

La cascade médicamenteuse : comment la prévenir, la détecter et résoudre les problèmes qu'elle engendre

Louise Mallet^{1,2,3}, B.Sc.Pharm., Pharm.D., CGP, FESCP

¹Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

³Rédactrice adjointe, *Pharmactuel*, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 13 mars 2016; Accepté après révision le 16 mars 2016

Exposé de la question

On vous demande en consultation auprès d'une dame âgée de 90 ans. Elle demeure avec sa fille et vient de faire une chute. Sa fille mentionne qu'elle a perdu au moins 2,5 kg au cours des trois derniers mois. Elle pèse 40 kg et mesure 158 cm. Elle prend les médicaments suivants : donépézil 10 mg une fois par jour le matin, dompéridone 10 mg deux fois par jour, amlodipine 5 mg une fois par jour, irbésartan 150 mg une fois par jour, furosémide 20 mg une fois par jour, bêtahistine 16 mg deux fois par jour, calcium 500 mg une fois par jour, vitamine D 10 000 unités une fois par semaine le dimanche. Elle souffre d'hypertension, de démence, d'ostéoporose et de constipation. Sa pression artérielle ce matin est de 120/60 en position couchée et de 90/50 après trois minutes en position debout. Détectez-vous des cascades médicamenteuses pour cette patiente? Comment les reconnaître et résoudre les problèmes engendrés par celles-ci?

Réponse à la question

Qu'est-ce qu'une cascade médicamenteuse?

Rochon et coll. ont décrit pour la première fois la cascade médicamenteuse en 1997¹. Une cascade débute lorsqu'un effet indésirable à un médicament prescrit est interprété comme étant un nouveau problème médical (figure 1). Un deuxième médicament est alors prescrit pour traiter l'effet indésirable du premier médicament, et ainsi de suite.

Que nous révèlent les études qui figurent dans la documentation scientifique?

Les premières études laissant entrevoir le concept d'une cascade médicamenteuse datent du milieu des années 90. Afin de déterminer s'il existait une association entre la prescription d'un nouvel antihypertenseur après l'utilisation d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à des personnes d'un âge égal ou supérieur à 65 ans demeurant à domicile, une étude cas-témoins a analysé les données de la banque de données Medicaid du New Jersey (États-Unis)². Durant la période allant de novembre 1981 à février 1990, 9 411 cas patients qui avaient commencé à prendre un nouvel antihypertenseur ont été comparés à un groupe témoin de même taille, choisi de manière aléatoire. Le rapport de

Prescription du médicament n° 1

→ Effet indésirable interprété comme un nouveau problème médical

→ Prescription du médicament n° 2

→ Effet indésirable interprété comme un nouveau problème médical

→ et la cascade continue

Figure 1. Cascade médicamenteuse

cotes (RC) ajusté de l'ajout d'un antihypertenseur pour les utilisateurs récents d'un AINS (défini comme étant les sujets ayant reçu un AINS dans la période de 60 jours suivant la date de la première ordonnance d'un antihypertenseur) comparé aux non-utilisateurs était de 1,66 (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 1,54-1,80; $p < 0,0001$). Le RC ajusté de l'ajout d'un antihypertenseur augmentait également avec l'augmentation des doses d'AINS comparativement au groupe témoin pour les utilisateurs de doses faibles d'AINS (RC:1,55; IC 95 %:1,38-1,74; $p < 0,0001$); pour les utilisateurs de doses moyennes (RC:1,64; IC 95 %:1,44-1,87; $p < 0,0001$); et pour les utilisateurs de doses élevées (RC:1,82; IC 95 %:1,62-2,05; $p < 0,0001$)².

Dans une étude cas-témoins, Avorn et coll. ont évalué s'il existait une association entre la prescription d'un nouveau médicament antiparkinsonien (soit la lévodopa) à des patients d'un âge égal ou supérieur à 65 ans sous métoclopramide. Cette étude aussi a fait appel à la banque de données Medicaid du New Jersey (États-Unis). Les utilisateurs de métoclopramide étaient trois fois plus susceptibles de se voir prescrire de la lévodopa que les non-utilisateurs (RC:3,09; IC 95 %:2,25-4,26). Le risque augmentait avec l'augmentation de la dose quotidienne du métoclopramide pour une dose allant jusqu'à 10 mg (RC:1,19; IC 95 %:0,58-2,81); pour une dose supérieure à 10 mg et inférieure ou égale à 20 mg (RC:3,33; IC 95 %:1,98-5,58); et pour une dose supérieure à 20 mg (RC:5,25; IC 95 %:1,16-8,50)³.

Les crampes musculaires et, par conséquent, la prescription de la quinine sont souvent associées à l'utilisation de diurétiques, de statines et d'agonistes β_2 à longue durée

d'action⁴. En utilisant la banque de données PharmaNet de la Colombie-Britannique, au Canada, à l'aide d'une analyse de symétrie d'une séquence, Garrison et coll. ont évalué si le nombre de première ordonnance de quinine avait augmenté entre le 1^{er} décembre 2001 et le 30 novembre 2006 pour les personnes d'un âge égal ou supérieur à 50 ans qui avaient reçu une nouvelle ordonnance d'un diurétique, d'une statine ou d'un agoniste β_2 à longue durée d'action. Les auteurs rapportent les résultats de cette analyse en fonction d'une nouvelle ordonnance de diurétique (RC:1,47;IC 95 %:1,33-1,63; $p<0,001$), de statine (RC:1,16;IC 95 %:1,04-1,29; $p=0,004$) ou d'agoniste β_2 à longue durée d'action (RC:2,42;IC 95 %:2,02-2,89; $p<0,001$)⁴.

Dans une étude transversale, Carnahan et coll. ont évalué la fréquence de l'utilisation d'un anticholinergique parmi les personnes de plus de 50 ans recevant un inhibiteur de la cholinestérase et bénéficiaires du programme Medicaid de l'Iowa (États-Unis)⁵. Les auteurs ont défini les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques comme ceux ayant un score de 2 ou de 3 sur l'échelle *Clinician-Rated Anticholinergic Scale*. Les auteurs rapportent que la fréquence d'utilisation d'au moins un médicament ayant des propriétés anticholinergiques est égale à 35,4 % dans une population d'âge moyen de $81,6 \pm 8,4$ ans. Parmi les anticholinergiques les plus fréquemment prescrits, on retrouvait la ranitidine, l'oxybutynine, l'amitriptyline, la dicyclomine, l'atropine, l'hyoscine et la toltérodine. Les auteurs précisent que 30,2 % des patients ayant reçu une nouvelle ordonnance d'un inhibiteur de la cholinestérase avaient déjà une ordonnance active d'anticholinergique. De plus, 33,5 % des participants ont également reçu une nouvelle ordonnance d'anticholinergique après la prescription d'un inhibiteur de la cholinestérase⁵.

Dans une étude rétrospective, Esper et coll. ont évalué à quel point les neurologues étaient aptes à poser un diagnostic de parkinsonisme provoqué par les médicaments⁶. Les auteurs ont effectué une évaluation rétrospective de tous les nouveaux dossiers des patients dirigés vers la clinique du mouvement pour une évaluation de la présence d'une maladie de Parkinson. Des 354 patients ayant reçu un diagnostic de maladie de Parkinson, 24 (6,8 %) avaient un parkinsonisme provoqué par les médicaments : 46 % prenaient des antipsychotiques atypiques et 29 % étaient sous métoclopramide. De ces 24 patients, seulement un patient avait reçu un diagnostic approprié, 19 ayant été évalués par un neurologue sans que ce dernier ne diagnostique un parkinsonisme provoqué par les médicaments. La majorité des patients continuaient les médicaments susceptibles de provoquer un parkinsonisme, en plus de se voir prescrire une nouvelle ordonnance d'agents dopaminergiques. Les auteurs concluent l'étude en mentionnant que les neurologues sous-estiment souvent les médicaments pouvant provoquer un parkinsonisme. Cette étude a permis de mettre en évidence des cascades médicamenteuses : la prescription de métoclopramide ou d'un antipsychotique atypique a entraîné l'apparition d'effets extra-pyramidaux, puis la prescription d'agents dopaminergiques.

Tannenbaum et coll. ont publié un article révisant les mécanismes d'action par lesquels les médicaments prescrits pour l'insuffisance cardiaque (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

[IECA], bêta-bloquants) peuvent aggraver les symptômes qui touchent les voies urinaires inférieures⁷. Les peptides natriurétiques jouent un rôle important dans l'élimination du sodium par les reins et la régulation des volumes intravasculaires. Le peptide cérébral natriurétique ou peptide natriurétique de type B (BNP) a un effet diurétique et vasodilatateur. Il diminue également l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone. Des niveaux élevés de BNP ont été associés à une polyurie nocturne chez les personnes âgées. Les diurétiques ou les IECA utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque peuvent augmenter le risque d'incontinence urinaire. Les auteurs décrivent des stratégies pharmacologiques et non pharmacologiques pour prévenir une cascade médicamenteuse due à l'ajout d'un agent antimuscarinique ou d'un agoniste spécifique des récepteurs bêta-3 adrénergiques⁷.

Quels sont les cas de cascade médicamenteuse décrits dans la documentation scientifique?

Il existe peu de cas décrivant la présence de cascades médicamenteuses dans la documentation scientifique. Liu et coll. présentent le cas d'une dame de 80 ans sous énalapril pour une hypertension. Elle a développé une toux sèche pour laquelle son médecin lui a prescrit de la guaifénésine et de la codéine. Deux jours plus tard, elle rappelle son médecin pour une toux persistante. Il lui prescrit de la lévofloxacine. Trois jours plus tard, elle est admise au service des urgences pour une diarrhée grave et une confusion. Un diagnostic de *Clostridium difficile* est posé et un traitement par métronidazole est entamé. On supprime l'énalapril, la guaifénésine et la codéine. La toux disparaît⁸.

Un patient de 70 ans est admis dans l'unité des soins intensifs pour une hémorragie sous-durale et une contusion des lobes frontaux à la suite d'une chute. Il prenait les médicaments suivants : donépézil, carbonate de calcium, alendronate, pravastatine, ezétimibe, oméprazole, péridopril. Il a démarré son traitement par donépézil deux mois avant son admission dans l'unité des soins intensifs. Peu de temps après le début de ce traitement, il a souffert de diarrhée et de problèmes gastro-intestinaux. En attente de son rendez-vous chez le gastroentérologue, il a acheté du subsalicylate de bismuth sans ordonnance, puisque selon lui ce produit soulageait ses symptômes. Ses amis notent une démarche instable et une déficience fonctionnelle qui entraînent la chute traumatique. À son admission à l'hôpital, une toxicité liée à de fortes doses de salicylates est rapportée, sans que le niveau de toxicité n'ait cependant été mentionné. La cascade médicamenteuse est due à l'ordonnance du donépézil, aux symptômes gastro-intestinaux et à la prise du subsalicylate de bismuth, ayant contribué à la chute traumatique⁹.

Quelles sont les cascades médicamenteuses les plus fréquemment rencontrées?

En pratique clinique, on observe de nombreuses cascades médicamenteuses entraînant des effets indésirables pour le sujet âgé. Le tableau I présente les médicaments le plus fréquemment associés à de telles cascades, les conséquences néfastes pour les patients, ainsi que le nouveau médicament que le professionnel prescrit en complément, croyant être en présence d'un nouveau problème médical plutôt que de réaliser qu'il s'agit d'un effet indésirable provoqué par le premier médicament.

Tableau I. Exemples de cascades médicamenteuses observées en pratique

Médicament 1	Effets indésirables	Médicament 2
Alendronate	Trouble gastro-intestinal	Pantoprazole
Amlodipine	Œdème du pied	Furosémide ou hydrochlorothiazide
Antihypertenseur	Étourdissement	Bétahistine
Atorvastatine	Crampes musculaires	Quinine
Atorvastatine	Crampes musculaires	Prégabaline
Bupropion	Insomnie	Mirtazapine
Ciprofloxacine	Hallucinations	Rispéridone
Citalopram	Nausées	Dompéridone
Digoxine	Nausées	Métoclopramide
Donépézil	Incontinence urinaire	Toltérodine
Donépézil	Nausées	Métoclopramide
Énalapril	Toux	Codéine
Gabapentine	Œdème du pied	Furosémide ou hydrochlorothiazide
Prégabaline	Œdème du pied	Furosémide ou hydrochlorothiazide

Comment prévenir les cascades médicamenteuses?

En pratique, lorsque la liste des médicaments d'un patient âgé s'allonge, il devient difficile de détecter les cascades médicamenteuses. Comment distinguer le médicament prescrit pour traiter un problème médical de celui utilisé pour traiter un effet indésirable provoqué par un autre médicament? Pour un patient âgé, les conséquences cliniques des cascades médicamenteuses prennent souvent la forme de syndromes gériatriques, soient une chute, une perte de poids, une confusion ou un delirium, qui à leur tour conduisent à une visite au service des urgences et à une hospitalisation. Différents facteurs peuvent contribuer à la présence d'une cascade médicamenteuse : personne âgée vulnérable ou fragile, prise de plusieurs médicaments, visite au service des urgences, hospitalisation, ajout de nouveaux médicaments, absence de continuité de soins entre les différents intervenants ou les différents milieux de soins, présence de plusieurs médecins spécialistes, tableau clinique souvent associé à un syndrome gériatrique (chute, étourdissements, delirium) ou tout simplement le fait que le patient ou un membre de la famille ne mentionne pas l'apparition d'un effet indésirable après la prise d'un nouveau médicament ou après l'ajustement de la posologie d'un médicament. Le tableau II présente les questions que les prescripteurs ou les pharmaciens doivent se poser pour prévenir une cascade médicamenteuse^{10,11}.

Le pharmacien devrait questionner les patients sur la présence des principaux effets indésirables des médicaments associés aux cascades médicamenteuses observées en pratique (tableau I). Par exemple, un patient qui prend de l'amlodipine (7,5 mg une fois par jour) pour son hypertension se présente avec une nouvelle ordonnance de furosémide (40 mg une fois par jour). En discutant avec le patient, le pharmacien réalise que ce médicament a été prescrit en raison de la présence de « pieds enflés ». Il peut donc faire le lien suivant : amlodipine, œdème du pied, furosémide; autrement dit, présence d'une cascade médicamenteuse.

Tableau II. Méthodes pour empêcher l'apparition d'une cascade médicamenteuse

Commencer un nouveau traitement médicamenteux en prescrivant une dose gériatrique, c'est-à-dire la moitié de la dose usuelle. Pour un patient frêle ou de faible poids, prescrire initialement un quart de la dose usuelle avant d'augmenter graduellement la dose.
Jusqu'à preuve du contraire, considérer la présence de tout nouveau symptôme comme étant un effet indésirable, particulièrement lorsqu'il survient après l'ajout d'un nouveau médicament ou l'ajustement d'une posologie.
Demander au patient s'il a présenté de nouveaux symptômes après la prise d'un nouveau médicament ou l'ajustement d'une posologie.
Remettre de l'information écrite adaptée aux patients sur les principaux effets indésirables des médicaments.

Dans le cadre de la *Loi 41*, le pharmacien peut faire les interventions suivantes : pour cette patiente, la cible thérapeutique pour la pression artérielle n'est pas connue. Le pharmacien a détecté une cascade médicamenteuse, soit la prescription d'un nouveau médicament pour traiter un effet indésirable provoqué par la prise de l'amlodipine. Le pharmacien peut prendre la pression artérielle du patient, si possible à la fois en position couchée et debout, pour évaluer la présence d'une hypotension orthostatique et communiquer l'information au médecin pour en discuter. On peut donc discuter des cibles thérapeutiques pour ce patient. Si la pression artérielle n'est pas contrôlée sous amlodipine et que le patient présente un œdème du pied qui l'incommode, on peut envisager de cesser de suivre ce traitement médicamenteux et de le remplacer par la prise d'un autre antihypertenseur, en fonction des autres problèmes médicaux du patient. On peut également penser à diminuer la posologie de l'amlodipine à 5 mg et réévaluer l'état du patient deux semaines plus tard. Dans ce cas, le pharmacien refuse de délivrer le furosémide.

Comment détecter et résoudre un problème de cascade médicamenteuse?

La mise en évidence de la présence d'une cascade médicamenteuse exige de bien connaître les antécédents médicamenteux du patient, d'objectiver la chronologie des dernières ordonnances et de mettre en évidence les nouveaux symptômes associés à l'utilisation d'un nouveau médicament ou à la modification de la posologie d'un médicament^{10,11}. Il faut questionner le patient ou la famille afin de découvrir le lien de causalité.

Une fois la cascade médicamenteuse mise en évidence, le patient doit cesser de prendre les médicaments en rapport avec la cascade. Une conversation avec le médecin permettra de discuter des options possibles. Le dernier médicament prescrit lié à la cascade doit être supprimé. Par exemple, on supprime le furosémide prescrit pour traiter l'œdème du pied provoqué par l'amlodipine, puisque le furosémide n'est pas efficace dans cette situation. On pourrait également diminuer la dose d'amlodipine prescrite et voir si l'œdème disparaît; en cas contraire, l'amlodipine peut être supprimée et remplacée par un autre antihypertenseur, en tenant compte des autres problèmes de santé du patient. Il faut expliquer la cascade médicamenteuse dans le dossier du patient en mentionnant « cascade médicamenteuse-amlodipine-œdème du pied-furosémide ».

Conclusion

L'analyse de la situation de la patiente présentée dans la section « Exposé de la question » permet de mettre en évidence trois cascades médicamenteuses possibles. La première correspond à l'ajout récent de donépézil, une posologie trop élevée par rapport au poids de la patiente, la perte de poids, la perte d'appétit et la présence de nausées signalées par la fille, puis une nouvelle prescription de dompéridone. La deuxième cascade médicamenteuse est liée à la prise de trois antihypertenseurs : amlodipine 5 mg une fois par jour, irbésartan 150 mg une fois par jour et furosémide 20 mg une fois par jour. La troisième cascade est associée à la prescription de furosémide après l'augmentation de la dose d'amlodipine de 2,5 mg à 5 mg. Sa fille précise que sa mère a des difficultés à mettre ses souliers. Elle mentionne également que sa mère avait des étourdissements et on a ajouté une prescription de bêtahistine 16 mg deux fois par jour. La pression artérielle ce matin est de 120/60 en position couchée et de 90/50 après trois minutes en position debout.

Comment éliminer ou résoudre ce problème de cascades médicamenteuses? Dans un premier temps, il faut supprimer le furosémide, la dompéridone et la bêtahistine et diminuer la dose de donépézil à 5 mg une fois par jour. On évalue alors si les nausées disparaissent, si la patiente recommence à manger et si elle gagne du poids en la pesant toutes les

semaines. L'objectif thérapeutique pour la pression artérielle systolique de cette patiente est qu'elle soit inférieure à 160 en l'absence d'hypotension orthostatique. Une fois le furosémide supprimé, la dose d'amlodipine est diminuée à 2,5 mg une fois par jour et une prise de la pression artérielle de la patiente est effectuée une fois par jour pendant quelques jours, en position couchée et debout.

Les cascades médicamenteuses représentent des sources d'effets indésirables importants en gériatrie. Les professionnels de la santé doivent les prévenir, les détecter et y trouver une solution afin de prévenir des syndromes gériatriques qui, pour certaines personnes, peuvent conduire à des pertes significatives d'autonomie fonctionnelle et, parfois, à un hébergement en soins de longue durée.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiels. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Rochon P, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 1997;315:1096-9.
2. Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA* 1994;272:781-6.
3. Avorn J, Gurwitz JH, Bohn RL, Mogun H, Monane M, Walker A. Increased incidence of levodopa therapy following metoclopramide. *JAMA* 1995;274:1780-2.
4. Garrison SR, Dormuth CR, Morrow RL, Carney GA, Khan KM. Nocturnal leg cramps and prescription use that precedes them. *Arch Intern Med* 2011;172:120-6.
5. Carnahan RY, Lund BC, Perry PJ, Chrischilles EA. The concurrent use of anticholinergics and cholinesterase inhibitors: rare event or common practice? *J Am Geriatr Soc* 2004;52:2082-7.
6. Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 2008;23:401-4.
7. Tannenbaum C, Johnell K. Managing therapeutic competition in patients with heart failure, lower urinary tract symptoms and incontinence. *Drugs Aging* 2014;31:93-101.
8. Liu PT, Argento VS, Skudlarska BA. Prescribing cascade in an 80-year-old Japanese immigrant. *Geriatr Gerontol Int* 2009;9:402-4.
9. Rosenberg J, Rochon PA, Gill SS. Unveiling a prescribing cascade in an older man. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:580-1.
10. Rigby D. Avoiding the prescribing cascade. *Austr J Pharm* 2008;89:6-7.
11. Kalisch LM, Caughey GE, Roughead EE, Gilbert AL. The prescribing cascade. *Austr Prescr* 2011;34:161-6.