Relief tablets		✓	Low sodium*	Not significant
Superdrug Headache and Upset Stomach Relief		✓	12.5mmol (288mg) per sachet	50mmol
Superdrug Original Indigestion Relief tablets		✓	Low sodium*	Not significant

[#]As confirmed by absence from, or presence in, Part XVIII A of the December 2018 Drug Tariff – see [limitations](#).

*Low sodium denotes preparations that contain <1mmol of sodium per usual adult dose, essentially 'sodium-free'.

**The doses shown are for general comparison and do not imply therapeutic equivalence.

[§]MAH Marketing Authorisation Holder (stated if different from company marketing the product).

Name of preparation and form	Company or companies (MAH [§])	Will be reimbursed [#] on NHS prescription	Approximate sodium content	
			Per dose unit ^{**}	Per maximum daily dose ^{**}
Tesco Heartburn & Indigestion Relief liquid	Tesco (Pinewood)	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Tesco Peppermint Flavoured Indigestion tablets	Tesco (Wrafton)	✓	Low sodium*	Not significant
Tesco Recovery effervescent powder		✓	12.5mmol (288mg) per sachet	50mmol
Tums Assorted Fruit Antacid tablets	GSK Consumer Healthcare (Wrafton)	✓	Low sodium*	Not significant
Wilkinson Heartburn and Indigestion liquid	Wilkinson (Pinewood)	✓	6mmol (138mg) in 10mL	48mmol
Wilko Effervescent Health Salts	Wilkinson (Wrafton)	✓	8.1mmol (185mg) in 3g powder (one level teaspoonful)	Variable
Wilko Fruit Flavoured Antacid 500mg tablets		✓	Low sodium*	Not significant
Wind-Eze chewable tablets	Teva (Forest)	✓	No sodium	Not significant
Wind-Eze Gel Caps		✓	No sodium	Not significant
WindSetlers capsules	Thornton & Ross	✓	Low sodium*	Not significant
Woodwards Gripe Water	Reckitt Benckiser	✓	1.4mmol (32mg) in 10mL	8mmol
Zoton Fastab 15mg and 30mg orodispersible tablets	Pfizer	✓	No sodium	None

[#]As confirmed by absence from, or presence in, Part XVIII A of the December 2018 Drug Tariff – see [limitations](#).
^{*}Low sodium denotes preparations that contain <1mmol of sodium per usual adult dose, essentially 'sodium-free'.
^{**}The doses shown are for general comparison and do not imply therapeutic equivalence.
[§]MAH Marketing Authorisation Holder (stated if different from company marketing the product).

Effervescent/soluble analgesics

NHS England [advises](#) CCGs that a prescription for treatment of conditions associated with pain, discomfort and mild fever will not routinely be offered in primary care as the condition is appropriate for selfcare.

Name of preparation and form	Company or companies (MAH [§])	Will be reimbursed [#] on NHS prescription	Approximate sodium content	
			Per dose ^{**}	Per maximum daily dose ^{**}
Alka-Seltzer Original effervescent tablets	Bayer	✓	20.7mmol (477mg) per tablet	166mmol
Alka-Seltzer XS effervescent tablets		✓	20.5mmol (472mg) per tablet	164mmol
Altridexamol 1,000mg effervescent tablets	Alpex	✓	19mmol (438mg) per tablet	76mmol
Anadin Extra Soluble tablets	Pfizer Consumer Healthcare	✓	Low sodium*	Not significant
Asda Headache and Upset Stomach Relief	Asda (Wrafton)	✓	12.5mmol (288mg) per sachet	50mmol
Aspro Clear effervescent tablets	Bayer	✓	7.8mmol (180mg) per tablet	102mmol
Aspirin 75mg dispersible tablets	Various	✓	Low sodium*	Not significant
Aspirin 300mg dispersible/soluble tablets	Actavis (Aspar), Boots (Aspar)	✓	Low sodium*	Not significant
Beechams Powders	GSK Consumer Healthcare (Beecham)	✗	Low sodium*	Not significant
Boots Headache and Upset Stomach Relief effervescent powder	Boots (Wrafton)	✓	12.5mmol (288mg) per sachet	50mmol

[#]As confirmed by absence from, or presence in, Part XVIII A of the December 2018 Drug Tariff – see [limitations](#).
^{*}Low sodium denotes preparations that contain <1mmol of sodium per usual adult dose, essentially 'sodium-free'.
^{**}The doses shown are for general comparison and do not imply therapeutic equivalence.
[§]MAH Marketing Authorisation Holder (stated if different from company marketing the product).

Name of preparation and form	Company or companies (MAH [§])	Will be reimbursed [#] on NHS prescription	Approximate sodium content	
			Per dose**	Per maximum daily dose**
Boots Paracetamol and Codeine Extra effervescent tablets	Boots (Sanofi)	✓	15.7mmol (362mg) per tablet	126mmol
Boots Paracetamol Extra Soluble tablets	Boots (Fannin)	✓	17.8mmol (409mg) per tablet	142mmol
Boots Recovery effervescent powder	Boots (Wrafton)	✓	12.5mmol (288mg) per sachet	50mmol
Brufen 600mg granules	AbbVie (Mylan)	✓	8.6mmol (197mg) per sachet	34mmol
Calpol Six Plus Fast Melts orodispersible tablets	McNeil	✓	No sodium	None
Co-codamol 8/500 dispersible, effervescent or soluble tablets	Boots (Zentiva), Zentiva	✓	16.9mmol (388mg) per tablet	135mmol
	Accord		18.7mmol (430mg) per tablet	150mmol
	Fannin, Kent (Fannin)		19mmol (438mg) per tablet	152mmol
Co-codamol 30/500 dispersible, effervescent or soluble tablets	Zentiva	✓	16.9mmol (388mg) per tablet	135mmol
	Manx, Medley		17.8mmol (410mg) per tablet	143mmol
	Mercury		18mmol (413mg) per tablet	144mmol
	Cipla, Fannin, Kent (Fannin)		19mmol (438mg) per tablet	152mmol
Co-codaprin 8/400 dispersible tablets	Accord (Actavis)	✓	Low sodium*	Not significant
Codipar effervescent tablets	Advanz (Mercury)	✓	16.5mmol (379mg) per tablet	132mmol
Codis 500 dispersible tablets	Reckitt Benckiser	✓	Low sodium*	Not significant
Disprin dispersible tablets		✓	Low sodium*	Not significant
Disprin Direct orodispersible tablets		✓	No sodium	None
Effentora 100microgram buccal tablets	Teva	✓	0.43mmol (10mg) per tablet	Variable
Effentora 200microgram, 400microgram, 600microgram or 800microgram buccal tablets		✓	0.87mmol (20mg) per tablet	Variable
Feldene Melt 20mg fast dissolving tablets	Pfizer	✓	No sodium	None
Headache and Upset Stomach Relief effervescent powder	Wrafton	✓	12.5mmol (288mg) per sachet	50mmol
Imigran Radis 50mg or 100mg dispersible tablets	GSK	✓	Low sodium*	Not significant
Maxalt Melt 10mg oral lyophilisates	MSD	✓	No sodium	None
MigraMax powder	Zentiva	✓	No sodium	None
Nurofen Meltlets Lemon orodispersible tablets	Reckitt Benckiser	✓	Low sodium*	Not significant
Panadol Actifast caplets	GSK Consumer Healthcare	✓	7.5mmol (173mg) per caplet	60mmol
Panadol Actifast soluble tablets		✓	18.6mmol (427mg) per tablet	149mmol
Panadol Soluble 500mg tablets		✗	18.6mmol (427mg) per tablet	149mmol
Panadol Extra soluble tablets		✗	18.6mmol (427mg) per tablet	149mmol
Paracetamol 500mg effervescent tablets	Accord	✓	18.2mmol (419mg) per tablet	146mmol
	Boots (Fannin), Fannin		19mmol (438mg) per tablet	152mmol
Paracetamol 500mg soluble tablets	Zentiva	✓	16.9mmol (388mg) per tablet	135mmol
	Milpharm, Activase	✓	17mmol (392mg) per tablet	136mmol
Paracetamol 1,000mg effervescent tablets	Apollo	✓	14.4mmol (330mg) per tablet	57mmol
Paracetamol 1,000mg soluble tablets	Accord	✓	20mmol (451mg) per tablet	60mmol
Paracetamol Seltzer 500mg effervescent tablets	Zentiva	✓	16.9mmol (388mg) per tablet	135mmol

[#]As confirmed by absence from, or presence in, Part XVIII A of the December 2018 Drug Tariff – see [limitations](#).

*Low sodium denotes preparations that contain <1mmol of sodium per usual adult dose, essentially 'sodium-free'.

**The doses shown are for general comparison and do not imply therapeutic equivalence.

[§]MAH Marketing Authorisation Holder (stated if different from company marketing the product).

Name of preparation and form	Company or companies (MAH [§])	Will be reimbursed [#] on NHS prescription	Approximate sodium content	
			Per dose ^{**}	Per maximum daily dose ^{**}
Paracetamol 500mg and caffeine 65mg effervescent tablets	Boots (Fannin), Fannin	✓	17.8mmol (409mg) per tablet	142mmol
Paracodol soluble tablets	Bayer	✓	16.7mmol (383mg) per tablet	134mmol
Paramax 500mg/5mg effervescent powder	Sanofi, Zentiva (Winthrop)	✓	16.9mmol (388mg) per sachet	101mmol
Parasolve Extra 500mg/65mg effervescent tablets	Fannin	✓	17.8mmol (409mg) per tablet	142mmol
Parasolve 500mg effervescent tablets		✓	19mmol (438mg) per tablet	152mmol
Solpadeine Headache soluble tablets	Omega	✓	18.6mmol (427mg) per tablet	149mmol
Solpadeine Max soluble tablets		✓	18.6mmol (427mg) per tablet	149mmol
Solpadeine Plus soluble tablets		✓	18.6mmol (427mg) per tablet	149mmol
Solpadol effervescent tablets	Sanofi	✓	16.9mmol (388mg) per tablet	135mmol
SolpaPain 500mg/65mg effervescent tablets	Omega	✓	18.6mmol (427mg) per tablet	149mmol
Superdrug Headache and Upset Stomach Relief	Superdrug (Wrafton)	✓	12.5mmol (288mg) per sachet	50mmol
Superdrug Paracetamol Stomach Seltzer 500mg effervescent tablets	Superdrug (Zentiva)	✓	16.9mmol (388mg) per tablet	135mmol
Tesco Recovery effervescent powder	Tesco (Wrafton)	✓	12.5mmol (288mg) per sachet	50mmol
Tramacet effervescent tablets	Grünenthal	✓	7.8mmol (179mg) per tablet	62mmol
Tylox effervescent tablets	UCB Pharma	✓	14.2mmol (327mg) per tablet	114mmol
Ultramol soluble tablets	Sanofi	✓	15.7mmol (362mg) per tablet	126mmol
Zamadol Melt 50mg orodispersible tablets	Mylan	✓	No sodium	None
Zolmitriptan 2.5mg/5mg orodispersible tablets	Mylan	✓	No sodium	None
	Accord, Accord (Arrow), Zentiva (Winthrop)		Low sodium*	Not significant
Zomig Rapimelt 2.5mg and 5mg orodispersible tablets	AstraZeneca	✓	Low sodium*	Not significant
Zydol 50mg soluble tablets	Grünenthal	✓	Low sodium*	Not significant

[#]As confirmed by absence from, or presence in, Part XVIII A of the December 2018 Drug Tariff – see [limitations](#).
^{*}Low sodium denotes preparations that contain <1mmol of sodium per usual adult dose, essentially 'sodium-free'.
^{**}The doses shown are for general comparison and do not imply therapeutic equivalence.
[§]MAH Marketing Authorisation Holder (stated if different from company marketing the product).

Cold and flu effervescent/soluble preparations

NHS England [advises](#) CCGs that a prescription for treatment of coughs, colds and nasal congestion should not routinely be offered in primary care as the condition is self-limiting and will clear up on its own without the need for treatment.

Name of preparation and form	Company or companies (MAH [§])	Approximate sodium content	
		Per dose unit**	Per maximum daily dose**
Abdine Cold Relief powder	Bell Sons & Co	6.1mmol (140mg) per sachet	24mmol
Abdine Hot Lemon Cold Relief powder		6.1mmol (140mg) per sachet	24mmol
Asda Flu-Max All-In-One Chesty Cough & Cold powder	Asda (Perrigo)	5mmol (117mg) per sachet	20mmol
Asda Max Strength Cold and Flu Relief Blackcurrant sachets	Asda (Wrafton)	5.1mmol (118mg) per sachet	20mmol
Asda Max Strength Cold and Flu Relief Lemon sachets		5.1mmol (118mg) per sachet	20mmol
Beechams Breathe Clear Hot Honey & Lemon Menthol Flavour powder	GSK Consumer Healthcare	5.2mmol (120mg) per sachet	31mmol
Beechams Cold & Flu Hot Blackcurrant powder		7.4mmol (170mg) per sachet	44mmol
Beechams Cold & Flu Hot Lemon powder		5.2mmol (120mg) per sachet	31mmol
Beechams Cold & Flu Hot Lemon and Honey powder		5.2mmol (120mg) per sachet	31mmol
Beechams Cold Relief Orange Flavour effervescent tablets		18.6mmol (427mg) per tablet	149mmol
Beechams Flu-Plus Hot Berry Fruits powder		5.2mmol (120mg) per sachet	21mmol
Beechams Flu-Plus Hot Lemon powder		5.2mmol (120mg) per sachet	21mmol
Beechams Max Strength All in One Hot Lemon Menthol powder	GSK Consumer Healthcare (Wrafton)	5mmol (117mg) per sachet	20mmol
Beechams Powders	GSK Consumer Healthcare	Low sodium*	Not significant
Boots Cold & Flu Relief Echinacea effervescent tablets	Boots (SwissCaps)	17mmol (392mg) per tablet	34mmol
Boots Max Strength Cold & Flu Relief Blackcurrant Flavour powder	Boots (Wrafton)	5.1mmol (118mg) per sachet	20mmol
Boots Max Strength Cold & Flu Relief Lemon Flavour powder		5.1mmol (118mg) per sachet	20mmol
Boots Ultra Cold & Flu Relief All In One powder	Boots (Wrafton/Perrigo)	5mmol (117mg) per sachet	20mmol
Co-operative Max Strength Cold & Flu Relief powder	Co-op (Wrafton)	5.1mmol (118mg) per sachet	20mmol
EchinaCold echinacea cold and flu relief effervescent tablets	Schwabe (SwissCaps)	17mmol (392mg) per tablet	34mmol
Echinaflu effervescent tablets	SwissCaps	17mmol (392mg) per tablet	34mmol
Galpharm Flu-Max 4-In-One Relief powder	Galpharm (Wrafton, Perrigo)	5mmol (117mg) per sachet	20mmol
Galpharm Flu-Max All-In-One Chesty Cough & Cold powder	Galpharm (Perrigo)	5mmol (117mg) per sachet	20mmol
Galpharm Max Strength Cold & Flu Blackcurrant Flavour powder	Galpharm (Wrafton)	5.1mmol (118mg) per sachet	20mmol
Galpharm Max Strength Cold & Flu Lemon Flavour powder		5.1mmol (118mg) per sachet	20mmol
Health Essentials Max Strength Cold and Flu Relief Blackcurrant Flavour powder	Health Essentials (Wrafton)	5.1mmol (118mg) per sachet	20mmol
Health Essentials Max Strength Cold and Flu Relief Lemon Flavour powder		5.1mmol (118mg) per sachet	20mmol
Holland & Barrett Echinacea Cold & Flu Relief effervescent tablets	Holland & Barrett (SwissCaps)	17mmol (392mg) per tablet	34mmol
Lemsip Cold & Flu Blackcurrant powder	Reckitt Benckiser	5.2mmol (121mg) per sachet	21mmol
Lemsip Cold & Flu Lemon powder		5.2mmol (121mg) per sachet	21mmol

*Low sodium denotes preparations that contain <1mmol of sodium per usual adult dose, essentially 'sodium-free'.

**The doses shown are for general comparison and do not imply therapeutic equivalence.

§MAH Marketing Authorisation Holder (stated if different from company marketing the product).

C Questionnaire d'évaluation de la consommation des comprimés effervescents

RECHERCHE D'UNE EXPOSITION AUX MEDICAMENTS RICHES EN SODIUM – projet IATROSEL

Madame, Monsieur,

L'excès de sel est suspecté d'avoir des effets indésirables sur la santé car il augmente notamment le risque d'**hypertension**. Il est recommandé d'éviter de consommer de grosses quantités de sel, en limitant les aliments très salés, comme par exemple le fromage, la charcuterie et le pain.

A côté de ce que nous mangeons, il existe d'autres sources d'apport en sel moins bien connues : **c'est le cas des médicaments**. En effet, certains médicaments, notamment les **comprimés effervescents**, peuvent contenir des quantités de sel trop élevées.

Dans le cadre d'une étude pour **améliorer la qualité de prise en charge médicamenteuse**, nous aimerions évaluer votre exposition aux médicaments riches en sodium, et plus particulièrement aux médicaments effervescents.



Votre participation est volontaire et votre éventuel refus n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge et la relation avec le médecin. Nous vous rappelons à cette occasion les droits attachés à la loi Informatique et Liberté (loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) : droit d'accès, de rectification et de retrait. Vous pourrez exercer ces droits auprès du Dr Bruno PANNIER (responsable projet de recherche, Centre d'Investigations Préventives et Cliniques, 6 rue La Pérouse, 75016 Paris, 01.53.67.35.19, pannier@ipc.asso.fr).

Le temps nécessaire pour remplir ce questionnaire est de 5 à 10 min.

Si vous le désirez, une fiche d'information pourra vous être remise en fin d'entretien afin de vous aider à limiter les excès de sel via votre alimentation.

Formulaire de recueil de consentement :

"En acceptant de participer à l'étude, j'ai bien noté que les données seront traitées de manière confidentielle et que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) peut s'exercer à tout moment auprès du responsable de la recherche cité ci-dessus. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès du responsable de la recherche lui-même"

Signature du participant :

Date :

|_|_|_|_|_|_|_|_| **Numéro de dossier**

1 – QUELQUES INFORMATIONS SUR VOUS ET VOTRE CONSOMMATION DE SEL

1) Parmi les maladies suivantes, cochez celle(s) dont vous souffrez :

(plusieurs réponses possibles)

- ☐ Hypertension artérielle
- ☐ Insuffisance cardiaque
- ☐ Diabète de type 2/gras/tardif/non insulino-dépendant. Depuis l'âge de : _____
- ☐ Insuffisance rénale
- ☐ Insuffisance rénale nécessitant des séances de dialyse
- ☐ Calculs rénaux
- ☐ Problème de foie qui s'accompagne de cirrhose ou d'ascite
- ☐ Ostéoporose
- ☐ Cancer de l'estomac
- ☐ Ma maladie n'est pas dans cette liste. Précisez : _____
- ☐ Je ne souffre d'aucune maladie

2) Dans une journée habituelle, votre consommation totale (ensemble des repas de la journée) pour le pain et/ou biscotte et/ou viennoiserie est de :

- ☐ 0 à 3 morceaux/parts par jour (moins de 160 g)
- ☐ 4 ou 5 morceaux/parts par jour (160 à 200 g)
- ☐ 6 morceaux/parts ou plus par jour (240 g ou plus)

3) Dans une semaine habituelle, vous consommez du fromage (à l'exclusion du fromage blanc) au cours de 7 repas ou plus par semaine :

- ☐ OUI ☐ NON

4) Dans une semaine habituelle, vous consommez de la charcuterie (à l'exclusion du jambon blanc) au cours de 2 repas ou plus :

- ☐ OUI ☐ NON

5) Dans une semaine habituelle, vous consommez 2 fois ou plus, un des plats suivants : pizza, quiche, burger, crevettes, poisson fumé, olives, graines salées, chips, plats cuisinés par un traiteur :

- ☐ OUI ☐ NON

6) Pour la préparation de certains plats vous utilisez des bouillons cubes ou réhausseurs de goût en poudre :

- ☐ OUI ☐ NON

2 – VOTRE TRAITEMENT HABITUEL

Pour de multiples raisons, votre médecin a pu être amené à vous prescrire un ou plusieurs médicaments sur une période de temps courte, importante (plusieurs mois de suite), voire à vie (médicament contre le diabète, l'hypertension etc.).

7) **Votre médecin vous prescrit-il des médicaments pour une maladie de longue durée ?**

☐ OUI ☐ NON (si NON, passez à la question 11)

8) **Si OUI, votre traitement comporte-t-il un ou plusieurs médicaments effervescents ?**

☐ OUI ☐ NON (si NON, passez à la question 11)

Ex : EFFERALGAN®, ASPIRINE, DAFALGAN CODEINE®

9) **Si OUI, à combien de comprimés effervescents prescrits par votre médecin estimez-vous votre consommation moyenne par jour ?**

☐ < 1
 ☐ 1
 ☐ 2
 ☐ 3
 ☐ 4
 ☐ 5
 ☐ 6
 ☐ 7
 ☐ > 7

10) **Dans le détail, avec quelle fréquence prenez-vous ce(s) médicament(s) effervescent(s) ?**

Nom du médicament effervescent avec son dosage	Environ 1 fois par mois <i>Précisez le nombre de comprimés <u>par prise</u></i>	Environ 1 fois par semaine <i>Précisez le nombre de comprimés <u>par prise</u></i>	2 à 3 fois par semaine <i>Précisez le nombre de comprimés <u>par prise</u></i>	4 à 6 fois par semaine <i>Précisez le nombre de comprimés <u>par prise</u></i>	1 fois par jour ou plus <i>Précisez le nombre de comprimés <u>par jour</u></i>
<i>Exemple EFFERALGAN 500 mg</i>	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __	☒ 4
<i>Médicament 1</i>	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __
<i>Médicament 1</i>	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __
<i>Médicament 2</i>	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __
<i>Médicament 3</i>	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __
<i>Médicament 4</i>	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __
<i>Médicament 5</i>	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __

3 – VOS HABITUDES AVEC L'AUTOMEDICATION

Il vous arrive peut-être de pratiquer l'automédication, c'est-à-dire de **prendre par vous-même des médicaments qui n'ont pas été prescrits par votre médecin** (automédication). Beaucoup de médicaments effervescents sont disponibles sans ordonnance. C'est pourquoi votre expérience avec l'automédication nous intéresse.

11) Au cours des 30 derniers jours, vous est-il arrivé de pratiquer l'automédication ?

☐ OUI ☐ NON (si NON, questionnaire terminé)

12) Si OUI, s'agissait-il d'un ou de plusieurs médicaments effervescents ?

☐ OUI ☐ NON (si NON, questionnaire terminé)

Ex : EFFERALGAN®, GURONSAN®, BERROCA®

13) Lorsque vous en avez consommé, à combien de comprimés effervescents achetés sans ordonnance estimez-vous votre consommation moyenne par jour ?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
 < 1 1 2 3 4 5 6 7 > 7

14) Dans le détail, avec quelle fréquence prenez-vous ce(s) médicament(s) effervescent(s) ?

Nom du médicament effervescent avec son dosage	Environ 1 fois par mois <i>Précisez le nombre de comprimés <u>par prise</u></i>	Environ 1 fois par semaine <i>Précisez le nombre de comprimés <u>par prise</u></i>	2 à 3 fois par semaine <i>Précisez le nombre de comprimés <u>par prise</u></i>	4 à 6 fois par semaine <i>Précisez le nombre de comprimés <u>par prise</u></i>	1 fois par jour ou plus <i>Précisez le nombre de comprimés <u>par jour</u></i>
Exemple EFFERALGAN 500 mg	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __	☒ 4
Médicament 1	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __
Médicament 1	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __
Médicament 2	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __
Médicament 3	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __
Médicament 4	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __
Médicament 5	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __	☐ __

4 – VOTRE EXPERIENCE PERSONNELLE AVEC LES MEDICAMENTS EFFERVESCENTS

Cette dernière section **vous concerne si vous consommez de médicaments effervescents**.

Si vous ne consommez jamais de médicaments effervescents, merci de ne pas répondre aux questions qui suivent ; **vous avez terminé ce questionnaire**.

Lorsque vous avez le choix entre un médicament effervescent et un médicament non effervescent, quelles sont les raisons qui vous poussent à choisir l'effervescent ? Même si vous ne vous sentez pas en accord avec une proposition, il est important d'y répondre.

15) Vous préférez le goût de la forme effervescente :

Pas du tout important	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Le plus important
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

16) Vous trouvez que la forme effervescente est efficace plus rapidement :

Pas du tout important	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Le plus important
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

17) Vous avez des problèmes pour avaler les gros comprimés ou les gélules :

Pas du tout important	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Le plus important
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

18) Vous trouvez les comprimés effervescents amusants et ludiques :

Pas du tout important	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Le plus important
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

19) Vous préférez la forme effervescente pour une autre raison. Précisez :

D Utilisation de l'outil PROMPT pour guider le choix méthodologique en pharmaco- épidémiologie

PROMPT TOOL (06/03/2013)

MEDICAL PRODUCT:	Effervescent paracetamol
Health outcome of interest (HOI):	Hospitalization for heart failure
Effect measure of interest:	Ratio measure
Number of comparison groups:	One
Comparison exposure:	Unexposed
Exposure use pattern:	1-7 days
Relative frequency of exposure vs outcome:	More exposed individuals
Onset of exposure risk window:	Acute (0-14 days)
Duration of exposure risk window:	Short (1-7 days)
Strength of between person confounding:	Likely unaddressable
Strength of within person confounding:	Uncertain
HOI trend in population during observation:	Changing
Expected degree of onset misclassification:	Minimal (0-3 days)

RECOMMENDATION OF THE TOOL:

- **Design: self-control recommended**
- **Adjustment: with time-trend adjustment**

Annexe D. Utilisation de l'outil PROMPT pour guider le choix méthodologique en pharmaco-épidémiologie

Références bibliographiques

- [1] World Health Organization Geneva. Global Health Estimates 2016 : Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. 2018. <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-action-plan/en/>, consulté le 28/08/19.
- [2] World Health Organization Geneva. Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020. 2013. <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-action-plan/en/>, consulté le 28/08/19.
- [3] Mohammad H Forouzanfar, Ashkan Afshin, Lily T Alexander, H Ross Anderson, Zulfiqar A Bhutta, Stan Biryukov, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053) :1659–1724, October 2016.
- [4] Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt : an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *British Medical Journal*, 297(6644) :319–328, 1988.
- [5] T. R. Dawber, F. E. Moore, and G. V. Mann. Coronary heart disease in the Framingham study. *American Journal of Public Health and the Nation's Health*, 47(4 Pt 2) :4–24, 1957.
- [6] ANSES. Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA 3). 2017. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0234Ra.pdf>, consulté le 28/08/19.
- [7] Chantal Julia and Serge Hercberg. Big Foods Opposition to the French Nutri-Score Front-of-Pack Labeling Warrants a Global Reaction. *American Journal of Public Health*, 108(3) :318–320, March 2018.
- [8] Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3e éd. 2001.

Références bibliographiques

- [9] World Health Organization WHO. Global status report on noncommunicable diseases. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>, dernière consultation le 30/07/16, 2014.
- [10] European Commission. Survey on Members State's Implementation of the UE Salt Reduction Framework. http://ec.europa.eu/health/nutrition_physical_activity/docs/salt_report1_en.pdf. Dernière consultation le 18/08/16, 2012.
- [11] World Health Organization. Sodium intake for adults and children. <http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium>, dernière consultation le 22/12/15, 2012.
- [12] Donna K. Arnett, Roger S. Blumenthal, Michelle A. Albert, Andrew B. Buroker, Zachary D. Goldberger, Ellen J. Hahn, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease : Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(10) :1428–1429, March 2019.
- [13] Ministère du Travail de l'Emploi et de la Santé. Programme national nutrition santé 2011-2015. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNNS_2011-2015.pdf?, dernière consultation le 22/12/15, 2011.
- [14] T. Denolle, B. Chamontin, G. Doll, J.-P. Fauvel, X. Girerd, D. Herpin, et al. Management of resistant hypertension. Expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *Presse Médicale (Paris, France : 1983)*, 43(12 Pt 1) :1325–1331, 2014.
- [15] Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins - insuffisance cardiaque. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242988/fr/guide-parcours-de-soins-insuffisance-cardiaque, dernière consultation le 29/08/19, 2014.
- [16] Haute Autorité de Santé (HAS). Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hta_patient_adulte_synthese.pdf, dernière consultation le 02/08/16, 2007.
- [17] J. Powles, S. Fahimi, R. Micha, S. Khatibzadeh, P. Shi, M. Ezzati, and Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010 : a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ open*, 3(12) :e003733, 2013.

- [18] L. Trinquart, D.M. Johns, and S. Galea. Why do we think we know what we know? A metaknowledge analysis of the salt controversy. *International Journal of Epidemiology*, 45(1) :251–260, 2016.
- [19] Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandation de bonne pratique, 2016. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-artérielle-de-l-adulte, consulté le 28/08/19.
- [20] O. A. Carretero and S. Oparil. Essential hypertension. Part I : definition and etiology. *Circulation*, 101(3) :329–335, 2000.
- [21] Sarah Lewington, Robert Clarke, Nawab Qizilbash, Richard Peto, Rory Collins, and Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet (London, England)*, 360(9349) :1903–1913, December 2002.
- [22] Koon Teo, Clara K. Chow, Mario Vaz, Sumathy Rangarajan, and Salim Yusuf. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study : Examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *American Heart Journal*, 158(1) :1–7.e1, July 2009.
- [23] Andrew Mente, Martin J. O'Donnell, Sumathy Rangarajan, Matthew J. McQueen, Paul Poirier, Andreas Wielgosz, et al. Association of Urinary Sodium and Potassium Excretion with Blood Pressure. *New England Journal of Medicine*, 371(7) :601–611, August 2014.
- [24] F. M. Sacks, L. P. Svetkey, W. M. Vollmer, L. J. Appel, G. A. Bray, D. Harsha, and DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *The New England Journal of Medicine*, 344(1) :3–10, 2001.
- [25] Paul K. Whelton. The Effects of Nonpharmacologic Interventions on Blood Pressure of Persons With High Normal Levels : Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *JAMA*, 267(9) :1213, March 1992.
- [26] The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Archives of Internal Medicine*, 157(6) :657–667, 1997.

Références bibliographiques

- [27] Niels Albert Graudal, Thorbjorn Hubeck-Graudal, and Gesche Jurgens. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, April 2017.
- [28] Gordon Guyatt, Andrew D. Oxman, Elie A. Akl, Regina Kunz, Gunn Vist, Jan Brozek, et al. GRADE guidelines : 1. Introduction GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(4) :383–394, April 2011.
- [29] Feng J. He, Jiafu Li, and Graham A. Macgregor. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure : Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 346, 2013.
- [30] N. R. Cook, J. A. Cutler, E. Obarzanek, J. E. Buring, K. M. Rexrode, S. K. Kumanyika, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes : observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ (Clinical research ed.)*, 334(7599) :885–888, 2007.
- [31] N. R. Cook, L. J. Appel, and P. K. Whelton. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation*, 129(9) :981–989, 2014.
- [32] Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33) :3021–3104, September 2018.
- [33] Norm R. C. Campbell, Feng J. He, Monique Tan, Francesco P. Cappuccio, Bruce Neal, Mark Woodward, et al. The International Consortium for Quality Research on Dietary Sodium/Salt (TRUE) position statement on the use of 24hour, spot, and short duration (<24 hours) timed urine collections to assess dietary sodium intake. *The Journal of Clinical Hypertension*, 21(6) :700–709, June 2019.
- [34] M. O'Donnell, A. Mente, S. Rangarajan, M. J. McQueen, X. Wang, L. Liu, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*, 371(7) :612–623, 2014.
- [35] Pablo M. Lamelas, Andrew Mente, Rafael Diaz, Andres Orlandini, Alvaro Avezum, Gustavo Oliveira, et al. Association of Urinary Sodium Excretion With Blood Pressure and Cardiovascular Clinical Events in 17,033 Latin Americans. *American Journal of Hypertension*, 29(7) :796–805, 2016.

- [36] Andrew Mente, Martin O'Donnell, Sumathy Rangarajan, Gilles Dagenais, Scott Lear, Matthew McQueen, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension : a pooled analysis of data from four studies. *Lancet (London, England)*, 388(10043) :465–475, July 2016.
- [37] Andrew Mente, Martin O'Donnell, Sumathy Rangarajan, Matthew McQueen, Gilles Dagenais, Andreas Wielgosz, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality : a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet (London, England)*, 392(10146) :496–506, 2018.
- [38] Martin O'Donnell, Andrew Mente, Sumathy Rangarajan, Matthew J McQueen, Neil O'Leary, Lu Yin, et al. Joint association of urinary sodium and potassium excretion with cardiovascular events and mortality : prospective cohort study. *BMJ*, page l772, March 2019.
- [39] Luis García-Ortiz, José I. Recio-Rodríguez, Emiliano Rodríguez-Sánchez, María C. Patino-Alonso, Cristina Agudo-Conde, Carmela Rodríguez-Martín, et al. Sodium and potassium intake present a J-shaped relationship with arterial stiffness and carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis*, 225(2) :497–503, December 2012.
- [40] Roman Pfister, Guido Michels, Stephen J. Sharp, Robert Luben, Nick J. Wareham, and Kay-Tee Khaw. Estimated urinary sodium excretion and risk of heart failure in men and women in the EPIC-Norfolk study : Estimated urinary sodium excretion and HF risk in the EPIC-Norfolk study. *European Journal of Heart Failure*, 16(4) :394–402, April 2014.
- [41] Suzanne Oparil. Low Sodium Intake Cardiovascular Health Benefit or Risk? *New England Journal of Medicine*, 371(7) :677–679, August 2014.
- [42] Agence nationale de sécurité sanitaire alimentaire environnement travail. Actualisation des repères du PNNS : révision des repères de consommations alimentaires. 2016. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-1.pdf>, consulté le 28/08/19.
- [43] P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker, H. Bueno, J. G. F. Cleland, A. J. S. Coats, V. Falk, J. R. González-Juanatey, V.-P. Harjola, E. A. Jankowska, M. Jessup, C. Linde, P. Nihoyannopoulos, J. T. Parissis, B. Pieske, J. P. Riley, G. M. C. Rosano, L. M. Ruilope, F. Ruschitzka, F. H. Rutten, P. van der Meer, Authors/Task Force Members, and Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*, 2016.

Références bibliographiques

- [44] C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, J. Butler, D. E. Casey, M. H. Drazner, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(16).
- [45] Christine de Peretti, Clémence Pérel, Philippe Tuppin, Marie-Christine Iliou, Yves Juillière, Amélie Gabet, et al. Prévalence et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives n Handicap-Santé z. *Bull Epidemiol Hebd*, 9(10) :172–81, 2014.
- [46] A. Hagège. Insuffisance cardiaque avancée. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux - Pratique*, 2014(229) :7–8, June 2014.
- [47] S. J. Bennett, G. A. Huster, S. L. Baker, L. B. Milgrom, A. Kirchgassner, J. Birt, et al. Characterization of the precipitants of hospitalization for heart failure decompensation. *American Journal of Critical Care : An Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses*, 7(3) :168–174, May 1998.
- [48] A Michalsen, G Konig, and W Thimme. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart*, 80(5) :437–441, November 1998.
- [49] Gregg C. Fonarow. Factors Identified as Precipitating Hospital Admissions for Heart Failure and Clinical Outcomes Findings From OPTIMIZE-HF. *Archives of Internal Medicine*, 168(8) :847, October 2008.
- [50] Gerasimos Filippatos, Sadiya Sana Khan, Andrew P. Ambrosy, John G. F. Cleland, Sean P. Collins, Carolyn S. P. Lam, et al. International REgistry to assess medical Practice with lOngitudinal obseRvation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF) : rationale for and design of a global registry. *European Journal of Heart Failure*, 17(5) :527–533, May 2015.
- [51] Sean P. Collins. Global differences in acute heart failure patient characteristics, precipitants and initial therapy : primary results from REPORT-HF, a worldwide, prospective heart failure disease registry. Vienna, Austria, 2018.
- [52] Kamal R. Mahtani, Carl Heneghan, Igbo Onakpoya, Stephanie Tierney, Jeffrey K. Aronson, Nia Roberts, et al. Reduced Salt Intake for Heart Failure : A Systematic Review. *JAMA Internal Medicine*, 178(12) :1693, December 2018.

- [53] Laura K. Cobb, Cheryl A.M. Anderson, Paul Elliott, Frank B. Hu, Kiang Liu, James D. Neaton, et al. Methodological Issues in Cohort Studies That Relate Sodium Intake to Cardiovascular Disease Outcomes : A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*, 129(10) :1173–1186, March 2014.
- [54] Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33) :3021–3104, September 2018.
- [55] Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker, Héctor Bueno, John G. F. Cleland, Andrew J. S. Coats, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 37(27) :2129–2200, July 2016.
- [56] T. Kawasaki, C. S. Delea, F. C. Bartter, and H. Smith. The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *The American Journal of Medicine*, 64(2) :193–198, 1978.
- [57] F. Eljovich, M. H. Weinberger, C. A. M. Anderson, L. J. Appel, M. Burszty, N. R. Cook, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 68(3) :e7–e46, 2016.
- [58] J.E. Hall. Renal Dysfunction, Rather Than Nonrenal Vascular Dysfunction, Mediates Salt-Induced Hypertension. *Circulation*, 133(9) :894–906, 2016.
- [59] M. H. Weinberger. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 27(3 Pt 2) :481–490, 1996.
- [60] Robin A. Felder, Marquitta J. White, Scott M. Williams, and Pedro A. Jose. Diagnostic tools for hypertension and salt sensitivity testing. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 22(1) :65–76, January 2013.
- [61] Robin A Felder and Pedro A Jose. Mechanisms of Disease : the role of GRK4 in the etiology of essential hypertension and salt sensitivity. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 2(11) :637–650, November 2006.
- [62] Robert M. Carey, Cynthia D. Schoeffel, John J. Gildea, John E. Jones, Helen E. McGrath, Lindsay N. Gordon, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure Is Associated With Polymorphisms in the Sodium-Bicarbonate Cotransporter. *Hypertension*, 60(5) :1359–1366, November 2012.

Références bibliographiques

- [63] L. McCallum, S. Lip, and S. Padmanabhan. The hidden hand of chloride in hypertension. *Pflügers Archiv : European Journal of Physiology*, 467(3) :595–603, 2015.
- [64] T. A. Kotchen. Contributions of sodium and chloride to NaCl-induced hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 45(5) :849–850, 2005.
- [65] O. Schmidlin, A. Forman, A. Sebastian, and R. C. Morris. Sodium-selective salt sensitivity : its occurrence in blacks. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 50(6) :1085–1092, 2007.
- [66] Marian E. Queen Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth edition*. 2009.
- [67] Liste des excipients à effet notoire. mise à jour de la liste et des libellés selon le guideline européen 2003. Afssaps. Mise en ligne en 2009, <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Listes-et-repertoires-Medicaments>, dernière consultation le 22/12/15, 2009.
- [68] European Medicines Agency. Annex to the European Commission guideline on Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use (SANTE-2017-11668). Excipients and information for the package leaflet. September 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf, consulté le 28/08/19.
- [69] Agence nationale de sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Ventes de médicaments en France : le rapport d'analyse de l'année 2013 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2014. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique>, consulté le 28/08/19.
- [70] Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes - data.gouv.fr. [/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/](https://data.gouv.fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/), consulté le 28/08/19.
- [71] Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie Nord Pas de Calais. La prescription de médicaments à haute teneur en sodium chez des patients sous diurétiques au long cours. http://www.ars.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/download/rapport_sodium.pdf, dernière consultation le 22/12/15.
- [72] Rodríguez Pérez E. Modamio P. Bendahan Barchilon G., Lizano I. Sodium in effervescent drugs may be linked to raised blood pressure. *XII Congrès de la SEFAP (communication orale)*, 2007.

- [73] M. Aljaizani and Pattison. Clinical effectiveness : Reducing the potential harm from the high sodium content of soluble analgesia in care home residents : a clinical audit. *Age and Ageing*, 42(suppl 3) :iii1–iii11, August 2013.
- [74] Javad Tafreshi, Thu M Hoang, Tomik Grigorian, Ajit D Pai, Ali R Tafreshi, and Ramdas G Pai. Impact of Iatrogenic, Excessive, Nondietary Sodium Administration in Patients with Acute Heart Failure Exacerbation on Hospital Length of Stay. *Pharmacotherapy*, 31(1) :58–61, January 2011.
- [75] PENG Ran YAN Li-yun YUAN Jin, ZHU Xiao-jie. Analysis of sodium intake via drugs used by hypertensive inpatients. *China Pharmacy*, 20 :2846–2848, 2015.
- [76] Patrick Jourdain, Yves Juillière, and Steering and Working Group Committee Members of the French Task Force on Therapeutic Education in Heart Failure. Therapeutic education in patients with chronic heart failure : proposal for a multiprofessional structured programme, by a French Task Force under the auspices of the French Society of Cardiology. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 104(3) :189–201, March 2011.
- [77] Robert L. Page, Cindy L. OBryant, Davy Cheng, Tristan J. Dow, Bonnie Ky, C. Michael Stein, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 134(6), August 2016.
- [78] Moloney D. McEntee J., Edmondson H. What is the sodium content of medicines? *UK Medicines Information*. https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/03/UKMi_QA_Sodium-content-of-medicines-update_Jan-2019.pdf, consulté le 28/08/19.
- [79] Haute Autorité de Santé. Efficacité des méthodes de mise en uvre des recommandations médicales, 2000. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1764545/fr/efficacite-des-methodes-de-mise-en-oeuvre-des-recommandations-medicales, consulté le 28/08/19.
- [80] R. Reboul, J. Barthelat, C. Dumazer-Carles, and J. Rocquain. Vigilance sur les apports sodiques de certains médicaments! Exemple du paracétamol effervescent chez lhypertendu et linsuffisant cardiaque. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 47 :S41, February 2012.
- [81] Floret C. Senis C. Laffont C. Gransard C., Capele C. Médicaments à haute teneur en sodium : diminution d'un risque iatrogène sous-estimé. *Congrès HOIPHARM Deauville (communication affichée)*, 2006.
- [82] Steve Goodacre. Uncontrolled before-after studies : discouraged by Cochrane and the EMJ. *Emergency medicine journal : EMJ*, 32(7) :507–508, 2015.

Références bibliographiques

- [83] C. Basile, A. Pisano, P. Lisi, L. Rossi, C. Lomonte, and D. Bolignano. High versus low dialysate sodium concentration in chronic haemodialysis patients : a systematic review of 23 studies. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 31(4) :548–563, 2016.
- [84] F. C. Husted and K. D. Nolph. NaHCO₃ and NaCl tolerance in chronic renal failure II. *Clinical Nephrology*, 7(1) :21–25, 1977.
- [85] N. H. Mark, J. M. Leung, A. I. Arieff, and D. T. Mangano. Safety of low-dose intraoperative bicarbonate therapy : a prospective, double-blind, randomized study. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Critical Care Medicine*, 21(5) :659–665, 1993.
- [86] J. Passfall, J. Pai, K. P. Spies, H. Haller, and F. C. Luft. Effect of water and bicarbonate loading in patients with chronic renal failure. *Clinical Nephrology*, 47(2) :92–98, 1997.
- [87] E. Thomas, A. Wade, G. Crawford, B. Jenner, N. Levinson, and J. Wilkinson. Randomised clinical trial : relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) - a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 39(6) :595–602, 2014.
- [88] A. Mahajan, J. Simoni, S. J. Sheather, K. R. Broglio, M. H. Rajab, and D. E. Wesson. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney International*, 78(3) :303–309, 2010.
- [89] I. de Brito-Ashurst, M. Varagunam, M. J. Raftery, and M. M. Yaqoob. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 20(9) :2075–2084, 2009.
- [90] George J., Majeed W., Mackenzie I.S., Macdonald T.M., and Wei L. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs : nested case-control study. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 347 :f6954, 2013.
- [91] A. Ubeda, J. Llopico, and M.T. Sanchez. Blood pressure reduction in hypertensive patients after withdrawal of effervescent medication. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 18(5) :417–419, 2009.
- [92] Mència Benitez-Camps, Rosa Morros Padrós, Helena Pera-Pujadas, Antoni Dalfó Baqué, Joan Bayó Llibre, Oriol Rebagliato Nadal, et al. Effect of effervescent paracetamol on blood pressure : a crossover randomized clinical trial. *Journal of Hypertension*, 36(8) :1656–1662, March 2018.

- [93] Code de la Santé Publique. Article l5111-1. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689867>. Dernière consultation le 03/08/16., Modifié par Loi 2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 JORF 27 février 2007.
- [94] Michal Abrahamowicz, Gillian Bartlett, Robyn Tamblyn, and Roxane du Berger. Modeling cumulative dose and exposure duration provided insights regarding the associations between benzodiazepines and injuries. *Journal of Clinical Epidemiology*, (4) :393–403, April 2006.
- [95] Nathalie Gault, Johann Castañeda-Sanabria, Yann De Rycke, Sylvie Guillo, Stéphanie Foulon, and Florence Tubach. Self-controlled designs in pharmacoepidemiology involving electronic healthcare databases : a systematic review. *BMC Medical Research Methodology*, 17(1), December 2017.
- [96] P. Blin, R. Lassalle, A. Abouelfath, C. Dureau-Pournin, C. Droz-Perroteau, and N. Moore. Intérêt dun score de propension haute dimension pour comparer deux traitements dans le Système national des données de santé (SNDS) ; exemple avec le dabigatran et les AVK dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 66 :S213, June 2018.
- [97] D. L. Hare, S. R. Toukhsati, P. Johansson, and T. Jaarsma. Depression and cardiovascular disease : a clinical review. *European Heart Journal*, 35(21) :1365–1372, June 2014.
- [98] X. Girerd, F. Villeneuve, F. Deleste, P. Giral, and D. Rosenbaum. Mise au point et évaluation de lExSel Test pour dépister une consommation excessive de sel chez les patients hypertendus. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 64(3) :124–127, June 2015.
- [99] Joshua Gagne, Meghan Baker, Katsiaryna Bykov, and Azadeh Shoaibi. Development of the Mini-Sentinel Taxonomy Prompt Selection Tool : year three report of the Mini-Sentinel taxonomy projet workgroup, Mini-Sentinel Coordinating Center, FDA. 2013.
- [100] M. Maclure and M. A. Mittleman. Should We Use a Case-Crossover Design? *Annual Review of Public Health*, 21(1) :193–221, May 2000.
- [101] Johan Feenstra, Eibert R. Heerdink, Diederick E. Grobbee, and Bruno H. Ch. Stricker. Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs With First Occurrence of Heart Failure and With Relapsing Heart Failure : The Rotterdam Study. *Archives of Internal Medicine*, 162(3) :265, February 2002.
- [102] C Huerta, C Varas-Lorenzo, J Castellsague, and L A Garcia Rodriguez. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart*, 92(11) :1610–1615, November 2006.

Références bibliographiques

- [103] Andrea Arfè, Lorenza Scotti, Cristina Varas-Lorenzo, Federica Nicotra, Antonella Zambon, Bianca Kollhorst, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries : nested case-control study. *BMJ*, page i4857, September 2016.
- [104] Fang Liu, Ambreen Ghaffur, Jackreet Bains, and Shaheen Hamdy. Acceptability of oral solid medicines in older adults with and without dysphagia : A nested pilot validation questionnaire based observational study. *International Journal of Pharmaceutics*, 512(2) :374–381, October 2016.
- [105] Corrigendum to : 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 40(5) :475–475, February 2019.
- [106] H.J.L Heerspink, F.A Holtkamp, H.-H. Parving, G.J Navis, J.B Lewis, E. Ritz, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney International*, 82(3) :330–337, 2012.
- [107] F C Luft and M H Weinberger. Review of salt restriction and the response to antihypertensive drugs. Satellite symposium on calcium antagonists. *Hypertension*, 11(2_pt_2), February 1988.
- [108] David H. Ellison. Diuretic Therapy and Resistance in Congestive Heart Failure. *Cardiology*, 96(3-4) :132–143, 2001.
- [109] K. Asare. Management of loop diuretic resistance in the intensive care unit. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66(18) :1635–1640, September 2009.
- [110] Robert J. Mentz, Keld Kjeldsen, Gian Paolo Rossi, Adriaan A. Voors, John G. F. Cleland, Stefan D. Anker, et al. Decongestion in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 16(5) :471–482, May 2014.
- [111] Sangeeta Sastry and Yohei Doi. Fosfomycin : Resurgence of an old companion. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 22(5) :273–280, May 2016.
- [112] Francisco Javier Candel, Mayra Matesanz, Francisco Javier Martín-Sánchez, and Juan Maria González del Castillo. Monitoring of high-dose fosfomycin guided by NT-proBNP. *International Journal of Cardiology*, 209 :131–132, April 2016.
- [113] Anne-Sophie Jannot, Eric Zapletal, Paul Avillach, Marie-France Mamzer, Anita Burgun, and Patrice Degoulet. The Georges Pompidou University Hospital Clinical Data Warehouse : A 8-years follow-up experience. *International Journal of Medical Informatics*, 102 :21–28, June 2017.

- [114] Joshua J. Gagne, Bruce Fireman, Patrick B. Ryan, Malcolm Maclure, Tobias Gerhard, Sengwee Toh, Jeremy A. Rassen, Jennifer C. Nelson, and Sebastian Schneeweiss. Design considerations in an active medical product safety monitoring system : DESIGN CONSIDERATIONS FOR ACTIVE MONITORING. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 21 :32–40, January 2012.
- [115] Ga Block, Te Hulbert-Shearon, Nw Levin, and Fk Port. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients : A national study. *American Journal of Kidney Diseases*, 31(4) :607–617, April 1998.
- [116] J. Sultana, U.M. Musazzi, Y. Ingrassiotta, F. Giorgianni, V. Ientile, A. Fontana, et al. Medication is an additional source of phosphate intake in chronic kidney disease patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(10) :959–967, October 2015.
- [117] Seana M.L. Nelson, Samantha R.S. Sarabia, Erin Christilaw, Emilie C. Ward, Stephanie K. Lynch, Michael A. Adams, et al. Phosphate-Containing Prescription Medications Contribute to the Daily Phosphate Intake in a Third of Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition*, 27(2) :91–96, March 2017.