FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE 2026

Pharmacovigilance

Comment gérer le risque d'hyponatrémie sous diurétique thiazidique ?

En 2025, la *Revue Prescrire* proposait certaines mesures de précautions à adopter lors d'un traitement par diurétiques thiazides et apparentés (désignés ci-après par le terme « thiazidiques »). Celles-ci ont été élaborées à la lumière des résultats de plusieurs études observationnelles s'intéressant au risque d'hyponatrémie avec ces médicaments. Cet article Folia refait le point sur ces quelques mesures pouvant être appliquées dans la pratique.

Messages clés

- En Belgique, une **cinquantaine de médicaments** (bien souvent sous forme d'associations) renferment un diurétique thiazide ou apparenté (désignés ci-après par le terme « thiazidique »). Chacun de ces médicaments est susceptible d'induire une **hyponatrémie**.
- Le risque de **complications graves** d'une hyponatrémie est d'autant plus important que son installation est **rapide (<48h)** et le niveau d'**hyponatrémie sévère.**
- Les différentes études discutées dans cet article suggèrent que
  - Le risque d'hyponatrémie serait maximal au cours du **premier mois** suivant l'introduction du diurétique thiazidique.
  - Les diurétiques thiazidiques augmentent le **risque d'hospitalisation** (surtout la première semaine suivant l'introduction du médicament).
  - L'**âge avancé** et une **faible corpulence** seraient des facteurs de risque pour développer une hyponatrémie.
- La *Revue Prescrire* propose de **contrôler la natrémie** avant l'introduction du diurétique thiazidique puis à 1 semaine et à 1 mois, ainsi qu'en cas de symptômes suggestifs d'hyponatrémie.
- **Commentaire du CBIP: Les diurétiques thiazidiques restent une référence dans le traitement de l'hypertension artérielle en raison de leurs bénéfices cardiovasculaires, de leur bonne tolérance et de leur faible coût. Si le risque d'hyponatrémie mérite une attention particulière, il ne devrait pas à lui seul freiner la prescription de ces molécules.**

Quelques rappels

L'hydrochlorothiazide est le seul « véritable » diurétique thiazide disponible en Belgique. On le retrouve uniquement sous forme d'associations avec un bêta-bloquant, un IECA, un sartan, ou un sartan + un antagoniste du calcium.
La **chlortalidone** et l'**indapamide** sont apparentés aux diurétiques thiazides. Ils sont disponibles en monopréparations et en associations.
Dans cet article, ces différentes molécules seront désignées par le terme « thiazidiques ».

L'**hyponatrémie** est généralement définie comme une natrémie < 135 mmol/L (valeurs normales : 135-145 mmol/L). Il s'agit d'un effet indésirable bien connu des diurétiques thiazidiques.

Plus l'hyponatrémie est **sévère** et/ou **d'installation rapide,** plus elle est symptomatique et à **risque de complications graves.**

Les symptômes d'une hyponatrémie sont souvent aspécifiques : nausées, vomissements, fatigue, confusion, troubles de la marche... Ceux-ci sont rares lorsque la natrémie est ≥ 130 mmol/L ou lorsque l'hyponatrémie s'installe progressivement. Par contre, le risque de complications comme un œdème cérébral (potentiellement fatal) augmente dangereusement en cas d'hyponatrémie sévère (< 125 mmol/L) ou aiguë (installation en < 48 h).[1,2]

Enfin, rappelons que l'hyponatrémie peut également être causée par d'**autres médicaments** (voir Folia de juin 2016 : Hyponatrémie d'origine médicamenteuse) mais aussi par certaines **pathologies, parfois graves** (ex. hypothyroïdie, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, cirrhose, cancer...).

Que disent les études ?

En 2025, la *Revue Prescrire*[3] discutait des résultats de plusieurs études observationnelles[4,5,6] s'intéressant au risque d'hyponatrémie sous diurétiques thiazidiques. Ceux-ci sont résumés ci-dessous.

- Le **risque d'hyponatrémie** serait **maximal** dans les **30 premiers jours** suivant l'introduction du diurétique thiazidique (Andersson et al.[4]).

  - Design : Etude de cohorte (*population-based*) basée sur des registres de santé danois et corrigée pour de nombreux biais (*target trial emulation*)[4]
  - Population : Patients > 40 ans sans antihypertenseur au cours de l'année précédente
  - Intervention versus contrôle :
    - Thiazide vs antagoniste du calcium (anti-Ca)
    - Thiazide + IECA/sartan vs IECA/sartan
  - Outcomes : Incidence d'hyponatrémie (Na < 130 mmol/L) sur une période de 2 ans
  - Résultats :
    - Incidence cumulée d'hyponatrémie à 2 ans
      - Bendrofluméthiazide (n=37.786) vs anti-Ca (n=44.963) : 3,83% vs 2,48%, soit une augmentation absolue de risque (AAR) de 1,35% (IC95% de 1,04 à 1,66%)
      - Hydrochlorothiazide + IECA/sartan (n=11.943) vs IECA/sartan (n=85.784) : 3,51% vs 2,12%, soit une AAR de 1,38% (IC95% de 1,01 à 1,75%)
    - Risque relatif (Hazard Ratio) à 30 jours :
      - Bendrofluméthiazide vs anti-Ca : HR 3,56 (IC95% de 2,76 à 4,60)
      - Hydrochlorothiazide + IECA/sartan vs IECA/sartan : HR 4,25 (IC95% de 3,23 à 5,59)
      - Le risque relatif est le plus élevé à 30 jours. Il diminue ensuite au fil des mois mais reste > 1 à 2 ans.
    - La majoration du risque d'hyponatrémie est d'autant plus importante que l'âge et le nombre de comorbidités augmentent.
    - NB CBIP: Le bendrofluméthiazide n'est pas disponible en Belgique

- L'utilisation des diurétiques thiazidiques serait associée à une augmentation du**risque d'hospitalisation** pour hyponatrémie. Ce risque serait particulièrement augmenté lors de la **première semaine** suivant l'introduction du médicament (Mannheimer et al.[5]).

  - Design : Etude cas-témoins (*population-based*) basée sur des données suédoises sur une période de 8 ans[5]
  - Population : Patients ≥ 18 ans (moitié des patients > 75 ans)
  - Cas/Témoins : Patients hospitalisés avec une hyponatrémie (11.213 « cas ») vs patients sans diagnostic d'hyponatrémie (44.801 « témoins »); les « témoins » ont été appareillés aux « cas » selon l'âge, le sexe et le lieu de résidence.
  - Résultats « cas » vs « témoins »:
    - Risque d'hospitalisation en cas d'introduction d'un diurétique thiazidique, indépendamment de la durée du traitement : aOR 3,4 (IC95% de 3,2 à 3,7)
    - Risque d'hospitalisation en cas d'introduction d'un diurétique thiazidique la semaine précédente : aOR 48 (IC95% de 28 à 89)

- Le risque d'hyponatrémie serait plus élevé chez les **personnes âgées** et celles de **faible corpulence** (Chow et al.[6], Rodenburg et al.[7]).

Etude de Chow et al.[6]

- Design : Etude cas-témoins basée sur des données hongkongaises
- Cas/Témoins : Patients hospitalisés pour hyponatrémie sous diurétique thiazidique (223 « cas ») vs Patients sous diurétique thiazidique sans hyponatrémie (216 « témoins »)
- Résultats :
  - Chaque augmentation d'âge d'une tranche de 10 ans était associée à un doublement du risque d'hyponatrémie : HR 2,14 (IC95% de 1,59 à 2,88).
  - Chaque augmentation de poids de 5 kg était associée à une diminution du risque de 27% : HR 0,77 (IC95% de 0,68 à 0,87)

Etude de Rodenburg et al.[7]

- Design : Etude de cohorte prospective (*population-based*), basée sur des données néerlandaises
- Population : Patients de ≥ 45 ans (n=13.325, âgés en moyenne de 63 ans), habitant à Rotterdam
- Intervention versus contrôle : Exposition à un diurétique thiazide (en monopréparation ou combinaison) ou à un diurétique apparenté aux thiazides (chlorthalidone, mefruside ou indapamide) vs Absence d'exposition
- Outcome : Survenue d'une hyponatrémie (Na ≤ 135 mmol/L)
- Résultats :
  - Le risque d'hyponatrémie était multiplié par 5 lors de l'exposition aux diurétiques thiazidiques : HR 4,95 (IC95% de 4,12 à 5,96).
  - Le risque d'hyponatrémie associé aux diurétiques thiazidiques était d'autant plus élevé que le BMI du patient était faible :
    - BMI < 25 kg/m^2 : aHR 7,91 (IC95% de 5,31 à 11,79)
    - BMI 25-<27 kg/m^2 : aHR 5,93 (IC95% de 3,95 à 8,92)
    - BMI 27–29 kg/m^2: aHR 5,77 (IC95% de 3,82 à 8,70)
    - BMI > 29 kg/m^2: aHR 2,98 (IC95% de 2,05 à 4,32)
- NB CBIP : Le mefruside n'est pas disponible en Belgique.

Quelles mesures de précautions adopter ?

A ce jour, il n'existe pas de recommandations de suivi étayées par des données de qualité.
Sur base des résultats des différentes études observationnelles discutées plus haut, la *Revue Prescrire*[3] propose les mesures de précautions suivantes lors d'un traitement par diurétique thiazidique :

- Exclure toute hyponatrémie **avant l'initiation** du traitement.
- Contrôler la natrémie (et la kaliémie) **une semaine puis 1 mois** après l'introduction du médicament. Poursuivre ensuite la surveillance à des intervalles plus espacés.
- Contrôler la natrémie **en cas de symptômes** suggestifs d'une hyponatrémie (ex. nausées, vomissements, confusion…).
- **Arrêter le diurétique** en cas d'hyponatrémie symptomatique ou de natrémie < 130 mmol/L.

Commentaires du CBIP

En Belgique, il existe une **cinquantaine de médicaments** qui renferment un diurétique thiazide ou apparenté. Chacun de ces médicaments est susceptible d'induire une hyponatrémie. Le fait que ces diurétiques soient fréquemment intégrés dans des **associations médicamenteuses** peut faire oublier leur présence et, par conséquent, le risque d'hyponatrémie qui leur est associé.

Cependant, la prescription d'un diurétique thiazidique ne devrait pas être compromise par la seule crainte d'une hyponatrémie. Ces médicaments restent une référence dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Utilisés à faible dose, ils ont démontré leur **efficacité** pour réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires (y compris chez les patients âgés), tout en offrant une **bonne tolérance** et un **faible coût.**

Enfin, la recherche d'**autres causes d'hyponatrémie** ne devrait pas être retardée sous simple prétexte d'un traitement par diurétique thiazidique : d'autres médicaments et certaines pathologies (parfois graves) peuvent également être à l'origine de ce trouble ionique.

Noms des spécialités concernées:

- Chlorthalidone :
  - Hygroton® (voir Répertoire)
  - En association avec les bêta-bloquants (voir Répertoire)
- Hydrochlorothiazide :
  - En association avec les bêta-bloquants (voir Répertoire)
  - En association avec les IECA (voir Répertoire)
  - En association avec les sartans (voir Répertoire)
  - En association avec les sartans + antagonistes du calcium (voir Répertoire)
- Indapamide:
  - Fludex®, Indapamide (voir Répertoire)
  - En association avec les IECA (voir Répertoire)
  - En association avec les IECA + antagonistes du calcium (voir Répertoire)

Sources

1. BMJ Best Practice. Assessment of hyponatraemia. Consulté le 19/06/2026.
2. Dynamed. Hyponatremia in Adults – Approach to the Patient. Consulté le 19/06/2026.
3. Hyponatrémie sous diurétique thiazidique : dès les premiers jours d'exposition. Revue Prescrire 2025 ; 45 (498) : 273-275.
4. Andersson NW, Wohlfahrt J, Feenstra B, Hviid A, Melbye M, Lund M. Cumulative Incidence of Thiazide-Induced Hyponatremia : A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med. 2024;177(1):1-11. doi:10.7326/M23-1989
5. Mannheimer B, Bergh CF, Falhammar H, Calissendorff J, Skov J, Lindh JD. Association between newly initiated thiazide diuretics and hospitalization due to hyponatremia. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77(7):1049-1055. doi:10.1007/s00228-020-03086-6
6. Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Li PK. Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. QJM. 2003;96(12):911-917. doi:10.1093/qjmed/hcg157
7. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R, et al. Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study. Am J Kidney Dis. 2013;62(1):67-72. doi:10.1053/j.ajkd.2013.02.365

Colophon

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

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

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

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

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.