

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AVRIL
2026

Pharmacovigilance

Risque d'hyponatrémie avec les ISRS et la venlafaxine

L'hyponatrémie est un effet indésirable connu des antidépresseurs appartenant aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), tels que la venlafaxine. Quelle est l'importance de ce risque, et quand est-il le plus élevé ? Une large étude observationnelle suédoise chez de nouveaux utilisateurs d'un ISRS ou de la venlafaxine a recherché le risque d'hyponatrémie grave, avec des analyses de sous-groupes en fonction de l'âge et du sexe.

- L'étude suédoise a comparé, chez de nouveaux utilisateurs d'ISRS ou de venlafaxine, l'incidence **d'hyponatrémie grave** (définie comme une natrémie inférieure à 125 mmol/l), **avant et après le début de la prise** de l'antidépresseur.
- **L'âge et le sexe** étaient des facteurs de risque importants pour l'hyponatrémie grave. Dans la période après le début de la prise de l'antidépresseur, l'incidence était de 3% chez les personnes entre 65 et 79 ans et de 4% chez les personnes \geq 80 ans (beaucoup plus faible pour des âges inférieurs). L'incidence chez les femmes \geq 80 ans était de 6,5% (par rapport à 3,4% chez les hommes \geq 80 ans).
- **Au cours des 3 mois après le début de la prise**, le risque d'hyponatrémie grave était **4,3 fois plus élevé** qu'un an avant le début de la prise (statistiquement significatif). Un an après le début de la prise de l'antidépresseur, chez les patients qui ont continué le traitement par ISRS ou venlafaxine, le risque n'était pas augmenté.
- **Conclusion du CBIP** : L'hyponatrémie est un effet indésirable connu des ISRS et des IRSN. Une hyponatrémie grave peut provoquer un tableau clinique grave. Bien que dans cette étude, des facteurs confondants résiduels ne peuvent être exclus, l'association forte montre qu'il est important d'être particulièrement vigilant à la survenue d'une hyponatrémie au cours des premiers mois après le début de la prise d'un ISRS ou d'un IRSN, surtout chez les femmes âgées.

En quoi cette étude est-elle importante ?

On définit généralement l'hyponatrémie comme une natrémie inférieure à 135 mmol/l et une **hyponatrémie grave** comme une natrémie **inférieure à 125 mmol/l**. Les principaux symptômes d'une hyponatrémie grave sont des nausées, des vomissements, des troubles de la conscience et de l'équilibre, de la fatigue et des convulsions, ceci par œdème des cellules cérébrales.

De **nombreux médicaments** peuvent provoquer ou favoriser une hyponatrémie. Ce risque est accru en présence **d'autres facteurs de risque**.

Les ISRS et les IRSN font partie des médicaments pouvant provoquer une hyponatrémie (voir aussi Folia juin 2016). Jusqu'à présent, le risque d'hyponatrémie avec ces antidépresseurs était basé sur des études observationnelles incluant un nombre limité de participants. Une large étude de cohorte publiée récemment a étudié spécifiquement ce risque.¹

Protocole de l'étude

L'étude était basée sur un registre suédois, la *Stockholm sodium cohort*, incluant les habitants de la région de Stockholm chez qui la natrémie a été mesurée entre 2005 et 2018 (n=1 632 249).

Dans ce registre on a identifié les personnes qui ont utilisé pour la première fois un ISRS ou la venlafaxine entre le 1^{er} janvier 2007 et le 30 septembre 2017 (n=234 217).

Chaque patient était son propre témoin et on a comparé l'incidence d'une hyponatrémie grave (définie comme une natrémie inférieure à 125 mmol/l) lors de 4 périodes différentes de 3 mois :

- période 1 (période de référence) : environ un an avant l'initiation de l'ISRS ou de la venlafaxine),

- période 2 : juste avant le début du traitement,
- période 3 : juste après le début du traitement, avec la date de première délivrance, comme date d'index), et
- période 4 : environ un an après le début du traitement.

Dans l'**analyse primaire**, l'incidence d'hyponatrémie grave a été comparée entre la période de référence et les autres périodes.

L'âge médian au moment de la date d'index était: 43 ans; 64% de femmes.

Résultats en bref

Pendant la période d'étude, 1,7% de la population étudiée a développé au moins une fois une hyponatrémie grave. Les patients avec une hyponatrémie grave avaient un âge médian de 73 ans et 65% d'entre eux étaient des femmes.

L'incidence d'hyponatrémie grave augmentait avec l'âge et était la plus élevée chez les femmes ≥ 80 ans. Les incidences après le début de la prise de l'antidépresseur étaient de :

- **En fonction de l'âge:** ≥ 80 ans (4%), entre 65 et 79 ans (3%), entre 45 et 64 ans (1%), < 45 ans (0,1%).
- **En fonction du sexe: femmes:** ≥ 80 ans (6,5%), entre 65 et 79 ans (3,7%), entre 45 et 64 ans (0,94%), > 45 ans (0,05 à 0,16%) **versus hommes :** ≥ 80 ans (3,4%), entre 65 et 79 ans (3,4%), entre 45 et 64 ans (1,6%), < 45 ans (0,05 à 0,2%).

Risque d'hyponatrémie grave par rapport à la période de référence (période 1) :

- Dans les **3 mois après le début** de la prise de l'antidépresseur (période 3) : **risque 4,3 fois plus élevé** (statistiquement significatif).
- **Un an après le début** de la prise de l'antidépresseur (période 4) , chez les patients qui ont continué le traitement par ISRS ou venlafaxine: **pas** d'augmentation du risque.
- **Juste avant le début** de la prise de l'antidépresseur (période 2) : **risque 2,8 fois plus élevé** (statistiquement significatif) : voir aussi « Limites de l'étude »).

Limites de l'étude

On ne peut exclure des biais et des facteurs confondants résiduels. L'étude est basée sur un registre, avec pour conséquence que la motivation pour mesurer la natrémie n'est pas connue.

Les résultats montrent étonnamment qu'au cours de la période juste avant le début de la prise de l'antidépresseur (période 2), le risque d'hyponatrémie grave était déjà augmenté, y compris après correction pour les facteurs confondants. Les auteurs constatent qu'une hospitalisation et une co-morbidité (p.ex. insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral) survenaient plus fréquemment pendant cette période, et que ces facteurs peuvent expliquer en partie le risque accru (NB CBIP : p.ex. par surcharge volémique ou utilisation de diurétiques).

Commentaire du CBIP

Dans le groupe des IRSN, cette étude n'a examiné que la venlafaxine. **Laduloxétine** n'a pas été étudiée. Les auteurs de l'étude considèrent que, sur base des études de petite taille, l'existence d'un risque d'hyponatrémie avec la duloxétine n'est pas claire. Nos sources (Martindale, RCP, Kompas) et les Folia de juin 2016 mentionnent aussi un risque d'hyponatrémie pour la duloxétine.

Cette étude a aussi été discutée dans le *Journal Watch*² avec le commentaire suivant :

- Cette étude nous rappelle qu'il y a un risque d'hyponatrémie grave avec certains antidépresseurs, surtout chez les patients âgés. Le risque semble le plus élevé au début du traitement, et pendant cette période il est préférable de mesurer la natrémie (NB CBIP, d'autant plus en cas de présence de facteurs de risque de survenue d'hyponatrémie, comme la prise de diurétiques).
- Chez les patients chez qui on n'observe pas d'hyponatrémie au début du traitement, le risque à long terme semble faible. Si une hyponatrémie est constatée des mois ou des années après le début de la prise de l'antidépresseur, il faut dès lors rechercher d'autres causes.

Conclusion du CBIP : Bien que dans cette étude on ne peut exclure des facteurs confondants résiduels, l'association forte montre qu'après le début de la prise d'un ISRS ou IRSN, il est conseillé d'être particulièrement vigilant à la survenue d'une hyponatrémie, surtout chez les femmes âgées.

Noms des spécialités concernées :

- ISRS: voir Répertoire
- IRSN: voir Répertoire

Sources

1. Isaa I. et al. The association of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine with profound hyponatremia *European Journal of Endocrinology* 2025; 193: 179-187 (doi: 10.1093/ejendo/lvaf140)
2. Post SE. Are antidepressants associated with severe hyponatremia ? *Journal Watch* 2025 August 21

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.