FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DÉCEMBRE 2025

80+

Cascades médicamenteuses : les reconnaître et les prévenir

Une cascade médicamenteuse se produit lorsqu'un médicament provoque un effet indésirable qui entraîne la prescription d'un nouveau médicament. Ce phénomène contribue à la polymédication et à l'augmentation des dépenses de soins. Quelles sont les cascades médicamenteuses fréquentes et comment les reconnaître et les prévenir ?

Messages clés

- Un effet indésirable provoqué par un médicament n'est pas toujours reconnu et peut être interprété comme une nouvelle pathologie. Une **cascade médicamenteuse** se produit lorsque l'effet indésirable d'un médicament (« médicament index ») entraîne la prescription d'un médicament supplémentaire (« médicament marqueur »). Les cascades associées à une prescription potentiellement inappropriée sont dénommées « **cascades médicamenteuses problématiques** ».
- Trois publications ont défini des cascades médicamenteuses problématiques, que nous reprenons aux Tableau 1 , Tableau 2 et Tableau 3. Les cascades mentionnées dans deux ou trois des trois tableaux sont les suivantes :
  - antagoniste du calcium **>** œdème périphérique **>** diurétique
  - benzodiazépine **>** troubles de la mémoire et de la concentration **>** médicament anti-Alzheimer
  - antipsychotique **>** symptômes extrapyramidaux **>** antiparkinsonien
  - AINS **>** élévation de la tension artérielle **>** antihypertenseur
- Pour éviter les cascades médicamenteuses, il est important d'envisager que tout nouveau symptôme puisse être causé par un médicament, en particulier peu de temps après une instauration ou une modification de dose (voir aussi Tableau 4).
- **Commentaire du CBIP :** La polymédication est un problème croissant chez les personnes âgées et vulnérables et les cascades médicamenteuses y contribuent en (petite) partie. La reconnaissance de cascades médicamenteuses problématiques et les lignes directrices visant leur prévention et leur résolution contribuent à sécuriser l'usage des médicaments. Une revue régulière de la médication peut aider à identifier les cascades médicamenteuses chez un patient.

Nous aborderons successivement les points suivants :

- Introduction
- 9 cascades médicamenteuses cliniquement significatives chez les patients âgés
- 19 cascades médicamenteuses avec 'preuves robustes'
- Cascades médicamenteuses dose-dépendantes
- Une situation-type, la cascade médicamenteuse antagoniste du calcium – diurétique
- Prévenir et résoudre les cascades médicamenteuses
- Commentaires du CBIP

Introduction

Une **cascade médicamenteuse** se produit lorsqu'un médicament (**médicament index**) provoque un effet indésirable qui entraîne la prescription d'un nouveau médicament (**médicament marqueur**). La cause est souvent une interprétation erronée de l'effet indésirable comme étant une nouvelle condition médicale.

Il arrive parfois qu'un nouveau médicament soit délibérément instauré pour prévenir ou traiter les effets indésirables d'un médicament : par exemple, instauration d'un laxatif en cas d'utilisation chronique d'un opioïde, ou d'un IPP chez les patients à risque pendant un traitement par AINS.

Toutefois, il n'est parfois pas souhaitable de combiner le médicament index et le médicament marqueur et il peut y avoir des conséquences négatives : ce sont les **cascades médicamenteuses problématiques**, qui sont au cœur de cet article de Folia. Un exemple :

> IECA (médicament index) **>** toux (effet indésirable) **>** codéine (médicament marqueur).
> Cette cascade est jugée problématique, car il existe des alternatives à l'IECA et que la codéine peut elle-même provoquer des effets indésirables alors qu'elle n'est pas efficace sur une toux causée par un IECA.

Les cascades médicamenteuses problématiques participent à la polymédication, tout en ajoutant possiblement de nouveaux effets indésirables provoqués par le médicament marqueur. Elles peuvent aussi donner lieu à une qualité de vie réduite, à un nombre supplémentaire de renvois vers d'autres professionnels de la santé et à une augmentation des frais de santé, entre autres.

Les recommandations en matière de reconnaissance et de prévention des cascades médicamenteuses problématiques fréquentes peuvent être précieuses pour les professionnels de la santé.

9 cascades médicamenteuses cliniquement significatives chez les patients âgés

Un groupe d'experts internationaux a sélectionné - dans la publication de **McCarthy et al (2022)[1]** - **9 cascades médicamenteuses cliniquement significatives chez les patients âgés qui sont associées à une prescription potentiellement inappropriée** (provenant de 139 cascades décrites dans l'article). Le groupe d'experts se composait de gériatres, de généralistes, de pharmaciens et d'infirmiers venus du Canada, des États-Unis, d'Israël, de Belgique, d'Irlande et d'Italie. Le **Tableau 1** énumère les 9 cascades médicamenteuses sélectionnées.

Tableau 1. Neuf cascades médicamenteuses cliniquement significatives chez les patients âgés, sélectionnées par un groupe d'experts [McCarthy et al].

Médicament index	Effet indésirable	Médicament marqueur
Système cardio-vasculaire		
Antagoniste du calcium	Œdème périphérique	Diurétique
Diurétique (de l'anse)	Incontinence urinaire	Médicament de l'instabilité vésicale
Système urogénital		
Anticholinergique contre l'instabilité vésicale	Troubles cognitifs	Inhibiteur de la cholinestérase ou mémantine
Alpha-1-bloquant	Hypotension orthostatique, vertiges	Médicament contre les vertiges (p. ex. bétahistine, antihistaminique)
Système ostéo-articulaire		
AINS	Élévation de la tension artérielle	Antihypertenseur
Système nerveux		
Benzodiazépine	Troubles de la mémoire et de la concentration	Inhibiteur de la cholinestérase ou mémantine
Benzodiazépine	Agitation paradoxale ou agitation après l'arrêt du traitement	Antipsychotique
Antipsychotique	Symptômes extrapyramidaux	Antiparkinsonien
ISRS / IRSN	Insomnie	Somnifère (p. ex. benzodiazépine, mélatonine)

19 cascades médicamenteuses avec 'preuves robustes'

Les auteurs d'une **synthèse méthodique (Shahid et al., 2024)[2]** ont identifié des cascades médicamenteuses en pratique ambulatoire étayées par des **'preuves robustes'** dans la littérature internationale (voir « + Plus d'infos »). Les auteurs ont retenu 19 cascades médicamenteuses sur les 94 analysées. Le **Tableau 2** énumère ces 19 cascades.

> Les « preuves robustes » sont définies comme suit : (1) un minimum de deux études observationnelles de bonne qualité ont établi une association significative entre le médicament index et le médicament marqueur et aucune étude n'a identifié d'effet opposé, (2) l'effet indésirable est mentionné dans la notice américaine, et (3) il existe un mécanisme prouvé expliquant que l'effet indésirable est provoqué par le médicament index.

Les cascades reprises au **Tableau 2** ne sont pas toujours des cascades médicamenteuses problématiques. Il s'agit par exemple de la cascade 'acide acétylsalicylique faiblement dosé > dyspepsie > IPP'. [**Note du CBIP** : Lors de l'utilisation d'acide acétylsalicylique, une protection gastrique peut être envisagée chez les personnes qui sont âgées de plus de 80 ans ou qui

présentent une comorbidité majeure, avec des antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'ulcère avec complications (hémorragie, perforation), pour autant que les effets indésirables de la prise d'IPP à long terme ne contrebalancent pas les bénéfices gastro-intestinaux escomptés (cf. Répertoire 2.1.1.1.).]

Trois cascades médicamenteuses se retrouvent également parmi les '9 cascades médicamenteuses cliniquement significatives chez les patients âgés' du Tableau 1 (antagonistes du calcium et œdème, antipsychotiques et symptômes extrapyramidaux ainsi que benzodiazépines et troubles de la mémoire et de la concentration).

Tableau 2. Cascades médicamenteuses étayées par des 'preuves robustes' dans la littérature internationale [Sahid et al.]

Médicament index	Effet indésirable	Médicament marqueur
Système cardio-vasculaire		
Antagoniste du calcium	Œdème périphérique	Diurétique
IECA	Toux	Antitussif
IECA	Infection des voies urinaires[1]	Nitrofurantoïne
Amiodarone	Hypothyroïdie	Lévothyroxine
Statine	Troubles du sommeil[2]	Somnifère
Statine	Symptômes du Bas Appareil Urinaire (SBAU)[3]	Spasmolytiques urologiques
Statine	Myalgies	Quinine[4], AINS
Acide acétylsalicylique faiblement dosé	Dyspepsie	IPP, antihistaminique H2
Système gastro-intestinal		
Gastroprocinétique	Symptômes extrapyramidaux	Antiparkinsonien
Système respiratoire		
Corticostéroïde inhalé	Candidose orale	Antimycosique
Système hormonal		
Glitazone (syn. thiazolidinedione)	Œdème périphérique	Diurétique
Gliflozine (syn. inhibiteur du SGLT2)	Candidose génitale	Antimycosique
Système nerveux		
Benzodiazépine	Troubles de la mémoire et de la concentration	Médicament anti-Alzheimer
Antipsychotique	Symptômes extrapyramidaux	Antiparkinsonien
Antidépresseur	Symptômes extrapyramidaux	Antiparkinsonien
Lithium	Symptômes extrapyramidaux	Antiparkinsonien
Certains antiépileptiques (phénytoïne, acide valproïque, phénobarbital, carbamazépine, oxcarbazépine)	Hypothyroïdie[5]	Lévothyroxine
Flunarizine[6]	Dépression	Antidépresseur
Inhibiteur de la cholinestérase	Incontinence urinaire	Médicament de l'instabilité vésicale (anticholinergique)

[1]: Le Kompas et Martindale **ne citent pas** l'infection des voies urinaires parmi les effets indésirables des IECA.Shahid et al. mentionnent le possible mécanisme suivant : « *ACEi may reduce GFR and urine output and consequently compromise bacterial clearance from the renal system*» Mais il n'existe donc pas de preuves directes.

[2]: Martindale cite l'insomnie parmi les effets indésirables rares des statines. Martindale indique aussi que des modifications de la structure du sommeil ont été déclarées avec certaines statines, mais que les preuves sont contradictoires.

[3]: Le Kompas et Martindale **ne citent pas** les SBAU tels que pollakiurie ou la nycturie parmi les effets indésirables des statines. Shahid et al. mentionnent qu'une fréquence accrue des mictions pourrait se produire en raison d'une baisse du taux de cholestérol. Mais il n'existe donc pas de preuves directes.

[4]: La quinine n'est pas disponible en Belgique, mais elle fait parfois l'objet d'une préparation magistrale. La quinine est toujours à déconseiller en cas de crampes musculaires : le faible bénéfice ne contrebalance pas le risque d'effets indésirables graves, parfois fatals, même à dose thérapeutique (cf. Folia d'avril 2018).

[5]: L'hypothyroïdie est citée dans certains RCP, mais pas dans tous, pas plus que dans toutes nos sources parmi les effets indésirables des antiépileptiques mentionnés. Dans le Répertoire, nous indiquons dans les interactions de la lévothyroxine (cf. 5.3.1.) que *certains antiépileptiques peuvent diminuer la concentration de thyroxine libre par induction enzymatique et qu'il peut donc être nécessaire de surveiller la TSH chez les patients sous lévothyroxine et, le cas échéant, d'augmenter la dose de lévothyroxine*

[6]: La flunarizine n'est pas disponible en Belgique.

Cascades médicamenteuses dose-dépendantes

La **synthèse méthodique d'Adrien et al. (2023)**[3] a analysé 115 cascades médicamenteuses différentes afin d'examiner si elles étaient **dose-dépendantes** et si la publication d'origine formulait des **recommandations** pour la résolution de la cascade (arrêt ou diminution de dose du médicament index, ou encore relais vers un autre médicament).

La synthèse méthodique a sélectionné 95 publications comptabilisant 115 cascades médicamenteuses. Une publication était sélectionnée si elle contenait une analyse statistique identifiant ou confirmant la cascade médicamenteuse et si les effets indésirables du médicament index étaient confirmés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).
Les combinaisons intentionnelles (p. ex. un laxatif en cas de traitement par un opioïde), les cascades insuffisamment étayées, les rapports de cas et les synthèses ont été exclus.

Les auteurs ont trouvé soit des informations relatives à la dose-dépendance, soit des recommandations pour résoudre la cascade pour **52 cascades médicamenteuses**.

- La **dose-dépendance** a été examinée et confirmée par les auteurs pour **12 cascades** : **cf. Tableau 3**. Cela signifie donc qu'une réduction de la dose du médicament index pourrait contribuer à prévenir ou à inverser la cascade. Les études différaient toutefois en termes de méthode et de définition d'une « dose élevée ». De ce fait, il est difficile de formuler des recommandations uniformes.
- Bon nombre de **recommandations** étaient d'ordre général, comme la diminution de la posologie ou l'arrêt du médicament index, sans conseils spécifiques pour la sécurité de ce processus. Pour 22 cascades, il était recommandé de **relayer le médicament index**, mais des **alternatives concrètes** n'étaient proposées que dans 3 des 52 cas. Voilà qui limite l'applicabilité des recommandations dans la pratique clinique.

  - Relais vers l'ondansétron ou le granisétron en cas de symptômes extrapyramidaux provoqués par le métoclopramide.
  - Relais vers un sartan en cas de toux provoquée par un IECA.
  - Relais vers un collyre de bétaxolol (ou tout autre médicament antiglaucomateux) en cas de limitation du flux respiratoire provoquée par un médicament antiglaucomateux. [**Note du CBIP :** des bronchospasmes peuvent survenir après l'utilisation de bêta-bloquants oculaires. Ce risque est moindre avec des bêta-bloquants cardiosélectifs, comme le bétaxolol, mais il n'est pas inexistant.]

Tableau 3. Cascades à dose-dépendance confirmée [Adrien et al.].

Médicament index	Effet indésirable	Médicament marqueur
Système cardio-vasculaire		
Antagoniste du calcium	Œdème périphérique	Diurétique
Thiazides et apparentés	Goutte	Médicament contre la goutte
Amiodarone	Hyperthyroïdie	Antithyroïdien
Amiodarone	Hypothyroïdie	Hormone thyroïdienne
Système gastro-intestinal		
Métoclopramide	Symptômes extrapyramidaux	Antiparkinsonien
Système respiratoire		
Corticostéroïde inhalé	Candidose orale	Antimycosique
Système hormonal		
Corticostéroïde	Hyperglycémie	Antidiabétique
Pathologies ostéo-articulaires		
AINS	Hypertension	Antihypertenseur
Système nerveux		
Antipsychotique	Symptômes extrapyramidaux	Antiparkinsonien
Prégabaline	Œdème périphérique	Diurétique
Gabapentine	Œdème périphérique	Diurétique
Dermatologie		
Acitrétine	Candidose vulvovaginale	Antimycosique

Une situation-type, la cascade médicamenteuse antagoniste du calcium – diurétique

La cascade médicamenteuse **antagoniste du calcium > œdème périphérique > diurétique** était abordée dans chacune des études traitées.
Une **étude de cohorte canadienne**[4] a examiné la fréquence et les conséquences de cette cascade médicamenteuse dans un

groupe de personnes âgées (> 65 ans).
L'étude a inclus quelque 40 000 patients chez qui un antagoniste du calcium était instauré pour hypertension. Pour être inclus, les patients ne devaient pas souffrir d'insuffisance cardiaque, ni utiliser de diurétiques au début de l'étude.

La cascade médicamenteuse était présente chez environ 1 900 des 40 000 patients – **près de 5 %** donc – qui se sont vus prescrire un diurétique dans les 90 jours suivant l'initiation de l'antagoniste du calcium.
Les effets indésirables graves ont été plus fréquents dans le groupe 'cascade médicamenteuse'. Les effets indésirables graves étaient définis comme suit : renvoi vers un service d'urgences ou hospitalisation dans les 90 jours suivant la prescription du diurétique. Il y a eu une augmentation de 21 % dans le groupe 'cascade médicamenteuse' (donc, avec le diurétique) par rapport au groupe sans diurétique.

Prévenir et résoudre les cascades médicamenteuses

Le Farmacotherapeutisch Kompas[5] émet des recommandations, sur la base de la littérature, pour prévenir et résoudre les cascades médicamenteuses : cf. **Tableau 4**.

Pour prévenir les cascades médicamenteuses, le conseil le plus important à donner aux prescripteurs est d'envisager, à chaque nouveau symptôme, qu'il puisse s'agir d'un effet indésirable. Il est également important d'informer les patients et/ou leurs proches des effets indésirables éventuels, en s'attachant à trouver l'équilibre entre une information adéquate et une crainte d'effets indésirables.

Tableau 4. Principales recommandations issues de la littérature pour prévenir ou résoudre les cascades médicamenteuses [Farmacotherapeutisch Kompas]

Conseil principal : à chaque nouveau symptôme, envisagez qu'il puisse s'agir d'un effet indésirable d'un médicament, en particulier après l'instauration d'un traitement, une modification de dose, une interaction possible ou une altération de l'élimination des médicaments (p. ex. en cas d'insuffisance rénale).
Réduisez le risque d'effets indésirables médicamenteux – surtout chez les personnes âgées – en débutant avec une faible dose et en l'adaptant selon le tableau clinique.
Interrogez explicitement les patients sur la survenue d'effets indésirables après l'instauration d'un traitement.
Informez les patients et leurs proches des effets indésirables potentiels des médicaments ainsi que des conduites à tenir en cas d'apparition d'un de ceux-ci (dans un langage accessible).
En cas de suspicion d'effet indésirable, envisagez une réduction de dose, l'arrêt ou le remplacement du médicament index ; surveillez si les symptômes régressent et si l'état du patient s'améliore.
En cas de suspicion de cascade médicamenteuse, interrompez le médicament marqueur et ajustez le médicament index afin de prendre en charge l'effet indésirable.
Communiquez les raisons de la prescription et les modifications thérapeutiques au sein de la chaîne de soins et conservez-les.
Ajoutez des signaux d'alerte dans les dossiers électroniques pour identifier des associations médicamenteuses pouvant révéler des cascades médicamenteuses problématiques.
Si les bénéfices du médicament index l'emportent sur les risques, il peut être décidé de poursuivre volontairement à la fois le médicament index et le médicament marqueur ; documentez ce choix.

Commentaires du CBIP

- La polymédication est un problème croissant chez les patients âgés et vulnérables. Les cascades médicamenteuses y contribuent en (petite) partie.
- La connaissance et la reconnaissance des cascades médicamenteuses ainsi que les lignes directrices visant leur prévention et leur résolution contribuent à sécuriser l'usage des médicaments et à améliorer les soins aux patients. Pour prévenir les cascades médicamenteuses, le principal conseil est de **toujours envisager, à chaque nouveau symptôme, qu'il puisse s'agir d'un effet indésirable** d'un médicament, en particulier après l'instauration ou la modification de dose d'un médicament.
- Toute contribution à l'**analyse rationnelle d'une liste de médicaments** est la bienvenue. Le CBIP a publié ces outils concernant la **revue de la médication** :
  - Folia de septembre 2024 sur l'entretien d'accompagnement de Bon Usage des Médicaments « BUM Revue de la médication ».
  - E-learning « Revue de la médication, lancez-vous ! ».
  - Répertoire > Intro.6.7. *Deprescribing*.
- Les cascades médicamenteuses étaient au programme de notre **symposium** « Journée de la Pharmacothérapie » de cette année. Pour la présentation et la vidéo, voir notre site web.

Sources spécifiques

1 McCarthy LM, Savage R, Dalton K et al.ThinkCascades: A Tool for Identifying Clinically Important Prescribing Cascades Affecting Older People. Drugs & Aging (2022) 39:829–840 (https://doi.org/10.1007/s40266-022-00964-9)

2 Shahid F, Doherty A, Wallace E et al. Prescribing cascades in ambulatory care: A structured synthesis of evidence. Pharmacotherapy 2024;44(1):87-96 (doi: 10.1002/phar.2880).

3 Adrien O, Mohammad AK, Hugtenburg JG, et al.Prescribing Cascades with Recommendations to Prevent or Reverse Them: A Systematic Review.Drugs Aging. 2023 Dec;40(12):1085-1100. doi: 10.1007/s40266-023-01072-y. Epub 2023 Oct 20.PMID: 37863868; PMCID: PMC10682291. Artikel volledig te raadplegen via https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-023-01072-y

4 Rochon PA, Austin PC, Normand SL et al.Association of a calcium channel blocker and diuretic prescribing cascade with adverse events: A population-based cohort study. J Am Geriatr Soc. 2024 Feb;72(2):467-478. doi: 10.1111/jgs.18683. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38009803.

5 Farmacotherapeutische Kompas. Voorschrijfcascades. Via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/farmacologie/voorschrijfcascades

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.