Traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées

Rapport d'évaluation des technologies de la santé

Mars 2015

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Rapport rédigé par
Marie-Claude Breton, Mélanie Turgeon et Éric Tremblay

Avec la collaboration de
Cathy Gosselin

Le présent rapport a été présenté au Comité scientifique permanent de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à sa réunion du 23 janvier 2015.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document, le guide d'usage optimal et les documents complémentaires sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteurs
Marie-Claude Breton, Ph. D.
Mélanie Turgeon, B. Pharm., M. Sc.
Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

Collaborateurs
Cathy Gosselin, M. Sc.

Coordonnatrice scientifique
Mélanie Tardif, Ph. D.

Direction scientifique
Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Recherche d'information scientifique
Lysane St-Amour, MBSI
Caroline Dion, MBSI, *bibl. prof.*

Soutien documentaire
Micheline Paquin, *tech. doc.*

Édition

Responsable
Renée Latulippe

Coordination
Véronique Baril

Révision linguistique
Révision Littera Plus

Traduction
Edith Skewes-Cox

Mise en pages
Lolita Haddad

Vérification bibliographique
Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2015
Bibliothèque et Archives Canada, 2015
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-72764-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2015

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées – Rapport d'évaluation des technologies de la santé. Rapport rédigé par Marie-Claude Breton, Mélanie Turgeon et Éric Tremblay avec la collaboration de Cathy Gosselin. Québec, Qc : INESSS; 67p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

D^re^ Nathalie Champoux, médecin de famille, professeure agrégée de clinique et chercheuse, directrice du programme avancé en soins aux personnes âgées (PASAPA), Département de médecine de famille et d'urgence (DMFMU), Université de Montréal

Dr Guy Lacombe, interniste-gériatre, professeur titulaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Autres contributions

Outre les lecteurs externes, l'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^me^ Isabelle Beaudoin, Ph. D., professionnelle scientifique à l'INESSS

M^me^ Hélène Guay, Ph. D., professionnelle scientifique à l'INESSS

M André Jean, conseiller en éthique à l'INESSS

Dr François Philippon, cardiologue, Hôpital Laval

Comité de suivi

Le comité de suivi a pour mandat de donner des opinions sur la pertinence et l'acceptabilité stratégique du guide d'usage optimal.

M^me^ Sylvie Belleville, représentante de l'Ordre des psychologues du Québec et membre de l'Association québécoise des neuropsychologues (AQNP)

M^me^ Odette de Grandpré, représentante de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)

Dr Serge Gauthier, représentant de la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ)

M^me^ Lucie Laurent, représentante du Regroupement provincial des comités d'usagers (RPCU)

M^me^ Louise Mallet, représentante de l'Association des pharmaciens d'établissement de santé (APES)

M^me^ Diane Roch, Fédération québécoise des Sociétés Alzheimer (FQSA)

Dr Maurice Thibault, représentant de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ)

M^me^ Karine Thorn, représentante de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ)

Comité consultatif

Le comité consultatif a pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS – dans ce cas-ci sur le traitement pharmacologique spécifique de la démence – afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et celle de la pratique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou une perspective essentielle à la réalisation des travaux. Il offre aussi de la rétroaction à différentes étapes du projet. Les membres du comité consultatif sont :

Dr Michel Cauchon, médecin de famille, Unité de médecine familiale Maizerets

M. Gilles Cossette, infirmier praticien, CSSS du Nord de Lanaudière

Mme Monique Garant, pharmacienne, Institut universitaire en santé mentale de Québec

Dr Dominic Gauthier, médecin de famille, Clinique médicale Saint-Eugène

Dre Catherine Girouard, gériatre, Hôtel-Dieu de Lévis

M. Simon Dumont-Laviolette, pharmacien, Pharmacie Ian Di Maulo, David Kenny et Anne-Marie Côté, Terrebonne

Dr Claude Patry, médecin de famille, Clinique médicale Loretteville

Mme Lucie Raymond, pharmacienne, CSSS de la Vieille-Capitale

Dr Alain Robillard, neurologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Dre Nathalie Shamlian, géronto-psychiatre, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Dr Louis Verret, neurologue, Hôpital de l'Enfant-Jésus - Clinique de la mémoire et d'épilepsie

Déclaration de conflits d'intérêts

Les auteurs du rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport. Les membres du comité consultatif qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

Mme Monique Garant : rémunération pour des charges d'enseignement à l'Université Laval.

Dr Claude Patry : financement ou versement d'honoraires par Pfizer et Novartis pour la réalisation d'une communication verbale; financement par Novartis pour des activités personnelles de formation.

Dr Alain Robillard : financement ou allocation pour un voyage, par Novartis Pharma; financement ou versement d'honoraires par Novartis et Merck pour la réalisation d'une communication verbale; membre des comités consultatifs de Novartis, Merck et Pfizer; rémunération pour des charges d'enseignement à l'Université de Montréal; financement à titre de subvention de recherche par Eli-Lily, Novartis, Merck, Elan et Eisai.

Dre Nathalie Shamlian : financement de Novartis pour la clinique de la mémoire; financement ou versement d'honoraires à titre de subvention de recherche par Novartis et Astra Zeneca.

Dr Louis Verret : financement ou allocation pour un voyage, par Novartis et Pfizer; rémunération par Novartis à titre de consultant ou d'expert; rémunération par Pfizer pour des charges d'enseignement; financement ou versement d'honoraires par Jassen et Lundbeck pour des activités personnelles de formation.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

Membres

M. Pierre Dostie
- Directeur des clientèles en Dépendances (CSSS et Centre de réadaptation en dépendances), Santé mentale, Enfance, jeunesse et famille, et Santé publique au CSSS de Jonquière
- Chargé de cours en travail social, Université du Québec à Chicoutimi

M. Hubert Doucet
- Consultant en bioéthique
- Professeur associé, Faculté de théologie et de sciences des religions, Université de Montréal

M. Serge Dumont
- Directeur scientifique, CSSS de la Vieille-Capitale
- Directeur du Réseau de collaboration sur les pratiques interprofessionnelles en santé
- Professeur titulaire, École de service social, Université Laval
- Chercheur, Centre de recherche en cancérologie, Hôtel-Dieu de Québec

M^me^ Isabelle Ganache
- Consultante en éthique, Commissaire à la santé et au bien-être
- Professeure adjointe de clinique, Programmes de bioéthique, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université de Montréal

M. Jude Goulet
- Pharmacien, chef du Département de pharmacie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M^me^ Marjolaine Landry
- Professeure, Département des sciences infirmières, Centre universitaire de Drummondville, Université du Québec à Trois-Rivières
- Chercheuse, Centre affilié universitaire, Centre de santé et de services sociaux - Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke

M^me^ Claudine Laurier
- Pharmacienne
- Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

M^me^ Esther Leclerc (présidente)
- Infirmière
- Ex-directrice générale adjointe, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r^ Michael Malus
- Médecin de famille,
- Chef du département de médecine familiale et responsable du Centre Réseau Intégré Universitaire (CRIU) Herzl de l'Hôpital général juif – Sir Mortimer B. Davis
- Professeur associé, Département de médecine familiale, Université McGill

D^r^ Maurice St-Laurent
- Gériatre
- Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Toupin (vice-président)
- Professeur associé, Département de psychoéducation, Université de Sherbrooke
- Chercheur, Institut universitaire en santé mentale de Montréal

Membres citoyens

M. Marc Bélanger
- Psychoéducateur à la retraite
- Professionnel expert de l'intervention des autorités publiques et de l'organisation des services en interdisciplinarité et intersectorialité (santé et services sociaux, justice, éducation) auprès des personnes éprouvant des difficultés d'adaptation psychosociale

M^me^ Jeannine Tellier-Cormier
- Professeure en soins infirmiers à la retraite, Cégep de Trois-Rivières

Membres experts invités

M. Éric A. Latimer
- Économiste et professeur titulaire, Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université McGill
- Chercheur, Institut universitaire en santé mentale Douglas

M. Aimé Robert LeBlanc
- Ingénieur, professeur émérite, Institut de génie biomédical, Département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal
- Directeur adjoint à la recherche et au développement, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^r^ Réginald Nadeau
- Cardiologue et chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
- Professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^r^ Raghu Rajan
- Hémato-logie et oncologue médical, Centre universitaire de santé McGill
- Professeur associé, Université McGill
- Membre du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) et du programme de gestion thérapeutique des médicaments

Membre observateur MSSS (depuis le 27 février 2015)

M^me^ Natalie Rosebush
- Directrice générale adjointe aux services aux aînés, Direction générale des services sociaux, Ministère de la Santé et des Services sociaux

TABLE DES MATIÈRES

EN BREF i
RÉSUMÉ ii
SUMMARY vi
SIGLES ET ACRONYMES ix
GLOSSAIRE xi
INTRODUCTION 1
1 MALADIE D'ALZHEIMER ET MALADIES APPARENTÉES 2
1.1 Définition de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées 2
1.2 Facteurs de risque et facteurs de protection 2
1.3 Étiologie 3
1.4 Traitements pharmacologiques 4
2 QUESTIONS D'ÉVALUATION 5
3 MÉTHODOLOGIE 6
3.1 Revue systématique de la littérature 6
3.2 Recommandations de bonnes pratiques cliniques 6
3.3 Aspects sociaux et éthiques 7
3.4 Données expérientielles et contextuelles 7
3.4.1 Comité de suivi 8
3.4.2 Comité consultatif 8
3.4.3 Données pharmacoépidémiologiques 8
3.4.4 Formulation des recommandations 8
4 RÉSULTATS 10
4.1 Revues systématiques de la littérature 10
4.1.1 Description des revues systématiques 10
4.1.2 Efficacité 10
4.1.3 Innocuité 13
4.2 Recommandations de bonnes pratiques cliniques 14
4.2.1 Description des documents 14
4.2.2 Recommandations sur l'utilisation des IAchE et/ou de la mémantine 14
4.2.3 Innocuité 15
4.2.4 Posologie et titrage des doses 16
4.2.5 Amorce du traitement 17
4.2.6 Suivi 18

4.2.7 Arrêt du traitement 19
4.3 Aspects sociaux et éthiques 20
4.4 Données expérientielles contextuelles 22
4.4.1 Comité de suivi 22
4.4.2 Comité consultatif 22
4.4.3 Données pharmacoépidémiologiques 23
5 DISCUSSION 27
5.1 Bilan des principaux constats 27
5.2 Implication des résultats 29
5.3 Forces et limites de l'évaluation 29
RECOMMANDATIONS 31
CONCLUSION 36
ANNEXE A STRATÉGIES DE RECHERCHE D'INFORMATION 37
ANNEXE B MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIQUE 41
ANNEXE C SÉLECTION DES RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES CLINIQUES 44
ANNEXE D ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES CLINIQUES 46
ANNEXE E CARACTÉRISTIQUES DES RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES CLINIQUES 53
ANNEXE F EFFETS INDÉSIRABLES 55
ANNEXE G AJUSTEMENTS DES DOSES EN INSUFFISANCE RÉNALE OU HÉPATIQUE 56
ANNEXE H RÉSULTATS ISSUS DU SAVOIR EXPÉRIENTIEL 57
ANNEXE I REMBOURSEMENT DES INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE 58
RÉFÉRENCES 60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Résumé des effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement et la qualité de vie 11
Tableau 2 Résumé des effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence....13
Tableau 3 Recommandations sur l'utilisation des IAchE et de la mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées....14
Tableau 4 Contre-indications de l'usage des IAchE et de la mémantine énoncées dans le guide de pratique clinique de la HAS [2011] 16
Tableau 5 Éléments à considérer avant de décider de recourir à un traitement pharmacologique 18
Tableau 6 Facteurs à considérer dans le choix d'un traitement pharmacologique 18
Tableau 7 Caractéristiques des utilisateurs des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine en 2013 (1/2)....25
Tableau 7 Caractéristiques des utilisateurs des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine en 2013 (2/2)....26
Tableau C-1 Liste des 28 articles exclus et raison de l'exclusion....45
Tableau D-1 Évaluation individuelle de la qualité des 12 documents avec la grille AGREE II (évaluateur 1) 46
Tableau D-2 Évaluation individuelle de la qualité des 12 documents avec la grille AGREE II (évaluateur 2) 49
Tableau D-3 Qualité globale des documents selon la grille AGREE II....52
Tableau D-3 Qualité globale des documents selon la grille AGREE II (suite)....52
Tableau E-1 Caractéristiques des recommandations de bonnes pratiques cliniques 53
Tableau F-1 Effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine selon le guide de la Haute Autorité de Santé [2011] 55
Tableau G-1 Ajustement des doses en insuffisance rénale ou hépatique 56
Tableau H-1 Recommandations de l'INESSS basées sur la consultation du comité consultatif 57
Tableau I-1 Indications de remboursement des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, rivastigmine et galantamine) par la RAMQ 58
Tableau I-2 Indications de remboursement de la mémantine par la RAMQ 59

EN BREF

La maladie d'Alzheimer (MA) et les maladies apparentées sont des affections très fréquentes chez les personnes âgées. Avec le vieillissement de la population, la prévalence de ces maladies sera grandissante au cours des prochaines années, engendrant une augmentation de l'usage des traitements pharmacologiques propre à la MA et aux maladies apparentées. Afin de favoriser un usage adéquat de ces traitements, l'INESSS a entrepris la réalisation d'un guide d'usage optimal (GUO) des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAchE) et de la mémantine. Les données présentées dans ce rapport serviront d'appui aux délibérations du groupe de travail mandaté pour l'élaboration des recommandations qui seront incluses dans le GUO.

Selon les données scientifiques recensées, les IAchE et la mémantine, en monothérapie, ont une efficacité de faible à modeste sur l'amélioration de la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne et l'impression globale clinique de changement. Toutefois, la pertinence clinique de ces résultats est incertaine, les bénéfices apportés aux patients par ces médicaments dans le temps demeurent indéterminés et certains patients n'auront aucune amélioration de leur état après avoir pris ces médicaments. Par ailleurs, ces traitements exposent les patients à des effets indésirables et leur coût est considérable. Bien que les données relatives à l'efficacité des IAchE sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) soient contradictoires, les données sur la mémantine sont concordantes, mais ne font ressortir aucun effet de ce traitement sur les SCPD. En ce qui concerne le traitement combiné associant un IAchE à la mémantine, les données provenant de la littérature sont également divergentes. Toutefois, une légère diminution des SCPD a été observée chez les patients souffrant de la MA de modérée à sévère. À la lumière de ces résultats empreints d'incertitude, une approche axée sur la décision partagée quant au choix de recourir à un traitement pharmacologique ou non est préconisée.

Par ailleurs, selon les données provenant de la littérature, il n'existe pas de différence d'efficacité entre les trois IAchE disponibles. Selon l'information recueillie dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques et l'opinion des experts, lorsque la décision de recourir à un traitement pharmacologique est envisagée, le choix de la pharmacothérapie initiale devrait reposer sur le profil des effets indésirables, la facilité d'administration, les différences entre les agents et sur des facteurs propres à chacun des patients.

Peu de données étaient disponibles concernant les éléments importants en clinique comme l'amorce, le suivi, les changements et les arrêts de traitement. En conséquence, l'information relative à ces éléments provient en grande partie des données expérientielles des membres du comité consultatif. Les experts ont en outre suggéré qu'après le début du traitement il devrait y avoir un suivi, téléphonique ou en personne, à l'intérieur de trois mois et une visite médicale de suivi à six mois; le patient devrait ensuite être revu une ou deux fois par année ou plus fréquemment selon le jugement du clinicien. De plus, le passage d'un IAchE à un autre devrait être considéré en cas d'intolérance au premier IAchE ou en l'absence de bénéfice clinique dans les six mois suivant le début de traitement. Une surveillance étroite du patient dans le premier mois suivant l'arrêt du traitement a été suggéré afin de déceler une détérioration importante. S'il y a lieu, la reprise du traitement peut être envisagée.

RÉSUMÉ

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) et les maladies apparentées touchent principalement les personnes âgées. Il existe deux classes de médicaments, à visée non curative, pour la thérapie spécifique de la MA et des maladies apparentées, soit les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAchE) et l'antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA (la mémantine). En raison du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'espérance de vie, l'usage de ces molécules est susceptible d'augmenter dans les prochaines années. Dans ce contexte, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a entrepris des travaux dans le but de réaliser un guide d'usage optimal (GUO) de la thérapie pharmacologique de la MA et des maladies apparentées, destiné à orienter et à soutenir les professionnels de la santé de première ligne. L'objectif du présent rapport est de divulguer l'information recueillie dans le cadre de ces travaux. Cette information servira à élaborer les recommandations contenues dans le GUO et procurera les renseignements nécessaires à sa réalisation.

Méthodologie

Deux revues systématiques de la littérature ont d'abord été menées afin de décrire l'efficacité et l'innocuité des IAchE et de la mémantine. La première a porté sur quatre paramètres de résultats, soit la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement et la qualité de vie chez les patients atteints de la MA et de maladies apparentées, et la deuxième sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) chez les patients atteints de MA ou de démence mixte. Pour ces deux revues, la recherche documentaire a été effectuée à partir des bases de données MEDLINE (PubMed), Embase (OvidSP), Cochrane Database of Systematic Reviews, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), EBM Reviews (OvidSP), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment et de la littérature grise. La méthodologie utilisée pour mener ces revues systématiques respecte les normes de production de l'INESSS. Les guides de pratique clinique (GPC), les conférences de consensus et les rapports d'évaluation des technologies de la santé (ETS) publiés entre 2011 et 2013 à partir de MEDLINE (PubMed) et Embase (OvidSP) ainsi que de la littérature grise ont été recherchés. Les monographies officielles ont également été examinées. Pour les aspects sociaux et éthiques relatifs à l'usage des IAchE et/ou de la mémantine pour traiter la MA, une revue narrative des articles publiés entre 2004 et 2014, répertoriés à partir des bases de données MEDLINE (PubMed), PsycINFO (OvidSP), CINAHL Plus with Full Text (EBSCO), Current Contents (Thomson Reuters), Web of Science (Thomson Reuters), Social Work Abstracts (OvidSP), Social Sciences Abstracts (EBSCO), Social Services Abstracts (ProQuest), Sociological Abstracts (ProQuest), Dissertation & Theses (ProQuest) a été réalisée.

La démarche d'évaluation a été suivie en collaboration avec deux groupes de travail composés des parties prenantes et d'experts concernés par le traitement pharmacologique de la MA et des maladies apparentées. Ces échanges ont contribué, en outre, à contextualiser la problématique, à intégrer le savoir expérientiel et à élaborer des recommandations. À cela s'ajoute une analyse des aspects pharmacoépidémiologiques de l'utilisation des IAchE et de la mémantine, qui a été réalisée à partir d'une étude de cohorte rétrospective dans le but de dresser un portrait de l'usage de ces médicaments chez les personnes assurées par le régime public d'assurance

médicaments (RPAM) du Québec en 2013. Pour cela, trois bases de données administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) ont été consultées.

Résultats

Efficacité et innocuité

Dans l'ensemble, l'efficacité des IAchE et de la mémantine est documentée principalement chez les personnes atteintes de la MA, et le principal paramètre de résultat évalué est la fonction cognitive à un maximum de six mois de traitement. Chez les patients atteints de la MA, les résultats montrent un effet de faible à modeste de ces molécules sur l'amélioration de la fonction cognitive, sur les activités de la vie quotidienne ainsi que sur l'impression globale clinique de changement. Toutefois, peu de données sont disponibles concernant la qualité de vie. Pour les personnes atteintes de démence vasculaire, de démence vasculaire sous-corticale, de dégénérescence lobaire fronto-temporale ou de démence à corps de Lewy, les données sur l'efficacité des IAchE sont très limitées et contradictoires. Seule la galantamine a montré des effets statistiquement significatifs sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne et l'impression globale clinique de changement chez des patients atteints de démence mixte. Finalement, les données issues des études primaires et des méta-analyses sont contradictoires à propos de l'efficacité de la bithérapie dans le traitement de la MA. Les données provenant des méta-analyses ont fait ressortir un effet inconsistant du donépézil et de la rivastigmine sur les SCPD, mais les données sur la galantamine, la mémantine et le traitement combiné (IAchE + mémantine) étaient cohérentes. En effet, la galantamine a été associée à une diminution statistiquement significative des SCPD chez les patients souffrant de la MA, mais aucun effet significatif n'a été observé pour la mémantine. En ce qui concerne la thérapie combinée, une diminution significative des SCPD a été observée, mais uniquement chez les patients souffrant de la MA de modérée à sévère. Finalement, chez les personnes souffrant de démence mixte, un effet statiquement significatif de la galantamine sur la diminution des SCPD a été mis en évidence dans le seul essai clinique *randomisé* (ECR) recensé dans les méta-analyses.

Les données issues des revues systématiques de la littérature suggèrent que le risque d'effet indésirable associé à l'usage des IAchE serait surtout de nature gastro-intestinale tandis que ceux associés à la mémantine seraient essentiellement liés au système nerveux central. De façon générale, ces effets indésirables surviennent au début du traitement.

Recommandations de bonnes pratiques cliniques

La recherche documentaire a permis de repérer deux GPC et une conférence de consensus, de bonne qualité méthodologique, portant sur le traitement pharmacologique de la MA et des maladies apparentées. Lorsque des recommandations ont été formulées, elles étaient similaires d'un document à l'autre. Les IAchE sont recommandés uniquement chez les personnes souffrant de la MA de stade léger à sévère, de démence mixte et de démence liée à la maladie de Parkinson alors que l'usage d'un traitement combinant un IAchE à la mémantine n'est pas recommandé. L'information concernant les éléments à considérer avant de décider de recourir à un traitement pharmacologique et au moment du choix du médicament, la fréquence des visites de suivi et les éléments qui doivent être évalués à l'occasion de ces visites de même que les facteurs justifiant un arrêt de traitement et sa planification sont très limités.

Aspects sociaux et éthiques

Selon la recension des écrits portant sur les aspects sociaux et éthiques associés à l'utilisation des IAchE et de la mémantine, plusieurs enjeux éthiques entourant la pharmacothérapie chez les patients atteints de MA et leurs aidants doivent être pris en considération par les cliniciens, dont l'espoir irréaliste qui peut être créé par les traitements pharmacologiques, le consentement éclairé, le moment de l'arrêt du traitement ainsi que la possibilité de conflits entre les différents acteurs concernés. Par ailleurs, puisque les données scientifiques sont incertaines en ce qui concerne les bénéfices et les risques des IAchE et de la mémantine, un processus éthique de décision partagée entre le clinicien, le patient et son aidant devient extrêmement pertinent.

Données expérientielles et contextuelles

Un premier échange avec les membres des comités de suivi (parties prenantes) et consultatif (experts) a permis de déterminer les enjeux et les éléments à prendre en considération dans les travaux concernant le traitement pharmacologiques (IAchE et mémantine) des patients atteints de la MA ou d'une maladie apparentée afin d'éclairer et de soutenir la pratique clinique en première ligne. Des rencontres subséquentes avec les membres du comité consultatif ont permis d'élaborer des recommandations à partir des données sur l'efficacité et l'innocuité, des recommandations de bonnes pratiques importantes et le savoir expérientiel. Les discussions ont aussi permis de contextualiser les enjeux éthiques et les aspects sociaux entourant le traitement pharmacologique de la MA. La deuxième rencontre des membres du comité de suivi a permis de recueillir leur opinion sur les recommandations ainsi que sur le GUO. De plus, les membres ont suggéré des outils de transfert des connaissances.

Les résultats de l'étude pharmacoépidémiologique montrent que 43 639 Québécois assurés par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) ont fait exécuter au moins une ordonnance d'un des quatre médicaments pour le traitement spécifique de la MA en 2013, ce qui représentait un déboursé de plus de 54 millions de dollars. Le médicament le plus prescrit en 2013 était le donépézil tandis que la mémantine était le moins souvent prescrit. Les utilisateurs d'IAchE et de mémantine étaient âgés en moyenne de 82 ans et environ 65 % étaient des femmes. Les médecins de famille ont été les prescripteurs pour plus des trois quarts des utilisateurs des médicaments à l'étude.

Conclusions

Plusieurs constats ressortent de l'analyse des données issues de la littérature scientifique et des recommandations de bonnes pratiques cliniques, de la revue narrative sur les aspects sociaux et éthiques, des discussions avec les membres des comités et de l'étude pharmacoépidémiologique :

- Les IAchE et la mémantine ont une efficacité de faible à modeste sur l'amélioration de la fonction cognitive, sur les activités de la vie quotidienne ainsi que sur l'impression globale clinique de changement; toutefois, leur efficacité est incertaine sur les SCPD.
- Les IAchE et la mémantine exposent les patients à des effets indésirables et leur coût est élevé.
- La pertinence clinique des IAchE et de la mémantine est discutable.
- L'information sur les posologies, les contre-indications et les interactions médicamenteuses relatives aux IAchE et à la mémantine provenant des GPC est conforme à celle des

monographies de ces médicaments. Toutefois, les données concernant l'amorce, le suivi, les changements et les arrêts de traitement sont limitées. En conséquence, les renseignements relatifs à ces aspects proviennent en grande partie de l'expertise et de l'opinion des membres du comité consultatif.

- Puisque des conclusions fermes ne peuvent être dégagées quant à l'équilibre entre les risques et les bénéfices associés à l'usage des IAChE et de la mémantine, il apparaît pertinent de mettre l'accent sur une prise de décision partagée et individualisée suivant une discussion éclairée entre le médecin, le patient et son aidant quant à la pertinence ou non d'entreprendre un traitement pharmacologique. L'évaluation de l'équilibre entre les bénéfices et les risques de même que les valeurs et les préférences du patient et de ses aidants devront être considérées lors de cette prise de décision.

SUMMARY

Pharmacological treatment of Alzheimer's disease and related dementia – Health technology assessment report

Introduction

Alzheimer's disease (AD) and related dementia primarily affect the elderly. Two classes of non-curative drugs are currently used for the specific treatment of AD and related dementia: acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs) and the NMDA glutamate receptor antagonist (memantine). Given the aging population and increased life expectancy, the use of these molecules is likely to grow in the coming years. With this in mind, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) has undertaken work to develop an optimal use guide (OUG) for the pharmacological treatment of AD and related dementia, in order to orient and support front-line health care professionals. The objective of this report is to reveal the data collected during this research. This information will then be used to develop the OUG and formulate its recommendations.

Methods

Two systematic reviews of the literature were carried out on the efficacy and safety of AChEIs and memantine. The first review focussed on four outcome parameters, i.e., cognitive function, activities of daily living, clinical global impression of change and quality of life among patients with AD and related dementia, while the second looked at the behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) among patients with AD or mixed dementia. For both reviews, a literature database search was carried out using MEDLINE (PubMed), EMBASE (OvidSP), Cochrane Database of Systematic Reviews, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), EBM Reviews (OvidSP), Database of Abstracts of Review of Effects (DARE), and Health Technology Assessment, and the grey literature was consulted. The methods employed for the systematic reviews conformed to INESSS production standards. Clinical practice guidelines (CPG), consensus conferences, and health technology assessment reports published between 2011 and 2013 were identified through MEDLINE (PubMed), EMBASE (OvidSP), and the grey literature. Official monographs were likewise examined. To explore social and ethical issues associated with using AChEIs and/or memantine to treat AD, a narrative review was conducted using articles published between 2004 and 2014, indexed in the following databases: MEDLINE (PubMed), PsycINFO (OvidSP), CINAHL Plus with Full Text (EBSCO), Current Content (Thomson Reuters), Web of Science (Thomson Reuters), Social Work Abstracts (OvidSP), Social Sciences Abstracts (EBSCO), Social Services Abstracts (ProQuest), Sociological Abstracts (ProQuest), and Dissertation & Theses (ProQuest).

Two working groups, one composed of stakeholders and the other of experts involved in the pharmacological treatment of AD and related dementia, provided input during the evaluation process. This collaboration helped the research team contextualize the issues, incorporate experiential knowledge and formulate recommendations. In addition, an analysis of the pharmacoepidemiological aspects of AChEI and memantine use was conducted using a retrospective cohort study to document the use of these drugs by individuals insured by the Quebec Public Prescription Drug Insurance Plan (PPDIP) in 2013. This study looked at data from three Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) administrative databases.

Results

Efficacy and safety

Overall, AChEI and memantine efficacy has been documented primarily in individuals with AD, and the primary outcome parameter assessed has been cognitive function after a maximum of six months of treatment. Among patients with AD, findings indicate that these medications have a mild to modest effect on cognitive function improvement, activities of daily living and the clinical global impression of change. However, few data are available with regard to quality of life. For patients with vascular dementia, sub-cortical vascular dementia, frontotemporal lobar degeneration or Lewy body dementia, AChEI efficacy data are very limited and contradictory. Only galantamine has shown a statistically significant effect on cognitive function, activities of daily living and the clinical global impression of change among mixed dementia patients. Finally, results from primary studies and meta-analyses are contradictory when it comes to the efficacy of combination therapy in the treatment of AD. While data from meta-analyses showed an inconsistent effect of donepezil and of rivastigmine on BPSD, the data on galantamine, on memantine and on combination therapy (AChEI + memantine) have been consistent. In fact, galantamine was associated with a statistically significant decrease in BPSD among patients with AD, but no significant effect was observed for memantine. Combination therapy was associated with a significant decrease in BPSD, but only among patients with moderate to severe AD. Finally, the sole randomized clinical trial (RCT) in the meta-analyses did show a statistically significant effect of galantamine on reducing BPSD in patients with mixed dementia.

According to data from the systematic literature reviews, the primary adverse effects of AChEI usage are gastro-intestinal, while the side effects of memantine are mainly associated with the central nervous system. These adverse effects generally occur at the beginning of treatment.

Recommendations for good clinical practice

The literature search identified two CPGs and one consensus conference with sound methodology on the pharmacological treatment of AD and related dementia. When recommendations had been formulated, they were similar from one document to the next. AChEIs are recommended solely for individuals with mild to severe AD, mixed dementia and dementia related to Parkinson's disease, while the use of AChEI and memantine combination therapy is not recommended. Very little information is available concerning the factors to consider before deciding to initiate pharmacological treatment or when selecting a drug, the frequency of follow-up visits and the elements to assess during these visits as well as the factors that justify halting treatment and the procedure for doing so.

Social and ethical issues

According to the review of literature on social and ethical aspects of AChEI and memantine use, clinicians must consider a number of ethical issues associated with drug therapy for patients with AD and their natural caregivers, including unrealistic expectations of pharmacological treatment, informed consent, when to stop treatment and the possibility of conflict among the various actors involved. Furthermore, since the scientific data on the risks and benefits of AChEIs and memantine are uncertain, it is very important that clinicians, patients and their caregivers engage in an ethical process of shared decision making.

Experiential and contextual data

Initial discussion with the members of the monitoring committee (stakeholders) and the advisory committee (experts) helped delineate the issues and the elements to keep in mind when researching the pharmacological treatment (with AChEIs and memantine) of patients with AD or a related dementia for the purposes of informing and supporting front-line clinical practice. Subsequent meetings with the members of the advisory committee led to the formulation of recommendations based on the efficacy and safety data, recommended good practices and experiential knowledge. These discussions also allowed for contextualization of the ethical issues and social aspects surrounding pharmacological treatment of AD. The second meeting with the members of the monitoring committee afforded an opportunity to collect opinions on recommendations and the subsequent OUG. The stakeholders also suggested various knowledge transfer tools.

The pharmacoepidemiological study showed that, in 2013, 43,639 Quebeckers insured by the Public Prescription Drug Insurance Plan (PPDIP) filled at least one prescription for one of the four medications used for the specific treatment of AD, which represented over $54 million in spending. Donepezil was the most often prescribed drug in 2013, while memantine was the least prescribed. The average age of patients using AChEIs and memantine was 82 years and about 65% were women. Over 75% of those using the drugs under study received their prescription from their family physician.

Conclusions

Several findings emerged from the analysis of data from the scientific literature and recommended good clinical practices, the narrative review of social and ethical issues, discussions with committee members and the pharmacoepidemiological study:

- AChEIs and memantine have a mild to modest effect on cognitive function improvement, activities of daily living and the clinical global impression of change; however, their efficacy on BPSD is uncertain.
- In addition to exposing patients to the risk of adverse effects, AChEIs and memantine are expensive.
- The clinical relevance of AChEIs and memantine is questionable.
- The information found in CPGs on the dosages, contraindications and drug interactions associated with AChEIs and memantine is consistent with that provided in their product monographs. However, there is very little data on initiating, monitoring, modifying and halting treatment. As a result, the information on these aspects arises largely from the expertise and opinions of the advisory committee members.
- Since it is impossible to draw firm conclusions regarding the balance between the risks and benefits associated with AChEI and memantine use, it would appear pertinent to focus on personalized, shared decision making once the physician, patient and caregiver have had an informed discussion on the relevance of initiating pharmacological treatment. This decision making process must consider an assessment of the balance between the risks and benefits of treatment as well as the values and preferences of patients and their caregivers.

SIGLES ET ACRONYMES

Ach	Acétylcholine
AGREE	*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*
AMSTAR	*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*
APES	Association des pharmaciens d'établissement de santé
AQNP	Association québécoise des neuropsychologues
AVQ	Activité de la vie quotidienne
CCCDTD4	Conférence canadienne de consensus sur le diagnostic et le traitement de la démence (4^{e})
CIBIC-PLUS	*Clinician's Interview-based Impression of Change – plus Caregiver Input*
CIM-10	Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes – dixième version
DMFMU	Département de médecine de famille et d'urgence
DMP	Différence de moyenne pondérée
DMS	Différence de moyenne standardisée
ECR	Essai clinique *randomisé*
ETS	Évaluation des technologies de la santé
FMOQ	Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
FMSQ	Fédération des médecins spécialistes du Québec
FQSA	Fédération québécoise des Sociétés Alzheimer
GPC	Guide de pratique clinique
GUO	Guide d'usage optimal
HAS	Haute Autorité de Santé
IAchE	Inhibiteur de l'acétylcholinestérase
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MA	Maladie d'Alzheimer
mg	Milligramme
MMSE	*Mini-Mental State Examination*
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NPI	*Neuropsychiatric Inventory*
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
OMS	Organisation mondiale de la Santé

OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PAFDR	Prestataires d'une aide financière de dernier recours
PASAPA	Programme avancé en soins aux personnes âgées
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RNI	Ratio normalisé international
SCPD	Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence
SRG	Sans supplément de revenu garanti
p	Valeur de p
s. o.	Sans objet
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry

GLOSSAIRE

Différence de moyennes standardisées (en anglais *standardised mean difference*)

Différence entre deux moyennes, divisée par une estimation de l'écart type, intragroupe. Remarque : Lorsqu'une variable continue (comme la douleur) est mesurée de différentes façons d'une étude à l'autre (à l'aide de différentes échelles), il peut impossible de comparer ou de combiner les résultats des études dans une méta-analyse. En exprimant les effets en valeur standardisée, on peut combiner les résultats puisqu'ils ne sont plus exprimés en unités de mesure[1].

Différence de moyennes pondérées (en anglais, *weighted mean difference*)

Dans une méta-analyse, lors de la combinaison de résultats d'études mesurés avec la même échelle continue, une différence de moyenne pondérée se traduit par une différence entre deux moyennes, pondérée par la précision de l'étude. Remarque : La précision de l'estimation de l'effet d'une étude peut, par exemple, correspondre à l'inverse de la variance[1].

[1] Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Disponible à : http://htaglossary.net/Accueil.

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) et les maladies apparentées touchent une proportion importante de Québécois. En effet, selon les données les plus récentes disponibles, environ 100 000 personnes souffraient de la MA et de maladies apparentées en 2009 [Bergman, 2009]. Ce nombre sera grandissant au cours des prochaines années à cause du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'espérance de vie. Il a été estimé qu'environ 120 000 Québécois seront touchés par la MA et les maladies apparentées en 2015 [Bergman, 2009]. Le Canada est également concerné par cette problématique avec environ 747 000 Canadiens atteints de troubles cognitifs, de MA ou d'une maladie apparentée en 2011, soit environ 14,9 % des Canadiens âgés de 65 ans ou plus. D'ici 2031, ce chiffre pourrait augmenter à 1,4 million [Société Alzheimer du Canada, 2014]. Les répercussions sur l'économie canadienne sont importantes avec des coûts directs de soins de santé et des coûts indirects de perte de revenu des proches aidants estimés à 33 milliards de dollars par année, somme qui pourrait atteindre 293 milliards d'ici 2040 au Canada [Société Alzheimer du Canada, 2014]**.** Il s'agit donc d'un véritable problème de santé publique, tant en ce qui concerne le nombre de personnes touchées qu'en termes de coûts directs et indirects de soins de santé.

À l'automne 2012, une demande de production d'un outil sur le repérage, l'évaluation et le diagnostic de la MA et des maladies apparentées a été soumise à l'INESSS par le ministère de la Santé et des Services sociaux afin de soutenir et de guider les professionnels de la santé et des services sociaux travaillant en première ligne. Afin de complémenter ces travaux, l'INESSS a entrepris, à l'hiver 2013, des travaux visant la réalisation d'un guide d'usage optimal (GUO) sur la thérapie pharmacologique de la MA et des maladies apparentées destiné aux professionnels de la santé de première ligne.

L'objectif de ce rapport d'évaluation est de présenter les données scientifiques concernant l'efficacité et l'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement pharmacologique de la MA et des maladies apparentées, les recommandations et l'information provenant de bonnes pratiques cliniques, les aspects sociaux et éthiques relatifs à l'utilisation de ces traitements ainsi que les données expérientielles et contextuelles, y compris l'expérience des cliniciens et des professionnels de la santé travaillant dans ce domaine, et une étude pharmacoépidémiologique. Les données présentées dans ce rapport serviront d'appui aux délibérations du groupe de travail mandaté pour l'élaboration des recommandations qui seront incluses dans le GUO.

1 MALADIE D'ALZHEIMER ET MALADIES APPARENTÉES

1.1 Définition de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées

Selon la dixième édition de la *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes* (CIM-10), la MA est définie comme une maladie cérébrale dégénérative primitive [OMS, 2008]. La MA peut commencer précocement (à 65 ans ou avant 65 ans) ou tardivement (après 65 ans). La MA à début précoce a une évolution assez rapide et elle engendre de nombreuses perturbations marquées des fonctions corticales supérieures, tandis que la MA à début tardif a une progression lente et se caractérise essentiellement par une altération de la mémoire [OMS, 2008]. À ce jour, l'évolution de la MA est irréversible. La maladie se développe généralement par des stades (stade léger, modéré et sévère). Environ 64 % des personnes atteintes de démence souffriraient de la MA [Société Alzheimer du Canada, 2014].

Il existe d'autres troubles de la cognition associés à une maladie neurodégénérative regroupés sous le terme « maladies apparentées[2] ». Parmi elles, seules la démence mixte, la maladie à corps de Lewy, la démence associée à la maladie de Parkinson, la démence vasculaire et la dégénérescence lobaire fronto-temporale sont examinées dans le présent rapport. Selon la CIM-10 [OMS, 2008], la démence vasculaire résulte d'un infarcissement cérébral attribuable à une maladie vasculaire (y compris une maladie cérébrovasculaire hypertensive); la maladie à corps de Lewy est caractérisée par une affection dégénérative du système nerveux; la démence associée à la maladie de Parkinson survient au cours de l'évolution d'une maladie de Parkinson avérée; et la dégénérescence lobaire fronto-temporale désigne un trouble rare qui touche principalement le lobe frontal et le lobe temporal du cerveau. La démence mixte correspond à l'association d'une démence dégénérative, le plus souvent une MA, et d'une démence vasculaire.

1.2 Facteurs de risque et facteurs de protection

Les travaux de recherche visant à mettre en évidence les facteurs de risque de la démence sont majoritairement limités à la MA. Plusieurs facteurs de risque et de protection associés à la MA ont été reconnus dans les études, mais uniquement quelques-uns de ces facteurs seront présentés dans cette section. L'âge avancé est le facteur de risque le plus important dans la survenue de la MA [Lobo *et al.*, 2000; Letenneur *et al.*, 1993]. Être de sexe féminin serait également un facteur de risque [Launer *et al.*, 1999; Gao *et al.*, 1998]. Toutefois, la durée plus longue de la maladie chez les femmes en raison de leur espérance de vie pourrait être la cause de cette association [Larson *et al.*, 2004]. Plusieurs autres facteurs socio-économiques ont également été mis en évidence concernant l'augmentation du risque de la MA, tels qu'un faible niveau d'éducation [Letenneur *et al.*, 2000; Stern *et al.*, 1994; Hill *et al.*, 1993], des activités

[2] Les maladies apparentées incluent la démence mixte, la maladie à corps de Lewy, la démence associée à la maladie de Parkinson, la démence vasculaire, la dégénérescence lobaire fronto-temporale, le syndrome corticobasal, la paralysie supranucléaire progressive, la maladie de Huntington, les maladies à prions, l'hydrocéphalie à pression normale, l'encéphalite limbique (paranéoplasique), la démence éthylique et les autres démences d'origine immune.

intellectuelles peu stimulantes [Wilson *et al.*, 2005] et une enfance défavorisée [Wilson *et al.*, 2005]. Par contre, la richesse du réseau social et des activités sociales aurait un rôle protecteur sur la survenue de la MA [Barnes *et al.*, 2004; Wilson *et al.*, 2002]. Certaines susceptibilités génétiques sont également des facteurs de risque importants de la MA, dont le gène codant pour l'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E (APOE ε4) qui augmenterait le risque de survenue de la MA [Altmann *et al.*, 2014; Ward *et al.*, 2012; Elias-Sonnenschein *et al.*, 2011]. Des facteurs de risque liés au mode de vie ont également été évoqués dont le tabagisme [Juan *et al.*, 2004; Ott *et al.*, 2004] et une alimentation pauvre en poisson [Barberger-Gateau *et al.*, 2002; Engelhart *et al.*, 2002; Kalmijn *et al.*, 1997] qui augmenteraient la survenue de la MA tandis que la pratique régulière et soutenue d'une activité physique serait un facteur protecteur [Larson *et al.*, 2006; Podewils *et al.*, 2005; Abbott *et al.*, 2004; Verghese *et al.*, 2003]. Des facteurs de risque liés à certaines maladies, notamment le diabète [Biessels *et al.*, 2006], l'hypertension [Qiu *et al.*, 2005; Petrovitch *et al.*, 2000; Tzourio *et al.*, 1999], les pathologies cardiovasculaires [Luchsinger et Mayeux, 2004; Honig *et al.*, 2003] ainsi que des traumatismes crâniens [Fleminger *et al.*, 2003] ont également été associés à une survenue plus fréquente de la MA.

Figure 1 Facteurs de risque et facteurs de protection de la maladie d'Alzheimer

Facteurs de risque	Facteurs de protection
• Faible niveau d'éducation • Activités intellectuelles peu stimulantes • Enfance défavorisée • Susceptibilité génétique • Tabagisme • Alimentation pauvre en poisson • Diabète • Hypertension artérielle • Pathologies cardiovasculaires • Traumatismes crâniens	• Richesse du réseau social • Richesse des activités sociales • Pratique régulière et soutenue d'une activité physique

1.3 Étiologie

L'étiologie de la neurodégénérescence associée à la MA et aux maladies apparentées n'est pas encore élucidée. Beaucoup des symptômes liés à la MA ainsi qu'aux autres maladies apparentées seraient causés par la perte de neurones cholinergiques, lesquels sont présents en abondance dans le système limbique et le système nerveux périphérique [Coyle *et al.*, 1983]. Un déficit cholinergique conduirait progressivement et irréversiblement à la perte des capacités mnésiques et cognitives (aphasie, apraxie et agnosie) et amoindrirait à différents degrés les capacités comportementales, attentionnelles, spatiales et motrices des personnes atteintes [Mesulam, 2004]. L'origine et la localisation des dommages cholinergiques pourraient expliquer en partie la nature des symptômes et la progression vers la MA ou toute autre forme de maladie apparentée. Un dérèglement des fonctions glutamatergiques est potentiellement un autre

phénomène en cause dans la neurodégénérescence observée dans la MA et certaines maladies apparentées. L'hyperstimulation des récepteurs glutamatergiques NMDA, causée par une concentration excessive de glutamate, potentialise la mort des neurones. La neuro-inflammation chronique et l'accumulation anormale d'oligomères de protéines, y compris la β–amyloïde, sont parmi les éléments qui pourraient l'activité du système glutamatergique [Danysz et Parsons, 2012].

1.4 Traitements pharmacologiques

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif contre la MA et les maladies apparentées; il est toutefois possible de stabiliser ou d'atténuer temporairement la manifestation des symptômes. Il existe deux classes de médicaments pour la thérapie spécifique de la MA et des maladies apparentées : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAchE) et l'antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA (la mémantine). Quatre médicaments (donépézil, rivastigmine, galantamine et mémantine) sont homologués par Santé Canada pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, dont un (la rivastigmine) possède également un avis de conformité pour la démence associée à la maladie de Parkinson.

Les effets distinctifs des IAchE s'expliquent en partie par les cibles moléculaires, la réversibilité de l'inhibition et les propriétés pharmacocinétiques différentes. En règle générale, il est attendu que les IAchE inhibent de façon réversible l'hydrolyse de l'acétylcholine (ACh) par l'AChE au niveau de la fente synaptique, augmentent la concentration d'AchE et potentialisent la transmission cholinergique. Les IAchE sont reconnus pour avoir des effets cholinomimétiques, c'est-à-dire qu'ils reproduisent les effets de l'Ach et peuvent stimuler la transmission cholinergique dans le système périphérique, notamment dans les systèmes gastro-intestinaux et cardiovasculaire ou encore dans le système nerveux central.

La mémantine est un antagoniste non compétitif d'affinité de faible à modérée des récepteurs glutamatergiques NMDA. L'intention thérapeutique sous-jacente à la prise de la mémantine est la protection des neurones contre les dommages potentiels associés à une concentration élevée de glutamate dans le cerveau.

2 QUESTIONS D'ÉVALUATION

Le rapport d'évaluation a tenté de répondre aux cinq questions énumérées ci-dessous.

Question 1

Quels sont les bénéfices de l'usage des IAchE (donépézil, rivastigmine et galantamine) et de l'antagoniste des récepteurs NMDA (mémantine), en monothérapie, chez les patients atteints de la MA de stade léger, modéré ou sévère, de démence mixte, de démence à corps de Lewy, de démence associée à la maladie de Parkinson, de démence vasculaire ou de dégénérescence lobaire fronto-temporale, comparativement à l'absence de traitement pharmacologique, sur la cognition, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement et la qualité de vie?

Question 2

Quels sont les bénéfices d'associer un IAchE à la mémantine comparativement à leur usage en monothérapie au stade modéré ou sévère de la MA sur la cognition, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement et la qualité de vie?

Question 3

Quels sont les effets indésirables les plus fréquents de l'utilisation des IAchE ou de la mémantine chez les patients atteints de la MA au stade léger, modéré ou sévère, de démence mixte, de démence à corps de Lewy, de démence associée à la maladie de Parkinson, de démence vasculaire ou de dégénérescence lobaire fronto-temporale?

Question 4

Quels sont les bénéfices cliniques de l'usage des IAchE et de l'antagoniste des récepteurs NMDA, la mémantine, sur les SCPD des patients atteints de la MA au stade léger, modéré ou sévère, ou de démence mixte comparativement à l'absence de traitement pharmacologique?

Question 5

Quelles sont les bonnes pratiques cliniques recommandées au regard de l'usage des IAchE ou de la mémantine pour le traitement des patients atteints de la MA ou d'une maladie apparentée?

À cela s'est ajoutée une revue narrative de la littérature sur les aspects sociaux et éthiques relatifs aux traitements pharmacologiques de la MA. De plus, la consultation d'experts et celle des parties prenantes ainsi qu'une analyse pharmacologique ont permis de recueillir le savoir expérientiel et de contextualiser l'utilisation des IAchE et de la mémantine.

3 MÉTHODOLOGIE

La méthodologie utilisée pour mener la présente évaluation respecte les normes de production de l'INESSS.

3.1 Revue systématique de la littérature

Afin de répondre aux questions 1 à 4, deux revues systématiques de la littérature ont été effectuées pour décrire l'efficacité et l'innocuité des inhibiteurs IAchE et mémantine. Les questions 1 à 3 concernaient la première revue tandis que la question 4 était relative à la deuxième revue.

La recherche documentaire a été effectuée dans plusieurs bases de données dont MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Centre for Reviews and Dissemination, EBM Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment. La recherche a été limitée aux revues systématiques publiées entre 2011 et 2013 pour les questions 1 à 3 et aux revues systématiques publiées entre 2011 et 2014 pour la question 4. La qualité des études a été évaluée avec l'outil AMSTAR [Shea *et al.*, 2007]. Les publications de faible qualité méthodologique ont été exclues. Deux examinateurs ont sélectionné les études, évalué leur qualité et extrait les données de façon indépendante. Les désaccords ont été réglés par consensus. Les résultats ont été résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique. La qualité de l'ensemble de la preuve fondée sur des données scientifiques a été basée sur une évaluation secondaire de l'appréciation de la preuve faite par les auteurs des revues systématiques. La méthodologie complète utilisée pour réaliser les revues systématiques est décrite dans la revue systématique portant sur le traitement pharmacologique de la MA et des maladies apparentées [INESSS, 2015a] et dans le rapport de revue systématique sur le traitement pharmacologique (IAchE et/ou mémantine) des SCPD dans la MA et la démence mixte [INESSS, 2015b].

3.2 Recommandations de bonnes pratiques cliniques

Dans le but de répondre à la question 5, une recherche documentaire dans MEDLINE (PubMed) et Embase (OvidSP) a été effectuée afin de repérer les GPC, les conférences de consensus et les rapports d'ETS publiés entre 2011 et 2013, en français ou en anglais, dans le but d'obtenir les recommandations concernant : l'utilisation des IAchE et de la mémantine chez les personnes souffrant de la MA, de démence mixte, de démence à corps de Lewy, de démence associée à la maladie de Parkinson, de démence vasculaire ou de dégénérescence lobaire fronto-temporale; la sécurité de ces traitements (innocuité, contre-indications et interactions médicamenteuses); la posologie et le titrage des doses; les éléments à considérer avant de décider de recourir à un traitement pharmacologique ou dans le choix du médicament; la fréquence à laquelle devraient être faites les visites de suivi et les éléments qu'il est nécessaire d'évaluer à cette occasion; les facteurs justifiant un arrêt de traitement et, le cas échéant, son orchestration.

Les bibliographies des publications retenues ont été examinées afin de répertorier d'autres GPC, conférences de consensus ou rapports d'ETS pertinents. Les monographies officielles des quatre médicaments ont également été consultées. Une recherche de la littérature grise a été faite en

explorant les sites Web des agences d'évaluation pour répertorier les rapports d'ETS et les GPC qui n'ont pas pu être repérés dans les bases de données scientifiques classiques. Le moteur de recherche Google Scholar a également été utilisé. Le détail des différentes stratégies est présenté à l'annexe A. La qualité des études a été évaluée avec l'instrument AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) [Brouwers *et al.*, 2010]. Les documents de bonne qualité sont ceux qui ont obtenu un score global (tenant compte des résultats des deux évaluateurs) fixé arbitrairement à 50 % ou plus. Les publications de faible qualité méthodologique ont été exclues. Deux examinateurs ont sélectionné les études, évalué leur qualité et extrait les données de façon indépendante. Les désaccords ont été réglés par consensus. Les résultats ont été résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique.

3.3 Aspects sociaux et éthiques

Une revue narrative des aspects sociaux et éthiques relatifs à l'utilisation des IAchE et de la mémantine a également été menée. La recherche documentaire a été effectuée dans plusieurs bases de données : MEDLINE (PubMed), PsycINFO (OvidSP), CINAHL Plus with Full Text (EBSCO), Current Contents (Thomson Reuters), Web of Science (Thomson Reuters), Social Work Abstracts (OvidSP), Social Sciences Abstracts (EBSCO), Social Services Abstracts (ProQuest), Sociological Abstracts (ProQuest) et Dissertation & Theses (ProQuest). Les mots clés « dementia », « alzheimer », « alzheimer disease », « psychology », « social », « social values », « social problems », « pharmacotherapy », « drug therapy », « medicat », « drug », « ethic », « psychosoc », « psychosocial factors » et « decision making » ont notamment été utilisés. La recherche a ciblé des documents scientifiques publiés entre 2004 et 2014, en français ou en anglais. Les bibliographies des publications retenues ont également été consultées et le moteur de recherche Google Scholar a été utilisé afin de répertorier d'autres publications pertinentes. Le détail des différentes stratégies est présenté à l'annexe A. Les publications ont été sélectionnées si elles portaient sur la prise de décision partagée ou sur les enjeux sociaux et éthiques du traitement pharmacologique spécifique à la MA. Seules les publications que les auteurs jugeaient pertinentes ont été retenues.

3.4 Données expérientielles et contextuelles

Deux groupes de travail, soit le comité de suivi et le comité consultatif, ont été mis sur pied afin d'accompagner l'INESSS dans l'élaboration des recommandations et la réalisation du GUO sur le traitement pharmacologique de la MA et des maladies apparentées. Ces comités visaient à rassembler les acteurs concernés afin que leur vision respective éclaire l'INESSS sur les pratiques et les enjeux propres au Québec, à repérer l'information clinique clé dont les cliniciens ont besoin pour amorcer la thérapie et faire le suivi des patients sous traitement pharmacologique ainsi qu'à sélectionner et élaborer les recommandations nécessaires à la production du GUO. Les modalités et les processus entourant les consultations avec les parties prenantes et les experts sont présentées dans le document intitulé *Cadre, processus et méthodes d'élaboration du guide d'usage optimal* [INESSS, 2015c].

3.4.1 Comité de suivi

Le mandat du comité de suivi était d'énoncer des opinions sur la pertinence et l'acceptabilité stratégique du GUO. Les membres ont été sélectionnés en fonction de leur rôle, leurs connaissances, leurs expériences, leur influence et leur crédibilité. La composition de ce groupe de travail est présentée dans les pages liminaires de ce document.

3.4.2 Comité consultatif

Le comité consultatif avait pour mission d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré en fournissant des renseignements, de l'expertise, des opinions ou une perspective essentielle à la réalisation des travaux. À cette fin, les membres du comité consultatif ont dû : se prononcer sur les questions clés de recherche et les résultats de la revue de littérature; fournir de l'information contextuelle et expérientielle; contribuer à la détermination des enjeux de l'implantation du GUO pour l'ensemble des acteurs concernés; contribuer à la formulation des recommandations finales; et se prononcer sur les produits de transfert des connaissances. La composition de ce groupe de travail est présentée dans les pages liminaires de ce document.

3.4.3 Données pharmacoépidémiologiques

Une étude descriptive transversale a été menée en 2013 chez les utilisateurs d'IAchE (donépézil, rivastigmine et galantamine) ou de mémantine en utilisant trois banques de données administrées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Cette étude avait les objectifs suivants : 1) décrire les caractéristiques des utilisateurs d'IAchE ou de mémantine assurés par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) du Québec; et 2) évaluer les coûts associés à ces traitements. Ces utilisateurs devaient avoir 18 ans ou plus et être couverts par le régime public d'assurance médicaments. Les variables à l'étude étaient l'âge, le sexe, la région sociosanitaire de résidence, la catégorie d'assuré et le code de plan de l'utilisateur. La spécialité du prescripteur, l'antécédent de diagnostic de MA et l'antécédent de certaines maladies apparentées, l'usage d'un pilulier et les principaux coûts liés aux médicaments étaient les autres variables documentées. Les caractéristiques des utilisateurs d'IAchE et de mémantine ont été déterminées à l'aide d'analyses descriptives. La méthodologie complète de cette étude pharmacoépidémiologique se trouve à l'annexe B.

3.4.4 Formulation des recommandations

L'équipe de projet s'est inspirée des facteurs d'influence de la force d'une recommandation selon l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) [Andrews *et al.*, 2013; Guyatt *et al.*, 2011] pour guider la formulation des recommandations du GUO. Ainsi, au cours des rencontres des membres du comité consultatif, les discussions ont été orientées en tenant compte de ce qui suit :

- la qualité de la preuve présentée dans le rapport d'évaluation;
- l'équilibre entre les bénéfices et les risques associés à l'usage des IAchE et de la mémantine;
- les valeurs et les préférences des professionnels et des patients (par l'intermédiaire des membres du comité consultatif) concernant le traitement de la MA et de la démence mixte.

Plus précisément, la qualité de l'ensemble de la preuve fondée sur des données probantes est basée sur une évaluation secondaire de l'appréciation de la qualité des études faite par les auteurs des revues systématiques recensées. La formulation des recommandations qui seront contenues dans le GUO sur le traitement pharmacologique de la MA et de la démence mixte repose sur : les données scientifiques concernant l'efficacité et l'innocuité des médicaments utilisés dans le traitement pharmacologique de la MA et des maladies apparentées; les recommandations de bonnes pratiques cliniques existantes de bonne qualité méthodologique; les aspects sociaux et éthiques relatifs à l'utilisation de ces traitements; les données contextuelles et expérientielles, y inclus l'expérience des cliniciens et des professionnels de la santé travaillant dans ce domaine; et une étude pharmacoépidémiologique. À défaut de preuve scientifique ou d'information pertinente, une proposition de recommandation a été soumise aux membres du comité consultatif et discutée en réunion. Une recommandation a été retenue si elle a obtenu l'approbation d'au moins 80 % des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou la pertinence d'inclure une recommandation, cette dernière a soit été retirée soit reformulée. Aucune recommandation sur laquelle une objection avait été formulée n'a été retenue.

4 RÉSULTATS

4.1 Revues systématiques de la littérature

4.1.1 Description des revues systématiques

La recherche des données scientifiques a permis de recenser :

- Neuf revues systématiques de la littérature [Birks et Craig, 2013; Birks *et al.*, 2013; Cooper *et al.*, 2013; Matsunaga *et al.*, 2013; Bond *et al.*, 2012; Farrimond *et al.*, 2012; Muayqil et Camicioli, 2012; Rolinski *et al.*, 2012; Da Gloria Portugal *et al.*, 2011] portant sur les bénéfices et les risques de l'usage des IAchE et de la mémantine chez les patients atteints de la MA, de démence mixte, de démence à corps de Lewy, de démence associée à la maladie de Parkinson, de démence vasculaire ou de dégénérescence lobaire fronto-temporale comparativement à l'absence de traitement (questions 1 à 3).
- Six revues systématiques de la littérature [Wang *et al.*, 2015; Tan *et al.*, 2014; Birks et Craig, 2013; Bond *et al.*, 2012; Farrimond *et al.*, 2012; Muayqil et Camicioli, 2012] portant les bénéfices cliniques des IAchE et de la mémantine sur les SCPD des patients atteints de la MA de stade léger, modéré ou sévère, ou de démence mixte comparativement à l'absence de traitement (question 4).

Toutes ces revues systématiques étaient de bonne qualité méthodologique selon la grille AMSTAR. L'analyse critique des données scientifiques par les auteurs des revues systématiques a révélé un niveau de preuve de faible à modéré. De l'information détaillée sur les résultats des revues systématiques de la littérature est présentée sur le site Web de l'INESSS [2015a; 2015b].

4.1.2 Efficacité

Chez les personnes atteintes de la MA de stade léger à modérément sévère, les données des méta-analyses basées sur des essais cliniques *randomisés* (ECR) montrent qu'en monothérapie le donépézil, la rivastigmine et la galantamine ont des effets statistiquement significatifs sur l'amélioration de la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne et l'amélioration de l'impression clinique globale de changement comparativement au placebo [Bond *et al.*, 2012]. Chez les personnes atteintes de la MA de stade modéré à sévère, la mémantine a des effets statistiquement significatifs sur certains paramètres seulement, notamment sur la fonction cognitive et sur l'impression clinique globale de changement [Bond *et al.*, 2012]. En ce qui concerne la démence mixte, les données de la méta-analyse ont montré que la galantamine a des effets statistiquement significatifs sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne et l'impression globale clinique de changement [Birks et Craig, 2013]. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson avec démence, la rivastigmine seule a montré des effets statistiquement significatifs sur tous les paramètres de résultats qui ont été étudiés (activités de la vie quotidienne et impression globale clinique de changement), mais pas le donépézil ni la mémantine [Rolinski *et al.*, 2012]. Chez les personnes atteintes de démence vasculaire, de démence vasculaire sous-corticale, de dégénérescence lobaire fronto-temporale ou de démence à corps de Lewy, les données sur l'efficacité des IAchE provenant des méta-analyses sont très limitées et contradictoires [Birks, 2013; Birks et Craig, 2013; Matsunaga *et al.*, 2013; Da Gloria Portugal *et al.*, 2011].

Concernant l'efficacité de la bithérapie dans le traitement de la MA, les conclusions des études primaires et des méta-analyses sont contradictoires [Bond *et al.*, 2012; Farrimond *et al.*, 2012; Muayqil et Camicioli, 2012].

Tableau 1 Résumé des effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement et la qualité de vie

Paramètre de résultat et type de démence	Donépézil	Rivastigmine	Galantamine	Mémantine
Fonction cognitive				
Maladie d'Alzheimer de légère à modérément sévère ou sévère	Statistiquement significatif (en faveur du donépézil)	Statistiquement significatif (en faveur de la rivastigmine)	Statistiquement significatif (en faveur de la galantamine)	s. o.
Maladie d'Alzheimer de modérée à sévère	s. o.	s. o.	s. o.	Statistiquement significatif (en faveur de la mémantine)
Démence vasculaire ou maladie d'Alzheimer combinée avec une maladie cérébrovasculaire	s. o.	s. o.	Statistiquement Significatif (en faveur de la galantamine)	s. o.
Maladie de Parkinson	Statistiquement significatif (en faveur du donépézil)	Statistiquement significatif (en faveur de la rivastigmine)	s. o.	Non statistiquement significatif
Activités de la vie quotidienne				
Maladie d'Alzheimer de légère à modérément sévère	Statistiquement significatif (en faveur du donépézil)	Statistiquement significatif (en faveur de la rivastigmine)	Statistiquement significatif (en faveur de la galantamine)	s. o.
Maladie d'Alzheimer de modérée à sévère	s. o.	s. o.	s. o.	Résultats contradictoires
Démence vasculaire ou maladie d'Alzheimer combinée avec une maladie cérébrovasculaire	s. o.	s. o.	Statistiquement Significatif (en faveur de la galantamine)	s. o.
Maladie de Parkinson	Non statistiquement significatif	Statistiquement significatif (en faveur de la rivastigmine)	s. o.	Non statistiquement significatif
Impression globale clinique de changement				
Maladie d'Alzheimer de légère à modérément sévère ou sévère	Statistiquement significatif (en faveur du donépézil)	Statistiquement significatif (en faveur de la rivastigmine)	Statistiquement significatif (en faveur de la galantamine)	s. o.
Maladie d'Alzheimer de modérée à sévère	s. o.	s. o.	s. o.	Statistiquement significatif (en faveur de la mémantine)
Démence vasculaire ou maladie d'Alzheimer combinée avec une maladie cérébrovasculaire	s. o.	s. o.	Statistiquement Significatif (en faveur de la galantamine)	s. o.

Maladie de Parkinson	Statistiquement significatif (en faveur du donépézil)	Statistiquement significatif (en faveur de la rivastigmine)	s. o.	Statistiquement significatif (en faveur de la mémantine)
Qualité de vie				
Maladie d'Alzheimer de légère à modérément sévère ou sévère	Résultats contradictoires	s. o.	s. o.	Aucun effet *
Maladie d'Alzheimer de modérée à sévère	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Démence vasculaire ou maladie d'Alzheimer combinée avec une maladie cérébrovasculaire	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Maladie de Parkinson	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

IAchE : inhibiteur de l'acétylcholinestérase; MA : maladie d'Alzheimer

* Aucun test statistique n'a été réalisé puisque la taille de l'échantillon était trop petite.

Chez les personnes atteinte de la MA, les résultats des méta-analyses recensées sur l'efficacité du donépézil sur les SCPD sont contradictoires [Wang *et al.*, 2015; Tan *et al.*, 2014; Bond *et al.*, 2012]. Un effet statistiquement significatif du donépézil sur la diminution des SCPD comparativement au placebo a été rapporté dans une méta-analyse [Tan *et al.*, 2014], mais pas dans les deux autres méta-analyses recensées [Wang *et al.*, 2015; Bond *et al.*, 2012]. En ce qui concerne la rivastigmine, dans l'une des deux revues systématiques repérées, dans laquelle aucune méta-analyse n'a été effectuée compte tenu de l'hétérogénéité des ECR retenus, les résultats des études primaires étaient contradictoires [Bond *et al.*, 2012]; cependant, dans l'autre méta-analyse [Tan *et al.*, 2014], aucun effet statistiquement significatif de la rivastigmine sur les SCPD en comparaison avec le placebo n'a été rapporté. Les résultats des trois méta-analyses retenues [Wang *et al.*, 2015; Tan *et al.*, 2014; Bond *et al.*, 2012] sont concordants en ce qui concerne l'effet de la galantamine et de la mémantine sur les SCPD. Comparativement au placebo, il y aurait une diminution statistiquement significative des SCPD chez les patients traités avec de la galantamine, mais pas chez ceux qui ont reçu de la mémantine. En ce qui concerne la thérapie combinée, une diminution significative des SCPD a été observée, mais uniquement chez les patients souffrant de la MA de modérée à sévère [Farrimond *et al.*, 2012; Muayqil et Camicioli, 2012], et ce, peu importe que le comparateur ait été le donépézil ou la mémantine. Finalement, chez les personnes souffrant de démence mixte, un effet statiquement significatif de la galantamine sur la diminution des SCPD a été mis en évidence dans le seul ECR recensé dans la méta-analyse repérée sur le sujet [Birks et Craig, 2013].

Tableau 2 Résumé des effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence

Paramètre de résultat et type de démence	Donépézil	Rivastigmine	Galantamine	Mémantine	IAchE + mémantine
Fonction cognitive					
Maladie d'Alzheimer de légère à sévère	Résultats contradictoires	Résultats contradictoires	Statistiquement Significatif (en faveur de la galantamine)	Statistiquement Significatif (en faveur de la mémantine)	Non statistiquement significatif
Maladie d'Alzheimer de légère à modérément sévère	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Non statistiquement significatif
Maladie d'Alzheimer de modérée à sévère	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Statistiquement significatif (en faveur des IAchE + mémantine)

IAchE : inhibiteur de l'acétylcholinestérase

Afin d'évaluer les avantages associés à l'usage des IAchE et de la mémantine dans le traitement de la MA, les proportions d'individus qui ont eu une amélioration ou une stabilisation de l'impression globale clinique de changement, mesurée avec l'échelle de mesure CIBIC-Plus, ont été calculées à partir des données provenant des essais cliniques inclus dans la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012]. Environ 25 % des patients qui ont utilisé des IAchE, toutes posologies, ont vu leur état clinique global s'améliorer comparativement à 17 % des individus qui ont reçu un placebo, pour une durée maximale de traitement de 6 mois. Le nombre de sujets à traiter pour observer une amélioration de l'état global clinique est d'environ 12 individus. Concernant la mémantine, les proportions d'individus qui ont eu une amélioration ou une stabilisation de l'impression globale clinique de changement n'ont pas été calculées puisque le nombre d'études qui pouvaient être incluses dans les calculs était trop faible, ce qui a engendré des résultats non représentatifs des bénéfices potentiels associés à la mémantine.

4.1.3 Innocuité

Les principaux effets indésirables des IAchE rapportés dans les revues systématiques sont les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'anorexie et la perte de poids. Parmi les autres effets indésirables principaux des IAchE, il y a les céphalées, les étourdissements, l'insomnie et les effets cardiovasculaires (bradycardie, bloc cardiaque, syncope). Des effets indésirables tels que l'érythème et le prurit sont spécifiques à la rivastigmine transdermique. Concernant la mémantine, les principaux effets indésirables sont les étourdissements, la constipation, la confusion, les céphalées et l'hypertension artérielle.

Afin d'évaluer les risques associés à l'usage des IAchE et de la mémantine dans le traitement de la MA, les proportions d'individus qui ont ressenti des effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement ont été calculées à partir des données provenant des essais cliniques inclus dans la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012]. Chez les individus qui ont reçu un IAchE, environ 13 % ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables comparativement à 6 % des individus qui ont reçu un placebo. Le nombre de sujets à traiter pour voir apparaître des effets indésirables qui ont mené à l'abandon du traitement est d'environ 15 individus. Chez les patients qui ont reçu de la mémantine, environ 10 % ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables dans le groupe qui a reçu le

médicament comparativement à 14,0 % dans le groupe qui a reçu un placebo. Toutefois, puisque très peu d'études ont pu être incluses dans ces calculs, les résultats obtenus ne représentent pas une estimation réaliste et adéquate des proportions d'effets indésirables auxquelles on peut s'attendre.

4.2 Recommandations de bonnes pratiques cliniques

4.2.1 Description des documents

La recherche de l'information scientifique a permis de répertorier 634 documents parmi lesquels deux guides de pratique clinique et une conférence de consensus de bonne qualité méthodologique ont été retenus pour la période de 2011 à 2013. Ces documents proviennent du Canada [Gauthier *et al.*, 2012], du Royaume-Uni [NICE, 2011] et de la France [HAS, 2011]. Sont présentés à l'annexe C le processus de sélection des guides sous forme de diagramme de flux (figure C-1) ainsi que la liste des documents exclus et les raisons de leur exclusion (tableau C-1), à l'annexe D l'évaluation de la qualité méthodologique et à l'annexe E les caractéristiques des trois documents retenus.

4.2.2 Recommandations sur l'utilisation des IAchE et/ou de la mémantine

Les recommandations relatives à l'utilisation des IAchE et/ou de la mémantine dans le traitement de la MA et des maladies apparentées sont présentées dans le tableau 1. Lorsque des recommandations ont été formulées, elles étaient similaires d'un guide à l'autre. Selon les documents retenus, il n'existe pas de preuve solide relative à l'efficacité des IAchE et de la mémantine. En ce qui concerne la bithérapie, le guide français [HAS, 2011] et la 4^{e} Conférence canadienne de consensus sur le diagnostic et le traitement de la démence (CCCDTD4) [Gauthier *et al.*, 2012] mentionnent qu'il n'est présentement pas recommandé d'utiliser une bithérapie composée d'un IAchE et de la mémantine dans le traitement de la MA. Toutefois, aucune recommandation à ce sujet n'a été incluse dans le guide du Royaume-Uni [NICE, 2011].

Tableau 3 Recommandations sur l'utilisation des IAchE et de la mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées

Type de démence	**CCCDTD4, 2012** (Canada) [Gauthier *et al.*, 2012]		**HAS, 2011** (France) [HAS, 2011]		**NICE, 2011** (Royaume-Uni) [NICE, 2011]	
	IAchE	**Mémantine**	**IAchE**	**Mémantine**	**IAchE**	**Mémantine**
MA légère	Oui	Non	Oui (MMSE > 20)	Aucune recommandation	Oui	Non
MA modérée et modérément sévère	Oui	Oui	Oui (10 < MMSE < 20)	Oui (10 < MMSE < 20)	Oui	Si intolérance aux IAchE ou contre-indication
MA sévère	Oui	Oui	Aucune recommandation particulière	Oui (MMSE < 10)	-	Oui
Démence mixte	Oui (MA + maladie cérébrovasculaire)	-	Oui (si MA + lésions vasculaires)	Oui (si MA + lésions vasculaires)	Aucune recommandation	Aucune recommandation
Démence associée à la maladie de Parkinson	Oui	-	Oui (seule la rivastigmine a démontré son efficacité)	Non	-	-

Démence à corps de Lewy	Aucune recommandation	-	Oui	Non	Aucune recommandation	Aucune recommandation
Démence vasculaire	Non	-	Non	Non	Non	Non
Dégénérescence lobaire fronto-temporale	s. o.	-	Non	Non	Aucune recommandation	Aucune recommandation

IAchE : inhibiteur de l'acétylcholinestérase; MA : maladie d'Alzheimer : MMSE : *Mini-Mental State Examination*

4.2.3 Innocuité

Parmi les documents retenus, seul celui de la France [HAS, 2011] aborde l'innocuité relative à l'usage des IAchE et de la mémantine, soit les effets indésirables (annexe F), les contre-indications et les interactions médicamenteuses. Les renseignements sur l'innocuité des IAchE sont conformes à ceux trouvés dans les monographies des médicaments et dans les revues systématiques concernant les effets indésirables (section 3.1.3). Dans les monographies, il est également spécifié que les effets indésirables gastro-intestinaux sont associés à la dose et qu'ils surviennent d'habitude au début du traitement. Ils sont généralement bénins et transitoires. Il est toutefois important de noter que Janssen Inc. et Santé Canada ont publié un avis, le 18 novembre 2014, concernant de nouvelles données d'innocuité relatives au risque de réactions cutanées graves associé à l'utilisation de la galantamine (Reminyl ER) ainsi qu'à ses versions génériques. En conséquence, il est recommandé de cesser l'administration du traitement dès l'apparition d'une réaction cutanée. La monographie de Reminyl ER a donc été changée. De plus, le 21 janvier 2015, Santé Canada a publié de nouveaux avertissements à propos de graves risques de dégradation musculaire et de troubles neurologiques associés au donépézil.

La liste des contre-indications énoncées dans ce guide pour chacun des médicaments est présentée au tableau 4. Plusieurs recommandations relatives aux interactions médicamenteuses potentiellement associées aux IAchE et à la mémantine sont également à considérer. Premièrement, pour tous les IAchE, la combinaison avec un antipsychotique augmente le risque d'effets extrapyramidaux et la combinaison avec des médicaments à effet atropinique pourrait causer une aggravation paradoxale des troubles cognitifs. Il faut également être à l'affût lorsque l'on combine les IAchE avec un médicament à effet bradycardisant. Plus précisément, pour le donépézil et la galantamine, il y a possibilité d'interactions avec les inducteurs et les inhibiteurs des isoenzymes 3A4 et 2D6 du cytochrome P450. En effet, la vigilance est de mise lors de l'administration d'inducteurs tels que phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, rifampicine, etc. Concernant la mémantine, sa combinaison avec un agoniste dopaminergique ou un anticholinergique pourrait occasionner une augmentation du L-Dopa. L'usage concomitant de la mémantine avec des neuroleptiques pourrait provoquer une diminution de l'effet des neuroleptiques. De plus, la combinaison de la mémantine avec la ranitidine, la quinidine ou la nicotine (chez les fumeurs) pourrait amener un surdosage (théorique) de la mémantine. Lorsque la mémantine est prise simultanément avec l'hydrochlorothiazide, une diminution de l'effet de l'hydrochlorothiazide est possible. Finalement, des cas isolés d'augmentation du ratio normalisé international (RNI) ont été documentés lors de l'utilisation concomitante de la mémantine et de la warfarine.

Tableau 4 Contre-indications de l'usage des IAchE et de la mémantine énoncées dans le guide de pratique clinique de la HAS [2011]

TRAITEMENT	CONTRE-INDICATIONS
Donépézil	Hypersensibilité connue au chlorhydrate de donépézil, aux dérivés de la pipéridine ou à l'un des excipients du produit
Galantamine	Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère; hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients; patients présentant à la fois une insuffisance hépatique et une insuffisance rénale significatives
Rivastigmine	Insuffisance hépatique sévère; hypersensibilité à la substance active, aux autres dérivés du carbamate ou à l'un des excipients utilisés dans la formulation
Mémantine	Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale sévère; d'insuffisance hépatique sévère; d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients Mise en garde : Les patients qui avaient subi récemment un infarctus du myocarde et ceux atteints d'une insuffisance cardiaque congestive non compensée ou d'une hypertension artérielle non contrôlée étaient exclus de la majorité des essais cliniques. Les données disponibles sont limitées et les patients ont été surveillés étroitement.

4.2.4 Posologie et titrage des doses

Parmi les documents retenus, seul celui de la HAS [2011] aborde l'aspect des posologies et du titrage des doses. Les recommandations de ce guide correspondent à celles des monographies des produits et elles sont résumées ci-dessous.

- La posologie initiale recommandée pour le donépézil est de 5 mg une fois par jour; cette posologie devra être maintenue pendant 4 à 6 semaines avant de l'augmenter afin d'éviter ou de réduire la fréquence des effets indésirables et de laisser le temps aux concentrations plasmatiques d'atteindre l'état d'équilibre. La dose maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour. Il est recommandé de prendre le donépézil une fois par jour, le matin ou le soir. Le médicament peut être pris à jeun ou avec des aliments.
- La posologie initiale recommandée pour la galantamine est de 8 mg une fois par jour; cette posologie devra être maintenue pendant 4 semaines. La posologie minimale efficace est de 16 mg/jour et cette posologie doit être maintenue pendant au moins 4 semaines. Une augmentation jusqu'à une posologie d'entretien de 24 mg/jour peut être prescrite si le médicament est bien toléré.
- La posologie initiale recommandée pour la rivastigmine est de 1,5 mg deux fois par jour (soit 3 mg/jour); cette posologie devra être maintenue pendant 2 à 4 semaines. La posologie minimale efficace est de 3 mg deux fois par jour (6 mg/jour) et cette posologie doit être maintenue pendant 2 à 4 semaines. Une augmentation jusqu'à une posologie d'entretien de 6 mg deux fois par jour (12 mg/jour) peut être prescrite si le médicament est bien toléré.
- La posologie initiale recommandée pour la mémantine est de 5 mg une fois par jour le matin; cette posologie devra être maintenue pendant une semaine. Ensuite, une augmentation de la dose par paliers de 5 mg est recommandée si le médicament est bien toléré : 10 mg/jour (5 mg deux fois par jour, matin et soir), 15 mg/jour (10 mg le matin et 5 mg le soir) puis 20 mg/jour (10 mg deux fois par jour matin et soir). L'intervalle minimal recommandé entre les augmentations posologiques est d'une semaine.

- La posologie initiale recommandée pour la rivastigmine transdermique est un timbre de 5 cm^2 une fois par jour (taux de libération de 4,6 mg/24 h); cette posologie doit être maintenue pendant au moins 4 semaines et, si elle est bien tolérée, un changement vers un timbre de 10 cm^2 une fois par jour (taux de libération de 9,5 mg/24 h) peut être prescrit. La posologie d'entretien minimale et maximale est identique, soit un timbre de 10 cm^2 une fois par jour (taux de libération de 9,5 mg/24 h).

Le guide de la HAS aborde également l'ajustement des doses en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (annexe G) [HAS, 2011]. Les recommandations de la HAS sont conformes à celles des monographies.

4.2.5 Amorce du traitement

Les éléments à prendre en considération avant de recourir à un traitement pharmacologique sont présentés dans deux GPC (tableau 3) [HAS, 2011; NICE, 2011], tout comme les facteurs à considérer dans le choix du médicament (tableau 4) [Gauthier *et al.*, 2012; NICE, 2011].

Tableau 5 Éléments à considérer avant de décider de recourir à un traitement pharmacologique

HAS [2011]	NICE [2011]
Le traitement devrait être prescrit par un spécialiste dans le traitement de la démence (psychiatre, neurologue, gériatre).	
Les préférences du patient et le rapport bénéfice/risque devraient être considérés.	Le point de vue de l'aidant quant à la condition du patient au début du traitement devrait être considéré.
Un ECG (pour les IAchE) chez les patients avec antécédents cardiaques, bradycardes ou sous traitement bradycardisant devrait être réalisé.	

Tableau 6 Facteurs à considérer dans le choix d'un traitement pharmacologique

CCCDTD4 [Gauthier *et al.*, 2012]	NICE [2011]
Les comparaisons directes ne semblent pas indiquer de différence entre les IAchE. La décision d'utiliser un agent ou un autre doit s'appuyer sur le profil des effets indésirables et la facilité de manipulation ainsi que sur les différences entre les agents du point de vue de leur pharmacocinétique et de leurs mécanismes d'action.	Lors de la prescription d'un IAchE, le traitement devrait normalement être commencé avec le médicament qui a le plus faible coût d'acquisition. Cependant, un autre IAchE pourrait être prescrit si le praticien considère que c'est approprié lorsqu'on prend en considération le profil des effets indésirables, l'adhésion anticipée au traitement, les comorbidités médicales, la possibilité d'interactions médicamenteuses et les profils de dosage.

4.2.6 Suivi

4.2.6.1 Fréquence des visites de suivi

Dans le guide du NICE [2011], on mentionne que les patients qui poursuivent un traitement devraient être réévalués régulièrement, mais on ne spécifie pas à quelle fréquence. La HAS suggère dans son guide de revoir le patient un mois après le début du traitement (évaluation de la tolérance et ajustement de la posologie au besoin). Ensuite, en concertation avec le patient (si possible) et l'aidant, l'opportunité de la prescription devrait être réévaluée après les six premiers mois afin de vérifier si le médicament a été efficace (objectivation d'une stabilisation, voire d'un ralentissement du déclin cognitif, par exemple) ou s'il n'altère pas la qualité de vie du patient (absence d'effets indésirables sévères et/ou altérant la qualité de vie selon le patient et/ou l'aidant). La poursuite de la prise du médicament chez les patients « répondeurs » ou le remplacement du médicament par un autre est alors envisageable (on dit que le traitement peut être renouvelé une fois). La pertinence de la poursuite du traitement au-delà d'un an doit être évaluée avec le patient (si possible) et l'aidant à l'occasion d'une réunion avec une équipe de soins multidisciplinaire, dans la mesure où l'efficacité à un an a été maintenue. Il est mentionné de toujours garder en tête l'absence de preuve solide démontrant l'utilité de la poursuite de la prise de ces médicaments à long terme et les risques d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses qui augmentent avec la durée de l'exposition [HAS, 2011].

4.2.6.2 Éléments à évaluer lors des visites de suivi

Dans les guides de la HAS et du NICE [HAS, 2011; NICE, 2011], les éléments qui devraient être évalués à l'occasion des visites de suivi sont les suivants : les effets indésirables, l'adhésion au traitement, les conséquences liées aux interactions médicamenteuses, l'efficacité du traitement (évaluation de plusieurs domaines dont la mémoire, l'humeur, le comportement, l'autonomie pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) et les activités domestiques, les interactions sociales, etc.), les symptômes cognitifs, globaux, fonctionnels ou comportementaux. Par ailleurs, selon le guide de la HAS [2011], l'évaluation par le clinicien du besoin d'entreprendre ou de poursuivre un traitement ne devrait pas toujours reposer uniquement sur les scores cognitifs. Finalement, le guide du NICE [2011] précise que la réévaluation devrait être faite par une équipe de spécialistes et que le point de vue du soignant (sur la condition du patient au moment de la visite de suivi) devrait être considéré.

4.2.7 Arrêt du traitement

4.2.7.1 Facteurs justifiant l'arrêt d'un traitement

Plusieurs renseignements sur l'arrêt du traitement se trouvent dans la CCCDTD4 [Gauthier et al., 2012]. On y mentionne qu'arrêter les IAchE chez des patients souffrant d'une MA de modérée à sévère peut aggraver leur déficit cognitif et fonctionnel. Le risque d'effets indésirables et le prix des médicaments font partie des éléments à considérer dans le cas où la thérapie se poursuit. Il est recommandé d'interrompre les IAchE lorsque :

- Le patient et/ou son mandataire décident d'arrêter le traitement après avoir été informés des risques et des avantages de poursuivre ou d'arrêter les IAchE;
- Le patient ne respecte pas la posologie choisie, la poursuite du traitement serait inutile et il est impossible de mettre en place un système pour corriger le problème;
- L'état clinique du patient s'est aggravé à la suite de l'instauration du traitement;
- Le patient éprouve des effets indésirables intolérables qui sont certainement ou probablement attribuables aux IAchE;
- Les autres maladies dont souffre le patient rendent le risque associé à l'utilisation du traitement inacceptable, ou alors elles sont si sévères que le traitement est futile (patient en phase terminale, par exemple);
- La démence du patient a progressé pour arriver à un stade (stade 7 sur l'échelle de détérioration globale, par exemple) où aucun avantage significatif sur le plan clinique ne découle du traitement [Gauthier *et al.*, 2012].

Dans le guide de la HAS [2011], il est mentionné qu'en cas d'aggravation soudaine de l'état du patient ou d'une modification comportementale récente il convient de rechercher une comorbidité neurologique, d'autres comorbidités, une douleur, une cause iatrogène, une modification ou une inadaptation de l'environnement et/ou un syndrome dépressif. Ce guide recommande également d'évaluer de façon régulière le rapport bénéfice/risque du traitement. La poursuite ou l'arrêt du traitement dépend de cette évaluation. L'arrêt d'un traitement ne doit pas reposer sur les seuls critères de score au *Mini-Mental State Examination* (MMSE), sur l'âge ou sur l'entrée en établissement, mais sur une interaction qui devient très difficile avec le patient, en tenant compte de l'ensemble du contexte et au cas par cas. S'il y a aggravation des symptômes ou la survenue d'effets indésirables importants, l'arrêt doit être envisagé. La

substitution par un médicament de la même classe ou d'une autre classe peut être envisagée. D'ailleurs, il est précisé qu'on ne sait pas s'il existe un avantage pour le patient à poursuivre le traitement au-delà de 1 à 2 ans. De plus, le risque de survenue d'effets indésirables sévères et/ou d'un mauvais usage augmente avec la durée du traitement et l'avancement de la maladie.

Dans le guide du NICE [2011], il est mentionné que le traitement devrait être poursuivi seulement s'il est considéré qu'il a un effet notable sur les symptômes cognitifs, globaux, fonctionnels ou comportementaux.

4.2.7.2 Planification d'un arrêt de traitement

Seulement la CCCDTD4 a abordé l'orchestration d'un arrêt de traitement [Gauthier *et al.*, 2012]. Dans ce guide, il est mentionné que, lorsque la décision d'arrêter le traitement a été prise en raison d'un manque d'efficacité perçu, il devrait y avoir réduction des doses avant l'interruption du médicament ainsi qu'une surveillance étroite du patient durant les trois premiers mois afin de déceler une nouvelle détérioration. Si une telle détérioration se produit, il faut considérer la reprise du traitement.

4.3 Aspects sociaux et éthiques

Pour des maladies comme la MA et des maladies apparentées qui touchent les fonctions cognitives, la prise en charge des personnes atteintes est nécessaire à un moment ou à un autre. Dans environ les deux tiers des cas, c'est un aidant qui s'acquitte de cette tâche [Société Alzheimer du Canada, 2010]. Les traitements pharmacologiques spécifiques à la MA auraient des effets positifs pour les aidants, notamment en raison de la diminution du temps quotidien accordé aux soins et du retard de l'entrée en établissement de soins de longue durée [Éthier, 2012]. Toutefois, ces traitements pharmacologiques auraient peu de retombées sur la qualité de vie de l'aidant, ce qui est possiblement associé à la complexité des tâches liées au traitement pharmacologique et à la nature de l'engagement de l'aidant dans le traitement [Éthier, 2012].

En effet, l'aidant aura des décisions difficiles à prendre en ce qui concerne le traitement pharmacologique, ce qui se traduit par une responsabilité morale [Éthier, 2012]. Bien que le fait de recevoir un diagnostic de MA n'implique pas automatiquement que la personne ne soit pas capable de prendre des décisions [Berghmans *et al.*, 2004], les personnes souffrant d'une MA de légère à modérée ont souvent des limites à leur capacité décisionnelle, notamment en ce qui concerne leurs traitements pharmacologiques [Karlawish *et al.*, 2005]. En conséquence, l'aidant fait souvent partie du processus de prise de décision où il se prononce à la place de la personne atteinte concernant le début ou non d'un traitement pharmacologique, ce qui pourrait engendrer des situations conflictuelles ou des dilemmes quant au meilleur choix. De plus, la décision d'entreprendre un traitement pharmacologique spécifique à la MA repose souvent sur l'espoir que ce traitement sera efficace chez la personne malade [Éthier, 2012]. Cet espoir est parfois trop élevé et irréaliste, ce qui peut engendrer de la frustration ou de la dépression en cas de non-réponse au traitement, et ce, tant chez le patient que chez l'aidant [Éthier, 2012; Post, 2002]. Il est important que ces traitements soient présentés comme des mesures palliatives et non curatives. Le professionnel de la santé doit expliquer le plus délicatement possible que la MA est une maladie incurable et mortelle[3]. L'aidant devra également prendre la décision de

[3] D[re] Nathalie Champoux, professeure agrégée de clinique et chercheuse, directrice du programme avancé en soins aux personnes âgées (PASAPA), Département de médecine de famille et d'urgence (DMFMU), Université de Montréal, communication personnelle, 15 décembre 2014.

maintenir le traitement, de diminuer ou d'augmenter les doses et enfin de cesser la médication [Brodaty et Green, 2002]. Le moment de la cessation du traitement peut se révéler difficile, puisque les critères de jugement et les perceptions d'efficacité du médicament peuvent être différents entre les aidants et les professionnels de la santé [Rockwood *et al.*, 2007; Holden et Kelly, 2002]. Enfin, il y a possibilité de conflits entre les différents acteurs, soit le patient, la famille, les aidants et les professionnels de la santé qui sont présents lorsqu'une décision entourant la médication doit être prise [Huizing *et al.*, 2006].

Par ailleurs, selon les revues systématiques de la littérature, les données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité des IAchE et de la mémantine sont incertaines et ne permettent pas de tirer des conclusions fermes. Massé [2003] soutient que, dès qu'il y a de l'incertitude dans les données épidémiologiques et évaluatives, il y a une possibilité d'enjeux éthiques. Ces enjeux éthiques font référence à une situation pour laquelle il n'existe pas de bonne ou de mauvaise réponse, comme la décision d'entreprendre, de cesser ou de poursuivre le traitement, de sorte que les options envisageables semblent toutes insatisfaisantes [Hasselkus, 1991].

Dans un contexte où il y a de l'incertitude dans les données scientifiques, les processus décisionnels exigent que le patient, en collaboration avec son aidant, participe plus activement aux décisions concernant sa santé [Légaré, 2009]. Il revient donc au médecin de mettre dans la balance les risques et les bénéfices présumés des options thérapeutiques disponibles pour que le patient et l'aidant soient en mesure de bien comprendre chacune des options. Dans une telle situation, un processus décisionnel de prise de décision partagée devient particulièrement pertinent [Van der Weijden *et al.*, 2013; Elwyn *et al.*, 2012]. La prise de décision partagée est un processus éthique qui nécessite la participation conjointe du patient, de son aidant et de son médecin. Ce processus décisionnel repose sur les meilleures données scientifiques qui démontrent clairement les risques et les bénéfices de toutes les options disponibles, y compris celle de ne rien faire [Towle et Godolphin, 1999]. De plus, cette décision tient compte des valeurs et des préférences du patient et de l'aidant ainsi que de celles du médecin et des autres professionnels de la santé. Dans le processus de prise de décision partagée, le médecin doit également exposer l'incertitude liée aux données médicales [Elwyn *et al.*, 2012]. Selon Massé [2003], les professionnels de la santé ont une responsabilité morale : en plus d'informer le patient et l'aidant des avantages et des risques, ils doivent leur faire part de l'incertitude inhérente aux données scientifiques. Puisque le processus de prise de décision partagée exige du médecin qu'il discute avec le patient et l'aidant des données scientifiques disponibles, y compris de leurs limites, ce processus décisionnel et éthique répond aux attentes de la population et convient parfaitement en contexte d'incertitude [Légaré, 2009].

Plusieurs aspects rendent la prise de décision partagée relative au traitement pharmacologique spécifique à la MA et aux maladies apparentées différente de la prise de décision partagée concernant une autre maladie chronique [Wolfs *et al.*, 2012], puisque les capacités décisionnelles chez les patients souffrant de la MA sont diminuées [Huthwaite *et al.*, 2006; Moye *et al.*, 2006; Karlawish *et al.*, 2005]. Il est donc important d'utiliser des moyens appropriés pour faire participer le patient à la prise de décision. Par ailleurs, compte tenu de la nature évolutive de ces maladies, les besoins des patients et ceux des aidants changent continuellement [Wolfs *et al.*, 2012]. Ces besoins doivent être traduits en soins et en traitements appropriés en explorant les différentes options. L'exploration des diverses options est la phase la plus importante du processus de décision partagée. Il est donc important que les professionnels de la santé y soient activement engagés afin d'informer les patients et les aidants des choix possibles de traitement. Lorsqu'ils disposeront de cette information, le patient et l'aidant seront en mesure de faire un choix éclairé.

4.4 Données expérientielles contextuelles

4.4.1 Comité de suivi

Le premier échange avec les membres du comité de suivi a permis de comprendre qu'il serait souhaitable que la deuxième et la troisième ligne délèguent de plus en plus de responsabilités aux cliniciens de première ligne quant au diagnostic et au traitement de la démence. Le comité a souligné la nécessité que les recommandations du rapport et l'ensemble du GUO traitent des aspects importants en clinique, dont ceux concernant le début et l'arrêt d'un traitement. De l'information sur la pertinence clinique des résultats d'ECR était également souhaitée, tout comme des données pouvant justifier ou non la place et la pertinence de la bithérapie dans le traitement de la MA et des maladies apparentées. Certaines considérations générales ont été soulevées au cours des discussions, comme l'importance du pharmacien dans le renforcement de l'adhésion au traitement et le besoin de formation pour les professionnels de la santé de première ligne au regard du traitement pharmacologique spécifique à la MA et aux maladies apparentées.

La deuxième rencontre des membres du comité de suivi a permis de recueillir l'opinion de chacun sur les recommandations ainsi que sur le GUO. Le guide d'usage optimal a été bien reçu, mais quelques modifications ont été suggérées. Il a notamment été proposé d'enlever l'information relative aux critères de remboursement de la RAMQ pour la fixation d'objectifs thérapeutiques, puisque ces critères sont basés en partie sur le MMSE qui est un outil peu sensible. Il a également été allégué qu'il est nécessaire d'éviter toute ambiguïté quant aux traitements pharmacologiques remboursés ou non par la RAMQ (annexe I). De plus, les membres ont indiqué que, lorsqu'il est question du patient, il faut inclure l'aidant quand c'est pertinent. Enfin, les membres ont suggéré des outils de transfert des connaissances destinés aux usagers (patients et aidants).

4.4.2 Comité consultatif

Les membres du comité consultatif ont mentionné que les résultats présentés dans les deux revues systématiques sur l'efficacité et l'innocuité des IAchE et de la mémantine représentaient leur perception de la littérature, qu'ils reflétaient l'ensemble de l'incertitude relativement à ces traitements pharmacologiques et qu'ils étaient représentatifs de leur expérience clinique. Toutefois, ils ont indiqué que la revue de littérature n'apportait que très peu d'information sur des éléments importants en clinique comme l'amorce, le suivi, le changement et l'arrêt d'un traitement. L'INESSS a donc proposé que ces éléments soient discutés afin qu'on puisse formuler des recommandations à ce sujet. Les recommandations de l'INESSS, auxquelles tous les membres du comité ont adhéré, sont présentées à la section 5. De plus, des précisions sur les contre-indications sur le plan cardiaque ainsi que de l'information supplémentaire sur la dysphagie ou le manque de collaboration du patient ont été demandées. Après de nombreuses discussions, les propositions avec lesquelles tous les membres étaient d'accord ont été retenues (annexe H).

Les membres du comité consultatif ont également suggéré que le GUO porte uniquement sur la MA et la démence mixte, les cas de démence les plus fréquents qui peuvent être pris en charge par la première ligne. Par ailleurs, les membres de ce comité ont mentionné qu'ils souhaitaient que le GUO appuie les cliniciens dans le choix de la molécule à prescrire et tempère les attentes élevées des patients et celles de leur famille à l'égard du traitement. À cette fin, ils ont proposé

de fixer des objectifs clairs de traitement qui s'arrimeront aux critères de remboursement des médicaments de la RAMQ (annexe H). Toutefois, à la deuxième rencontre du comité de suivi, les membres ont demandé que les objectifs de traitement ne s'arriment pas aux critères de remboursement de la RAMQ, puisque ces critères sont basés en partie sur le MMSE qui est un outil peu sensible. L'INESSS a cependant décidé que les objectifs de traitement seraient fixés en considérant les critères de remboursement de la RAMQ, car c'est avec ces derniers que les professionnels de la santé doivent composer.

De plus, comme il y a peu de preuves claires de l'efficacité et de l'innocuité des traitements pharmacologiques spécifiques à la MA et aux maladies apparentées, le comité a voulu que le guide établisse des balises, sans être trop limitatif, et qu'il tente de gérer l'incertitude associée à l'usage de ces médicaments. Les membres ont également souligné qu'il est essentiel d'aborder l'efficacité des IAchE et de la mémantine sur les SCPD puisque, en pratique, ces médicaments sont parfois utilisés dans cette indication. L'INESSS a décidé d'aborder cette question. Par ailleurs, le comité a indiqué que les principaux aspects sociaux et éthiques relatifs au traitement pharmacologique spécifique de la MA étaient l'espoir créé par le traitement, l'arrêt de traitement ainsi que les conflits entre la famille, les aidants et les professionnels de la santé. Ils ont mentionné qu'un langage simple et des analogies favoriseraient la compréhension par le patient et l'aidant afin que ces derniers puissent faire un choix éclairé et accepter plus facilement la décision d'arrêter la médication lorsqu'il n'y a plus aucun avantage clinique à la poursuivre.

4.4.3 Données pharmacoépidémiologiques

La recherche dans les banques de données de la RAMQ a permis de découvrir que, parmi les 3 259 682 personnes admissibles, 43 639 ont au moins une ordonnance d'un des quatre médicaments à l'étude. Le donépézil est le médicament le plus couramment prescrit tandis que la mémantine l'est le moins souvent (tableau 5). Les utilisateurs des quatre médicaments à l'étude sont âgés en moyenne de 82 ans et deux sur trois sont de sexe féminin. Les trois régions socio-sanitaires où l'on trouve les plus fortes proportions d'utilisateurs sont Montréal, la Montérégie ainsi que Mauricie et Centre-du-Québec.

Par ailleurs, les personnes qui reçoivent un supplément de revenu garanti partiel et celles sans supplément de revenu garanti représentent la grande majorité des utilisateurs de la catégorie des personnes âgées. La sous-catégorie des personnes inaptes au travail est celle comportant le plus grand nombre d'utilisateurs au sein de la catégorie des prestataires d'une aide financière de dernier recours (PAFDR). Les utilisateurs de la catégorie des adhérents, comme ceux de la catégorie PAFDR, sont plutôt rares.

Les médecins de famille sont les prescripteurs de plus des trois quarts des médicaments à l'étude. Les autres prescripteurs les plus présents sont, en ordre décroissant, les neurologues, les gériatres et les psychiatres. Les deux cinquièmes des utilisateurs d'un IAchE n'ont aucun antécédent d'un des neuf diagnostics recherchés. Cette proportion est de 28,5 % chez les utilisateurs de la mémantine. La MA est l'antécédent de diagnostic le plus présent. Les deux autres antécédents de diagnostic les plus fréquemment observés sont la démence sénile de forme simple et la démence sénile de forme dépressive ou délirante. La majorité des utilisateurs ayant un antécédent de diagnostic n'en ont qu'un seul tandis qu'une proportion allant du quart au tiers en ont deux. Les utilisateurs de la mémantine semblent les plus malades d'après le nombre des diagnostics trouvés dans les données pharmacoépidémiologiques.

L’usage du pilulier favorisant l’assiduité au traitement est courant, sauf chez les utilisateurs de la rivastigmine. Quant aux principaux coûts calculés, ils reflètent le nombre d’utilisateurs rapporté pour chacun des quatre médicaments à l’étude. La part des coûts attribuable au donépézil dépasse néanmoins de 10 % celle calculée d’après le nombre d’utilisateurs (non indiqué dans le tableau 5). Le scénario inverse est observé pour les trois autres médicaments, mais dans une moindre mesure.

Près de 100 % des utilisateurs ont obtenu les médicaments à l’étude en application de la mesure du médicament d’exception (non indiqué dans le tableau 5). La mesure du patient d’exception réservée aux traitements de dernier recours ne concerne que très peu d’utilisateurs d’IAchE. Par contre, le quart des utilisateurs de la mémantine bénéficient de la mesure du patient d’exception.

Tableau 7 Caractéristiques des utilisateurs des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine en 2013 (1/2)

	DONÉPÉZIL		RIVASTIGMINE		GALANTAMINE		MÉMANTINE	
Utilisateurs (N, %)	24 620	100,0	12 945	100,0	6 170	100,0	2 294	100,0
Âge moyen (ans)	81,7		81,3		81,9		81,4	
Âge médian (ans)	82,0		82,0		83,0		83,0	
Écart-type (ans)	7,0		7,1		6,9		7,9	
Âge (N, %)								
18-54	45	0,2	16	0,1	11	0,2	12	0,5
55-64	318	1,3	203	1,6	73	1,2	59	2,6
65-74	3 330	13,5	1 895	14,6	787	12,8	311	13,6
75-84	11 944	48,5	6 318	48,8	2 932	47,5	1 024	44,6
≥ 85	8 983	36,5	4 513	34,9	2 367	38,4	888	38,7
Sexe (N, %)								
Femme	16 072	65,3	8 224	63,5	4 028	65,3	1 548	67,5
Homme	8 548	34,7	4 721	36,5	2 142	34,7	746	32,5
Région sociosanitaire (N, %)								
Inconnue	23	0,1	4	0,0	2	0,0	1	0,0
Bas-Saint-Laurent	1 084	4,4	398	3,1	159	2,6	75	3,3
Saguenay–Lac-Saint-Jean	969	3,9	684	5,3	346	5,6	81	3,5
Québec (Capitale-Nationale)	1 563	6,3	1 142	8,8	674	10,9	196	8,5
Mauricie et Centre-du-Québec	1 968	8,0	1 264	9,8	924	15,0	167	7,3
Estrie	1 129	4,6	469	3,6	212	3,4	95	4,1
Montréal	5 809	23,6	2 741	21,2	1 064	17,2	601	26,2
Outaouais	846	3,4	250	1,9	135	2,2	77	3,4
Abitibi-Témiscamingue	620	2,5	76	0,6	183	3,0	21	0,9
Côte-Nord	231	0,9	59	0,5	85	1,4	14	0,6
Nord du Québec, Nunavik et Terres-Cries-de-la-Baie-James	29	0,1	4	0,0	6	0,1	4	0,2
Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine	403	1,6	85	0,7	80	1,3	18	0,8
Chaudière-Appalaches	1 100	4,5	1 163	9,0	316	5,1	110	4,8
Laval	1 382	5,6	691	5,3	370	6,0	155	6,8
Lanaudière	1 254	5,1	578	4,5	466	7,6	148	6,5
Laurentides	1 644	6,7	808	6,2	375	6,1	124	5,4
Montérégie	4 566	18,5	2 529	19,5	773	12,5	407	17,7
Catégorie d'assuré et plan d'assurance (N, %)								
Adhérent	226	0,9	149	1,2	51	0,8	41	1,8
Avec dépendant	226	0,9	149	1,2	51	0,8	40	1,7
Dépendant entre 18 et 25 ans		0,0		0,0		0,0	1	0,0
Prestataire d'une aide financière de dernier recours (PAFDR)	168	0,7	79	0,6	36	0,6	34	1,5
Moins de 65 ans	13	0,1	9	0,1	2	0,0	3	0,1
65 ans et plus	11	0,0		0,0	1	0,0	2	0,1
Inapte au travail	141	0,6	70	0,5	33	0,5	29	1,3
Aide au conjoint inapte au travail	3	0,0		0,0		0,0		0,0

Tableau 7 Caractéristiques des utilisateurs des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine en 2013 (2/2)

	DONÉPÉZIL		RIVASTIGMINE		GALANTAMINE		MÉMANTINE	
Personne âgée	24 226	98,4	12 717	98,2	6 083	98,6	2 219	96,7
Sans supplément de revenu garanti (SRG)	11 052	44,9	6 082	47,0	2 804	45,4	1 003	43,7
Avec SRG 100 %	922	3,7	405	3,1	173	2,8	95	4,1
Avec SRG partiel < = 93 %	11 507	46,7	5 865	45,3	2 926	47,4	1 041	45,4
Avec SRG maximum > = 94 %	745	3,0	365	2,8	180	2,9	80	3,5
Spécialité prescripteur (N, %)								
Médecin de famille	20 584	83,6	10 401	80,3	5 275	85,5	1 724	75,2
Neurologie	2 118	8,6	1 359	10,5	434	7,0	266	11,6
Psychiatrie	382	1,6	259	2,0	75	1,2	58	2,5
Gériatrie	1 143	4,6	765	5,9	310	5,0	193	8,4
Autres spécialistes	393	1,6	161	1,2	76	1,2	53	2,3
Diagnostic (N, %)								
Aucun diagnostic	10 929	44,4	5 453	42,1	2 515	40,8	654	28,5
Démence sénile de forme simple (290.0)*	5 537	22,5	3 129	24,2	1 553	25,2	792	34,5
Démence présénile (290.1)	1 322	5,4	777	6,0	402	6,5	195	8,5
Démence sénile de forme dépressive ou délirante (290.2)	3 789	15,4	2 166	16,7	1 062	17,2	554	24,1
Démence sénile avec état confusionnel aigu (290.3)	510	2,1	357	2,8	135	2,2	89	3,9
Démence artériopathique (290.4)	408	1,7	225	1,7	124	2,0	63	2,7
Démence associée à des affections classées ailleurs (294.1)	505	2,1	324	2,5	147	2,4	96	4,2
Maladie d'Alzheimer (331.0)	6 960	28,3	3 665	28,3	1 957	31,7	898	39,1
Dégénérescence cérébrale sénile (331.2)	28	0,1	8	0,1	2	0,0		0,0
Dégénérescence cérébrale accompagnant d'autres maladies classées ailleurs (331.7)	47	0,2	26	0,2	19	0,3	8	0,3
Nombre de diagnostics (N, %)								
1 diagnostic	9 446	69,0	5 018	67,0	2 318	63,4	884	43,3
2 diagnostics	3 268	23,9	1 890	25,2	998	27,3	524	25,7
3 diagnostics ou plus	977	7,1	584	7,8	339	9,3	632	31,0
Servi en pilulier (N, %)								
Oui	18 447	74,9	2 158	16,7	4 891	79,3	1 752	76,4
Non	8 660	35,2	11 354	87,7	1 831	29,7	740	32,3
Coût ($, %)								
RAMQ	29 455 943	83,6	11 799 917	83,3	2 839 673	78,1	1 089 673	79,1
Brut	35 226 372	100,0	14 162 194	100,0	3 634 283	100,0	1 377 301	100,0

* Code de la version 9 de la Classification internationale des maladies (CIM-9)

5 DISCUSSION

La MA et les maladies apparentées sont des affections qui touchent très majoritairement les personnes âgées [Société Alzheimer du Canada, 2014]. Il n'existe actuellement aucun médicament permettant de guérir ces maladies, mais des options thérapeutiques à visée non curative sont disponibles, soit les IAchE et la mémantine. Dans un contexte de vieillissement des populations et d'augmentation de l'espérance de vie, l'utilisation de ces traitements est susceptible d'augmenter au cours des prochaines années. Un usage optimal des traitements pharmacologiques spécifiques à la MA et aux maladies apparentées est à privilégier afin de maximiser les bienfaits et de réduire les risques pour le patient.

L'INESSS a donc entrepris des travaux dans le but de réaliser un guide d'usage optimal (GUO) de la thérapie pharmacologique de la MA et des maladies apparentées. L'objectif du présent rapport est de présenter l'information recueillie dans les sources suivantes : 1) deux revues systématiques de la littérature sur l'efficacité et l'innocuité de ces traitements pharmacologiques, 2) les recommandations de bonnes pratiques cliniques issues de la littérature, 3) une revue narrative des aspects sociaux et éthiques, 4) les échanges avec les deux groupes de travail interdisciplinaires et 5) une étude pharmacoépidémiologique. Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble de ces données sont présentés ci-dessous.

5.1 Bilan des principaux constats

Les données scientifiques recensées dans la revue systématique de la littérature [INESSS, 2015a; 2015b] permettent de conclure à une amélioration de faible à modeste, mais statistiquement significative, suivant l'utilisation des IAchE et de la mémantine sur la cognition, l'impression globale clinique de changement et les activités de la vie quotidienne dans le traitement de la MA. Toutefois, les données scientifiques sur l'efficacité des IAchE sur les SCPD sont contradictoires. Bien que des effets bénéfiques légers des IAchE sur les SCPD aient été observés pour la galantamine, les effets du donépézil et de la rivastigmine ne sont pas cohérents d'une méta-analyse à l'autre. De plus, aucun bénéfice statistiquement significatif de la mémantine sur les SCPD n'a été observé. Toutefois, en ce qui concerne la thérapie de combinaison, une diminution statistiquement significative des SCPD a été observée, mais uniquement chez les patients souffrant de la MA de modérée à sévère.

D'un autre côté, les données scientifiques démontrent que ces médicaments sont associés à des effets indésirables. Les principaux effets indésirables des IAchE sont de nature gastro-intestinale et ils seraient associés à leur propriété cholinomimétique. De façon générale, la nature et la gravité des effets sont souvent liées à la dose de ces médicaments.

Les résultats concernant l'efficacité et l'innocuité de ces molécules sont empreints d'incertitude, et ce, pour de nombreuses raisons. Premièrement, les effets bénéfiques des IAchE sont de faibles à modestes et ils ont été établis pour des durées de traitement se limitant généralement à six mois. La persistance des bienfaits ressentis avec la prise de cette molécule au-delà de cette période est donc inconnue. Deuxièmement, plusieurs échelles de mesure ont été utilisées pour évaluer l'efficacité des IAchE et de la mémantine, mais les qualités psychométriques de ces outils demeurent généralement inconnues. En effet, il y a très peu d'information disponible sur la pertinence clinique d'une variation de score sur les échelles utilisées. Ainsi, il importe de se

questionner sur la pertinence clinique des variations de scores de faible amplitude qui ont été rapportées dans les ECR, et surtout celles provenant d'échelles de mesure aux extrêmes éloignés comme le NPI. Troisièmement, les résultats proviennent d'ECR comportant des pourcentages élevés de perte au suivi, et le traitement des données manquantes a été effectué par des méthodes pouvant engendrer des biais. En conséquence, dans certains cas, l'efficacité de ces molécules a pu être surestimée. Quatrièmement, puisque les ECR sont réalisés dans des environnements très contrôlés et sur des populations présentant peu de comorbidités, la détection d'effets indésirables est sous-optimale. En outre, les effets indésirables n'ayant été évalués que pour un maximum de six mois, les effets à long terme sont donc inconnus. De plus, les effets indésirables graves ne sont probablement pas rapportés dans les ECR en raison de leur faible fréquence, de la courte durée du suivi et de la faible taille des échantillons. Finalement, les méthodes d'affectation à un groupe sont parfois inadéquates et les analyses ne sont pas toujours réalisées selon l'intention de traiter. L'incertitude associée à l'efficacité de ces traitements pharmacologiques a également été soulevée par les professionnels de la santé membres du comité consultatif.

Par ailleurs, selon notre recension de données provenant des recommandations de bonnes pratiques cliniques, plusieurs éléments relatifs à la pratique clinique étaient peu documentés ou absents. Les membres du comité consultatif ont donc été invités à se prononcer sur ces aspects. Plus précisément, ils ont fourni de l'information sur les contre-indications cardiaques, la fréquence de suivi souhaitable après le début d'un traitement avec un IAchE et/ou de la mémantine, le délai nécessaire pour juger de l'absence d'effets bénéfiques, la planification du passage d'un IAchE à un autre et sur les facteurs justifiant un arrêt de traitement.

En ce qui concerne l'étude pharmacoépidémiologique, 43 639 utilisateurs d'IAchE ou de mémantine étaient inclus dans le fichier des services pharmaceutiques du RPAM en 2013. Ces utilisateurs avaient en moyenne 82 ans (± 7 ans), étaient le plus souvent des femmes et, sauf pour la galantamine, une fois sur deux, ils résidaient à Montréal, en Montérégie ou en Mauricie et au Centre-du-Québec. Dans plus des trois quarts des cas, le médicament était prescrit par un médecin de famille. La MA était l'antécédent de diagnostic le plus souvent observé. L'usage d'un pilulier était répandu, sauf chez les utilisateurs de rivastigmine, résultats pouvant s'expliquer par l'usage du timbre cutané. Enfin, le donépézil comportait des coûts dépassant ceux des trois autres médicaments à l'étude réunis. Les résultats issus de notre étude sont similaires à ceux obtenus dans des études précédentes [Brewer *et al.*, 2013; Tifratene *et al.*, 2012; Borah *et al.*, 2010]. En effet, une recherche réalisée dans une banque de données administratives américaine a permis de relever 3 091 nouveaux utilisateurs d'IAchE ou de mémantine [Borah *et al.*, 2010]. Quoique limités aux personnes ayant eu un diagnostic de MA, l'étude a montré un âge moyen (80 ± 8 ans) et une proportion de femmes (64,4 %) semblables à ceux de la présente étude. Cette correspondance est aussi observée avec l'âge moyen (81 ± 8 ans) et la proportion de femmes (70,6 %) calculés chez 26 089 personnes ayant reçu un diagnostic de MA selon la banque nationale Alzheimer de France [Tifratene *et al.*, 2012]. La banque de données sur les services pharmaceutiques dispensés en Irlande a permis à Brewer et ses collaborateurs [2013] d'évaluer à 20 729 le nombre de nouveaux utilisateurs d'IAchE ou de mémantine de 70 ans ou plus entre 2006 et 2010. Cette banque de données comportant la majorité des personnes atteintes de la MA en Irlande montrait elle aussi une surreprésentation de femmes (63,6 %) et de personnes de 75 ans ou plus (85,4 %). De même, selon la répartition des utilisateurs tant irlandais que québécois, le traitement le plus utilisé était le donépézil. La mémantine se trouvait, par contre, au second rang d'après la répartition irlandaise tandis qu'elle était au dernier rang selon celle du Québec. Les critères de paiement des médicaments, variables d'un territoire à

l'autre, pourraient expliquer la différence observée. Les coûts associés aux IAchE et à la mémantine prescrits aux 43 639 personnes assurées par le régime public représentaient un déboursé de 54 millions de dollars. Le coût élevé de ces molécules ayant une efficacité au mieux modeste justifie la réalisation d'un GUO sur le traitement pharmacologique de la MA et de la démence mixte.

5.2 Implication des résultats

Même si ces molécules sont peu efficaces et peuvent engendrer des effets indésirables, en 2013, 43 639 Québécois assurés par le RPAM ont reçu des médicaments pour le traitement spécifique de la MA et des maladies apparentées, ce qui représente un déboursé de plus de 54 millions de dollars. En plus des conséquences extrêmement importantes de la MA et des maladies apparentées en termes de personnes touchées et de coûts de la médication pour le système de santé québécois, le traitement pharmacologique de ces maladies constitue un énorme fardeau pour le proche aidant qui aura des décisions difficiles à prendre, des responsabilités complexes à assumer et des tâches nombreuses à accomplir [Éthier, 2012]. Dans ce contexte, il serait souhaitable que les médecins favorisent la participation de leurs patients et de leurs aidants à la prise de décision sur le fait de recourir ou non à un traitement pharmacologique. À cet égard, un outil d'aide à la décision a été réalisé par un groupe de chercheurs de la Chaire de recherche du Canada en implantation de la prise de décision partagée dans les soins primaires [Giguère *et al.*, 2012]. Son emploi permettrait aux patients et aux aidants d'être informés des bénéfices et des risques associés au fait de prendre ou non un IAchE ou de la mémantine. De plus, le recours à ce type de processus décisionnel est particulièrement pertinent quand les preuves scientifiques de l'efficacité des traitements pharmacologiques sont jugées faibles et qu'elles sont empreintes d'incertitude [Van der Weijden *et al.*, 2013].

Par ailleurs, ces données relatives à l'efficacité et à l'innocuité nous amènent à suggérer que, actuellement, la prise en charge de ces maladies ne doit pas se limiter à une prescription de médicaments. Il serait opportun que l'organisation des services offerts aux personnes souffrant d'une MA ou d'une maladie apparentée soit optimisée et que des interventions psychosociales soient assurées afin d'améliorer la qualité de vie des patients et celle de leurs proches aidants. Le développement de médicaments à visée curative qui changeront l'évolution de ces maladies est également une grande source d'espoir pour les patients et les aidants.

5.3 Forces et limites de l'évaluation

Ce rapport d'évaluation sur le traitement pharmacologique de la MA et des maladies apparentées se fonde sur des données issues de la littérature scientifique ainsi que sur l'information trouvée dans des recommandations de bonnes pratiques cliniques. À ces données s'ajoutent une analyse contextuelle et expérientielle faisant état de l'opinion d'experts, une revue narrative des aspects sociaux et éthiques ainsi qu'une analyse pharmacoépidémiologique. Bien que ce rapport repose sur une grande variété de données, il comporte toutefois certaines limites.

Tout d'abord, les preuves scientifiques de l'efficacité et de l'innocuité des traitements pharmacologiques dans le traitement de la MA et des maladies apparentées proviennent de deux revues systématiques de revues systématiques de la littérature. Même si les revues systématiques retenues étaient de bonne qualité méthodologique et même si l'évaluation de la qualité méthodologique des études primaires a été effectuée, certains auteurs ont inclus des ECR de

moins bonne qualité méthodologique tandis que d'autres les ont rejetés. En conséquence, les résultats et les conclusions de certaines revues reposent sur des études pouvant comporter des limites méthodologiques importantes. De plus, la preuve scientifique présentée dans ce rapport est limitée aux données rapportées dans les revues systématiques d'ECR, et aucune évaluation de l'efficacité et de l'innocuité en conditions réelles d'utilisation n'a été réalisée. Les avantages cliniques de ces traitements pourraient ne pas être obtenus dans la population en général, notamment parce que le système de santé québécois constitue un environnement moins contrôlé en comparaison avec celui des essais cliniques et que l'adhésion au traitement est sous-optimale en conditions cliniques réelles [Borah *et al.*, 2010; Massoud *et al.*, 2008]. Il est important de noter que, chez des personnes souffrant de troubles cognitifs, l'adhésion au traitement est généralement liée à l'assistance reçue de leurs aidants [Cotrell *et al.*, 2006].

Par ailleurs, aucune analyse portant sur les conséquences de l'usage des IAchE et de la mémantine sur la qualité de vie de l'aidant, le retard à l'entrée en établissement de soins de longue durée et la mortalité n'a été réalisée. Cette information aurait pu contribuer à la prise de décision de recourir ou non à un traitement pharmacologique. Une autre limite de ce rapport se situe dans la rareté des données concernant l'amorce, le suivi, les changements et les arrêts de traitement. Puisque ces éléments étaient jugés nécessaires et pertinents pour la pratique clinique, cette contrainte a imposé le recours à de l'information fondée en grande partie sur l'expertise et l'opinion des membres du comité consultatif après l'obtention d'un consensus.

Les aspects sociaux et éthiques ont été traités à partir d'une revue narrative de la littérature. En conséquence, la décision d'inclure ou d'exclure un article relevait des auteurs, la qualité méthodologique des études n'a pas été prise en considération et, puisqu'il n'y a pas eu de stratégie systématique de recherche documentaire, il est possible que certaines études importantes n'aient pas été incluses.

L'analyse pharmacoépidémiologique présente également quelques limites liées à l'utilisation des banques de données de la RAMQ. Le fichier sur les services pharmaceutiques du RPAM fournit des renseignements détaillés et précis sur les médicaments prescrits à un peu plus de 40 % de la population du Québec [RAMQ, 2013]. Cette proportion augmente à plus de 90 % chez les personnes de 65 ans ou plus, ce qui permet l'inclusion de la plupart des personnes atteintes de la MA et des autres maladies apparentées [RAMQ, 2013]. Le fichier sur les services pharmaceutiques comme celui sur l'inscription et sur les services médicaux payés à l'acte n'ont toutefois pas été conçus pour la recherche. Leurs fins sont d'abord de nature administrative. Ainsi, on peut, en les consultants, observer que des personnes (données anonymes) ont fait l'achat de leurs médicaments sans pour autant savoir si elles ont réellement pris ces médicaments. Il est également impossible, à partir de ces sources de renseignements, d'évaluer la consommation des médicaments à l'étude obtenus sous forme d'échantillons. L'usage des diagnostics médicaux apparaissant au fichier des demandes de paiement des médecins à la RAMQ représente une autre limite. En effet, ce fichier comprend un seul code de diagnostic par consultation médicale. Ce code devrait correspondre à la raison principale de la consultation. Il est donc impossible de connaître les diagnostics secondaires associés à la consultation. La recherche du diagnostic de la MA et des maladies apparentées du moment de la naissance à la date index aurait néanmoins augmenté la sensibilité obtenue. Quoi qu'il en soit, l'absence de l'un ou l'autre des diagnostics à l'étude au fichier ne peut pas être interprétée comme une confirmation de l'absence de la maladie visée chez l'utilisateur. Finalement, les sources de données consultées n'apportent pas de précisions sur les paramètres cliniques (p. ex. l'intensité des symptômes, la durée de la maladie, les effets indésirables), ce qui nous aurait permis de dresser un meilleur profil des sujets à l'étude.

RECOMMANDATIONS

Constats

- Les données scientifiques disponibles suggèrent que, comparativement à un placebo, les IAchE et la mémantine ont une efficacité de faible à modeste pour un certain temps sur l'amélioration de la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement et la qualité de vie. Ces données sont représentatives de l'expérience clinique des membres du comité consultatif.
- Le bénéfice clinique apporté aux patients par ces médicaments dans le temps est difficile à déterminer puisque les ECR sont basés sur une durée de traitement qui est généralement limitée à six mois. La pertinence clinique de ces molécules est donc incertaine.
- Des effets indésirables, au niveau gastro-intestinal et au système nerveux central pour les IAchE et la mémantine, respectivement, sont associés à ces traitements.
- L'analyse pharmacoépidémiologique démontre que le coût de ces médicaments est important pour le système de santé.

Recommandation 1

Il est recommandé que la décision de recourir ou non à un traitement pharmacologique repose sur l'appréciation des bénéfices et des risques pour le patient et sur les valeurs et préférences du patient et de ses aidants. Cette décision partagée fait suite à une discussion éclairée entre le médecin, le patient et ses aidants.

Constats

- Les données scientifiques disponibles ainsi que les membres du comité consultatif suggèrent que certains patients n'auront pas de bénéfices cliniques consécutifs à l'usage d'un IAchE en monothérapie.
- Les données scientifiques disponibles quant à l'efficacité du traitement combiné associant un IAchE à la mémantine sont contradictoires.
- Dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques, il n'est pas recommandé d'utiliser cette combinaison dans le traitement de la MA.
- Les données scientifiques disponibles ainsi que les membres du comité consultatif suggèrent que cette combinaison est généralement bien tolérée.
- Les membres du comité consultatif considèrent que le traitement combiné peut être une option chez les patients atteints de la MA de modérée à sévère.
- Les mécanismes d'action des IAchE et de la mémantine sont différents.

Recommandation 2

Il est recommandé que l'ajout de la mémantine à un IAchE constitue une option de traitement chez les patients atteints de la MA de modérée à sévère en l'absence de bénéfice clinique avec un IAchE en monothérapie.

Constats

- Certains patients peuvent être intolérants ou présenter des contre-indications à la prise des IAchE.
- Les données scientifiques recensées quant à l'efficacité de la mémantine concernent les personnes souffrant d'une MA de modérément sévère à sévère.
- Dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques, il n'est pas recommandé d'utiliser la mémantine dans le traitement de la MA légère.
- Les membres du comité consultatif suggèrent que la mémantine peut être utilisée en cas d'intolérance ou de contre-indications à la prise des IAchE.
- Les mécanismes d'action des IAchE et de la mémantine sont différents.

Recommandation 3

Il est recommandé que la mémantine puisse être une option de traitement de la MA de légère à modérée en cas d'intolérance ou de contre-indications à la prise des IAchE.

Constats

- Les données scientifiques disponibles suggèrent que la galantamine a des bénéfices statistiquement significatifs sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne et l'impression globale clinique de changement chez les patients souffrant de démence mixte.
- Aucune donnée scientifique recensée ne portait sur l'efficacité de la mémantine chez les personnes souffrant de démence mixte.
- Dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques, il est recommandé d'utiliser les IAchE et la mémantine dans le traitement de la démence mixte (MA accompagnée d'une maladie cérébrovasculaire).
- Dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques (lorsqu'elles ont été formulées), il est recommandé d'utiliser la mémantine dans le traitement de la démence mixte (MA accompagnée d'une maladie cérébrovasculaire).
- Les membres du comité consultatif suggèrent que les IAchE et la mémantine, en monothérapie, peuvent être une option de traitement de la MA accompagnée d'une maladie cérébrovasculaire.

Recommandation 4

Il est recommandé que les IAchE et la mémantine, en monothérapie, puissent être une option de traitement de la MA accompagnée d'une maladie vasculaire (démence mixte).

Constats

- Chez les personnes souffrant de la MA, les données scientifiques font ressortir un effet inconsistant du donépézil et de la rivastigmine sur les SCPD; la galantamine a été associée à une diminution statistiquement significative des SCPD, mais aucun effet statistiquement significatif n'a été observé pour la mémantine.

- En ce qui concerne, la thérapie combinée, une diminution statistiquement significative des SCPD a été observée, mais uniquement chez les patients souffrant de la MA de modérée à sévère, et ce, peu importe que le comparateur ait été le donépézil ou la mémantine.
- Chez les personnes souffrant de démence mixte, un effet statiquement significatif de la galantamine sur la diminution des SCPD a été mis en évidence dans le seul ECR recensé dans les méta-analyses sur le sujet.
- Les données scientifiques proviennent d'un faible nombre d'études comportant des limites méthodologiques.

Recommandation 5

Les données scientifiques actuellement disponibles ne permettent pas de tirer de conclusions formelles quant à l'efficacité des IAchE et de la mémantine, en monothérapie et en bithérapie, sur les SCPD chez les personnes souffrant de la MA et de démence mixte.

Constats

- Selon les membres du comité consultatif et d'après la revue narrative des aspects sociaux et éthiques, les patients et les aidants ont des attentes importantes relativement aux traitements pharmacologiques disponibles.
- Le traitement pharmacologique n'empêchera pas la progression de la maladie et le déclin cognitif pourrait se stabiliser ou continuer même avec le traitement.
- La RAMQ impose des critères cliniques pour le remboursement des IAchE et de la mémantine.

Recommandation 6

Il est recommandé de fixer des objectifs de traitements clairs avec le patient et ses aidants dès l'amorce du traitement et d'établir des attentes réalistes en considérant les critères de remboursement de la RAMQ.

Constats

- Aucune donnée clinique n'indique de différence d'efficacité entre les trois IAchE.
- Selon la CCCDTD4 [Gauthier *et al.*, 2012], la décision d'utiliser un agent ou un autre doit s'appuyer sur le profil des effets indésirables et la facilité de manipulation ainsi que sur les différences entre les agents dans leur pharmacocinétique et leurs mécanismes d'action.
- Selon les membres du comité consultatif, les facteurs propres aux patients peuvent influer sur le choix de la médication.

Recommandation 7

Il est recommandé que les facteurs à considérer dans le choix de la pharmacothérapie initiale soient : le profil des effets indésirables, la facilité d'administration, les différences entre les agents du point de vue de leur pharmacocinétique et des facteurs propres aux patients (adhésion au traitement anticipée, polypharmacie, MA sévère, dysphagie ou manque de collaboration du patient, insuffisance rénale ou hépatique, risque d'intolérance gastro-intestinale, coût mensuel du médicament).

Constats

- Deux documents contenant des recommandations de bonnes pratiques cliniques [Gauthier *et al.*, 2012; NICE, 2011] mentionnent qu'après le début d'un traitement avec un IAchE et/ou la mémantine il devrait y avoir un suivi pour évaluer l'efficacité, la tolérance et l'adhésion au traitement. Toutefois, l'information concernant la fréquence des visites de suivi n'est pas spécifiée ou peu documentée.
- Selon les membres du comité consultatif, dans les trois premiers mois suivant le début d'un traitement avec un IAchE et/ou de la mémantine, un suivi devrait être entrepris. Ce suivi pourrait être fait par téléphone ou en personne et il aurait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'adhésion au traitement. Six mois suivant le début d'un traitement avec un IAchE et/ou de la mémantine, le patient devrait être revu par le médecin afin d'évaluer l'efficacité de la médication et de renouveler la prescription, si nécessaire. Le patient devrait ensuite être revu minimalement une ou deux fois par année (ou plus fréquemment selon le jugement du clinicien).
- La durée maximale de l'autorisation initiale déterminée par la RAMQ pour le remboursement des IAchE et de la mémantine a été établie à six mois.

Recommandation 8

Il est recommandé d'établir un suivi téléphonique ou en personne à l'intérieur d'une période de trois mois afin d'évaluer la tolérance et l'adhésion au traitement. Ensuite, il devrait y avoir une visite médicale de suivi six mois après le début du traitement afin d'évaluer son efficacité et de renouveler la prescription, si nécessaire. Le patient devrait ensuite être revu minimalement une ou deux fois par année (ou plus fréquemment selon le jugement du clinicien).

Constats

- Les données scientifiques suggèrent que certains patients ressentiront des effets indésirables associés à l'usage d'un IAchE et de la mémantine et que d'autres patients n'auront pas de bénéfices cliniques à prendre ces médicaments.
- Le traitement pharmacologique n'empêchera pas la progression de la maladie, et le déclin cognitif pourrait se stabiliser ou continuer même avec le traitement.
- Les bénéfices pour le patient de la poursuite du traitement au-delà de six mois sont inconnus.
- Les membres du comité consultatif suggèrent de passer d'un IAchE à un autre dans les six mois suivant le début du traitement en cas d'intolérance à un premier IAchE et si aucun bénéfice clinique n'est observé.
- Les trois IAchE ont des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques différentes.

Recommandation 9

Il est recommandé de passer d'un IAchE à un autre en cas d'intolérance au premier IAchE si aucun bénéfice clinique avec le premier IAchE n'est observé dans les six mois suivant le début de traitement.

Toutefois, il n'est pas recommandé de changer d'IAchE en raison d'une perte de bénéfices, particulièrement si le patient prend son IAchE depuis plus d'un an, car cette perte est habituellement liée à l'évolution naturelle de la maladie.

Constat

- La CCCDTD4 [Gauthier *et al.*, 2012] propose des recommandations et des facteurs pouvant justifier un arrêt de traitement, auxquels les membres du comité consultatif adhèrent globalement. Quelques modifications, principalement de nature terminologique, ont été proposées par les membres du comité consultatif.

Recommandation 10

Il est recommandé que les facteurs pouvant justifier un arrêt de traitement soient les suivants :

-Le patient éprouve des effets indésirables incommodants ou intolérables.
-L'état clinique du patient s'est aggravé après le début du traitement.
-Les autres maladies dont souffre le patient rendent le risque associé au traitement inacceptable, ou alors elles sont si graves que le traitement est futile.
-Le patient et (ou) son mandataire décident d'arrêter le traitement après avoir été informés des risques et des avantages de le poursuivre ou de l'arrêter.
-La démence du patient a progressé pour arriver à un stade avancé (stade 7 sur l'échelle de détérioration globale, par exemple).
-Le patient ne respecte pas la posologie et il est impossible de mettre en place un système pour rectifier le problème : continuer le traitement serait par conséquent inutile.

CONCLUSION

Le présent rapport d'évaluation avait quatre objectifs principaux :

1. Évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'usage des IAchE et de la mémantine chez les patients atteints de la MA au stade léger, modéré ou sévère, de démence mixte, de démence à corps de Lewy, de démence associée à la maladie de Parkinson, de démence vasculaire ou de dégénérescence lobaire fronto-temporale sur la cognition, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement et la qualité de vie en se basant sur les données scientifiques provenant de revues systématiques d'ECR.
2. Évaluer l'efficacité de l'usage des IAchE et de la mémantine sur les SCPD des patients atteints de la MA de stade léger, modéré ou sévère et de démence mixte en se basant sur les données scientifiques provenant de revues systématiques d'ECR.
3. Recenser les recommandations de bonnes pratiques cliniques sur l'utilisation des IAchE et de la mémantine dans le traitement de la MA et des maladies apparentées, l'innocuité de ces traitements (effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses), la posologie, l'amorce, le suivi, les changements et les arrêts de traitement.
4. Contextualiser et intégrer le savoir expérientiel aux données scientifiques et aux recommandations de bonnes pratiques cliniques recensées.

L'INESSS conclut que :

1. Les effets bénéfiques des IAchE et de la mémantine sont de faibles à modestes, ils ont été établis à court terme et leur pertinence clinique est discutable. De plus, des effets indésirables sont associés à leur usage.
2. Des effets bénéfiques légers des IAchE sur les SCPD ont été observés en ce qui concerne la galantamine. Les données sur l'efficacité du donépézil et de la rivastigmine sont contradictoires et aucun bénéfice n'a été observé pour la mémantine. Les données recensées sont insuffisantes pour conclure à l'efficacité ou à l'inefficacité des IAchE et de la mémantine les SCPD.
3. L'information provenant des GPC et portant sur la sécurité des IAchE et de la mémantine (innocuité, contre-indications et interactions médicamenteuses) ainsi que sur la posologie est conforme aux monographies des médicaments. Toutefois, les données concernant l'amorce, le suivi, les changements et les arrêts de traitement sont limitées. En conséquence, les recommandations relatives à ces éléments sont en grande partie fondées sur l'expertise et l'opinion des membres du comité consultatif.
4. Puisqu'il est difficile d'établir avec certitude l'équilibre entre les risques et les bénéfices associés à l'usage des IAchE et de la mémantine, il apparaît pertinent de mettre l'accent sur une prise de décision partagée et individualisée qui fera suite à une discussion éclairée entre le médecin, le patient et ses aidants quant à la pertinence ou non d'entreprendre un traitement pharmacologique.

ANNEXE A

Stratégies de recherche d'information

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUES CLINIQUES

MEDLINE (PubMed) **Date de la recherche : 27 décembre 2013** **Limites : 2011-2014; anglais et français**	
#1	dementia/therapy OR alzheimer disease/therapy OR lewy body disease/therapy OR dementia, vascular/therapy OR frontotemporal lobar degeneration/therapy OR parkinson disease/therapy
#2	dementia*[tiab] OR alzheimer*[tiab] OR (mixed[tiab] AND dementia*[tiab]) OR lewy body[tiab] OR vascular dementia[tiab] OR frontotemporal lobar degeneration*[tiab] OR parkinson[tiab]
#3	treatment*[tiab] OR management[tiab] OR therap*[tiab] OR cholinesterase inhibitors[Kalmijn *et al.*] OR cholinesterase inhibitor*[tiab] OR anticholinesterase*[tiab] OR acetylcholinestase inhibitor*[tiab] OR donepezil*[tiab] OR aricept[tiab] OR rivastigmine[tiab] OR exelon[tiab] OR galantamin*[tiab] OR galanthamine[tiab] OR reminyl[tiab] OR memantine[tiab] OR ebixa[tiab]
#4	guideline[pt] OR guidelines as topic[mh] OR practice guideline[pt] OR consensus[mh] OR consensus development conference, NIH[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conferences, NIH as topic[mh] OR consensus development conferences as topic[mh] OR algorithms[mh]
#5	guideline*[tiab] OR guidance[tiab] OR consensus[tiab] OR algorithms[tiab] OR protocol[tiab] OR protocols[tiab] OR recommendation*[tiab]
#6	(#1 OR (#2 AND #3)) AND (#4 OR #5)
Embase (OvidSP) **Date de la recherche : 3 janvier 2014** **Limites : 2011-2014; anglais et français**	
#1	(alzheimer* OR parkinson OR lewy body).ti.
#2	((mixed AND dementia) OR dementia* OR (vascular AND dementia) OR frontotemporal lobar degeneration*).ti.
#3	(guideline* OR guidance OR consensus OR algorithms OR protocol OR protocols OR recommendation*).ti,ab.
#4	(#1 OR #2) AND #3
#5	limit 4 to (yr="2011 - 2014" AND exclude medline journals AND embase AND (english OR french))

CONTRE-INDICATIONS/INTERACTIONS

MEDLINE (PubMed) **Date de la recherche : 6 janvier 2014** **Limites : 2010-2014; anglais et français**	
#1	cholinesterase inhibitors[Kalmijn *et al.*] OR cholinesterase inhibitor*[tiab] OR anticholinesterase*[tiab] OR acetylcholinesterase inhibitor*[tiab] OR donepezil*[tiab] OR aricept[tiab] OR rivastigmine[tiab] OR exelon[tiab] OR galantamin*[tiab] OR galanthamine[tiab] OR reminyl[tiab] OR memantine[tiab] OR ebixa[tiab]
#2	drug interactions[majr] OR (drug[tiab] AND interactions[tiab])
#3	review[pt] OR review literature as topic[mh] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR systematic[Patel et Grossberg] OR (systematic[tiab] AND (literature[tiab] OR review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR meta-analys*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR health technology assessment*[tiab] OR hta[tiab]

#4	review[pt] OR review literature as topic[mh] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR systematic[sb] OR (systematic[tiab] AND (literature[tiab] OR review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR meta-analys*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR health technology assessment*[tiab] OR hta[tiab]
#5	#1 AND (#2 OR #3) AND #4
Embase (OvidSP) **Date de la recherche : 7 janvier 2014** **Limites : 2010-2014; anglais et français**	
#1	(cholinesterase inhibitors OR anticholinesterase* OR acetylcholinesterase inhibitor* OR donepezil* OR aricept OR rivastigmine OR exelon OR galantamin* OR galanthamine OR reminyl OR memantine OR ebixa).ti,ab.
#2	(drug AND interactions).ti,ab.
#3	*drug contraindication/ OR contraindications.mp.
#4	#1 AND (#2 OR #3)
#5	limit 4 to (yr="2010 - 2014" AND exclude medline journals AND embase AND (consensus development OR meta analysis OR "systematic review"))

Aspects sociaux et éthiques

MEDLINE (PubMed) **Date de la recherche : 19 juin 2014** **Limites : 2004-2014; anglais et français**	
#1	dementia*[ti] OR alzheimer*[ti]
#2	pharmacotherap*[tiab] OR medicat*[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab]
#3	social aspect*[tiab] OR social context*[tiab] OR ethic*[tiab] OR psychosoc*[tiab]
#4	#1 AND #2 AND #3
PsycINFO (OvidSP) **Date de la recherche : 19 juin 2014** **Limites : 2004-2014; anglais et français**	
#1	*dementia/ OR *alzheimer/
#2	exp drug therapy/
#3	ethics/ OR psychosocial factors/
#4	(alzheimer* OR dementia*).ti
#5	(pharmacotherap* OR medicat* OR drug OR drugs).ti,ab
#6	(social* OR psychosoc* OR ethic*).ti,ab
#7	(#1 AND #2 AND #3) OR (#4 AND #5 AND #6)
CINAHL Plus with Full Text (EBSCO) **Date de la recherche : 19 juin 2014** **Limites : 2004-2014; anglais et français**	
#1	TI (alzheimer* OR dementia*)
#2	TI (pharmacotherap* OR medicat* OR drug OR drugs)
#3	TX (social* OR psychosoc* OR ethic*)
#4	#1 AND #2 AND #3

Current Contents (Thomson Reuters) **Date de la recherche : 19 juin 2014** **Limites : 2004-2014; anglais et français**	
#1	TI=(alzheimer* OR dementia*)
#2	TS=(pharmacotherap* OR medicat* OR drug OR drugs)
#3	TS=(social* OR psychosoc* OR ethic*)
#4	#1 AND #2 AND #3
Web of Science (Thomson Reuters) **Date de la recherche : 19 juin 2014** **Limites : 2004-2014; anglais et français**	
#1	TI=(alzheimer* OR dementia*)
#2	TS=(pharmacotherap* OR medicat* OR drug OR drugs)
#3	TS=(social* OR psychosoc* OR ethic*)
#4	#1 AND #2 AND #3
Social Work Abstracts (OvidSP) **Date de la recherche : 19 juin 2014** **Limites : 2004-2014; anglais et français**	
#1	(alzheimer* OR dementia*).ti
#2	(pharmacotherap* OR medicat* OR drug OR drugs).ti,ab
#3	(social* OR psychosoc* OR ethic*).ti,ab
#4	#1 AND #2 AND #3
Social Sciences Abstracts (EBSCO) **Date de la recherche : 19 juin 2014** **Limites : 2004-2014; anglais et français**	
#1	TI(alzheimer* OR dementia*)
#2	TX(pharmacotherap* OR medicat* OR drug OR drugs)
#3	TX(social* OR psychosoc* OR ethic*)
#4	#1 AND #2 AND #3
Social Services Abstracts (ProQuest) **Date de la recherche : 19 juin 2014** **Limites : 2004-2014; anglais et français**	
#1	ti(alzheimer* OR dementia*) AND (ab(pharmacotherap* OR medicat* OR drug OR drugs) OR ti(pharmacotherap* OR medicat* OR drug OR drugs)) AND (ti(social* OR psychosoc* OR ethic*) OR ab(social* OR psychosoc* OR ethic*))
Sociological Abstracts (ProQuest) **Date de la recherche : 19 juin 2014** **Limites : 2004-2014; anglais et français**	
#1	ti(alzheimer* OR dementia*) AND (ab(pharmacotherap* OR medicat* OR drug OR drugs) OR ti(pharmacotherap* OR medicat* OR drug OR drugs)) AND (ti(social* OR psychosoc* OR ethic*) OR ab(social* OR psychosoc* OR ethic*)
Dissertations & Theses (ProQuest) **Date de la recherche : 19 juin 2014** **Limites : 2004-2014; anglais et français**	
#1	ti(alzheimer* OR dementia*) AND (ab(pharmacotherap* OR medicat* OR drug OR drugs) OR ti(pharmacotherap* OR medicat* OR drug OR drugs)) AND (ti(social* OR psychosoc* OR ethic*) OR ab(social* OR psychosoc* OR ethic*)

Prise de décision partagée

MEDLINE (PubMed) **Date de la recherche : 4 avril 2014** **Limites : 2004-2014; anglais et français**	
#1	dementia/therapy OR alzheimer disease/therapy OR lewy body disease/therapy OR dementia, vascular/therapy OR frontotemporal lobar degeneration/therapy OR parkinson disease/therapy
#2	dementia*[tiab] OR alzheimer*[tiab] OR (mixed[tiab] AND dementia*[tiab]) OR lewy body[tiab] OR vascular dementia[tiab] OR frontotemporal lobar degeneration*[tiab] OR parkinson[tiab]
#3	treatment*[tiab] OR management[tiab] OR therap*[tiab] OR cholinesterase inhibitors[Kalmijn *et al.*] OR cholinesterase inhibitor*[tiab] OR anticholinesterase*[tiab] OR acetylcholinestase inhibitor*[tiab] OR donepezil*[tiab] OR aricept[tiab] OR rivastigmine[tiab] OR exelon[tiab] OR galantamin*[tiab] OR galanthamine[tiab] OR reminyl[tiab] OR memantine[tiab] OR ebixa[tiab]
#4	Withholding[tiab] OR Withdrawal[tiab] OR continue[tiab] OR stop*[tiab] OR decision making[tiab] OR choosing treatment[tiab]
#5	(#1 OR #2) AND #3 AND #4
PsycINFO (OvidSP) **Date de la recherche : 4 avril 2014** **Limites : 2004-2014; anglais et français**	
#1	(dement* OR alzheimer* OR ((cogniti* OR memor*) ADJ3 (disorder* OR decline* OR impairment* OR dysfunction* OR performance* OR disorder* OR decline* OR deficit*)) OR parkinson* OR frontotemporal lobar degeneration
#2	(cholinesterase inhibitors OR anticholinesterase* OR acetylcholinesterase inhibitor* OR donepezil* OR aricept OR rivastigmine OR exelon OR galantamin* OR galanthamine OR reminyl OR memantine OR ebixa).ti,ab
#3	(drug OR drugs OR pharmaco* OR medicat* OR therap* OR treatment*).ti,ab
#4	(antidementia OR anti-dementia OR anti-alzheimer).ti,ab
#5	(impact OR adverse effect* OR ethic*).ti,ab
#6	(impact OR adverse effect* OR ethic*).ti,ab
#7	(caregiver* OR family* OR carer*).ti,ab
#8	((#1 AND (#2 OR #3)) OR #4) AND #5 AND (#6 OR #7)
CINAHL Plus with Full Text (EBSCO) **Date de la recherche : 7 avril 2014** **Limites : 2004-2014; anglais et français**	
#1	TI (dement* OR alzheimer* OR ((cogniti* OR memor*) N3 (disorder* OR decline* OR impairment* OR dysfunction* OR performance* OR disorder* OR decline* OR deficit*)) OR parkinson* OR frontotemporal lobar degeneration
#2	AB (cholinesterase inhibitors OR anticholinesterase* OR acetylcholinesterase inhibitor* OR donepezil* OR aricept OR rivastigmine OR exelon OR galantamin* OR galanthamine OR reminyl OR memantine OR ebixa)
#3	AB (drug OR drugs OR pharmaco* OR medicat* OR therap* OR treatment*)
#4	TI (antidementia OR anti-dementia OR anti-alzheimer)
#5	TI (initiat* OR withholding OR withdrawal OR continu* OR stop* OR decision N3 mak* OR choos* N3 treatment OR interrupt*)
#6	TX (impact OR adverse effect* OR ethic*)
#7	TX (caregiver* OR family* OR carer*)
#8	((#1 AND (#2 OR #3)) OR #4) AND #5 AND (#6 OR #7)

ANNEXE B

Méthodologie de l'étude pharmacoépidémiologique

Devis de l'étude

Les aspects pharmocoépidémiologiques ont été évalués à partir d'une étude descriptive transversale rétrospective. Cette étude qui a été menée chez les utilisateurs d'IAchE (donépézil, rivastigmine et galantamine) ou de mémantine a permis de décrire les nouveaux et les anciens utilisateurs en fonction de leur âge, leur sexe, leur région sociosanitaire de résidence, la catégorie d'assuré, le code de plan, la spécialité du prescripteur et l'antécédent de diagnostic de maladies d'Alzheimer et de certaines maladies apparentées. L'usage de pilulier, les coûts RAMQ et les coûts bruts étaient les autres variables documentées.

Sources des données

Les informations nécessaires provenaient de trois banques de données administrées par la RAMQ. Les informations sur les bénéficiaires provenaient du fichier d'inscription des personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments (RPAM). Ces informations étaient : l'identifiant unique (brouillé), le sexe, la catégorie d'assuré (adhérent, prestataire d'une aide financière de dernier recours (PAFDR), personnes de 65 ans ou plus), leur code de plan d'assurance, la date de naissance et la région de résidence.

Les informations sur les médicaments et les prescripteurs provenaient du fichier sur les services pharmaceutiques facturés par les pharmaciens à la RAMQ dans le cadre du RPAM. Les variables utilisées étaient les suivantes : l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé), la spécialité du prescripteur, la date du service, le code DIN[4] du médicament, la dénomination commune du médicament (code), la classe AHFS[5] (la sous-classe et la sous-sous-classe), la quantité de médicaments servie, la forme pharmaceutique, la teneur (code), la durée de traitement relative à l'ordonnance, le montant autorisé médicament, le montant autorisé frais de service et le montant paiement (montant RAMQ).

Quant aux informations sur les services médicaux reçus, elles provenaient du fichier contenant les demandes de paiement des médecins payés à l'acte. Les variables étaient les suivantes : l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé), la spécialité médicale du professionnel traitant, le code de diagnostic (selon la version 9 de la Classification internationale des maladies (CIM-9) et la date du service. L'information provenant des trois sources de données a été jumelée à l'aide de l'identifiant unique de l'utilisateur brouillé.

Population à l'étude

La population source était composée de toutes les personnes es de 18 ans ou plus entre le 1er janvier et le 31 décembre 2013. Ces personnes devaient faire partie de la catégorie d'assurés adhérents, PAFDR ou personnes de 65 ans ou plus du RPAM. À l'intérieur de la population source, les personnes à l'étude étaient celles ayant reçu au moins une ordonnance en 2013 d'un des quatre médicaments à l'étude.

[4] Acronyme de l'anglais *Drug Identification Number*, soit le numéro d'identification du médicament.
[5] Acronyme de l'anglais *American Hospital Formulary Service*.

Définition des variables

Les informations nécessaires à la création des variables de l'étude provenaient des trois sources de données énumérées précédemment. Les codes de dénomination commune (DC) ont permis d'identifier les utilisateurs des quatre médicaments visés. Les codes de DC spécifiques du donépézil (DC 46384, 47352), de la rivastigmine (DC 46673, 47368, 47726), de la galantamine (DC 46767, 47415) et de la mémantine (47542) ont été utilisés à cette fin. Ces quatre médicaments étaient couverts par le RPAM aux conditions prévues par la mesure du médicament d'exception [RAMQ, 2013]. Ces médicaments pouvaient aussi être payés par la mesure du patient d'exception pour une indication thérapeutique ne figurant pas dans l'annexe de la Liste de médicaments du RPAM des indications reconnues pour leur paiement.

Caractéristiques des utilisateurs

Utilisateurs (oui/non) : Les utilisateurs étaient les personnes assurées ayant reçu au moins une ordonnance d'un des quatre médicaments à l'étude en 2013. Les utilisateurs incluaient les nouveaux et les anciens utilisateurs. La date de la première ordonnance facturée en 2013 a été utilisée à titre de référence (date index). Une personne pouvait avoir utilisé plus d'un médicament visé durant la période à l'étude.

Âge, sexe, région sociosanitaire de résidence (RSS), catégorie d'assuré et plan d'assurance : L'information sur ces variables a été colligée à la date index. Si l'information sur la RSS et la catégorie d'assuré n'étaient pas disponibles à cette date, le premier statut inscrit de façon prospective a été utilisé (et de façon rétrospective ensuite, au besoin). Différents groupes d'âge ont été créés (18 à 54 ans, 55 à 64 ans, 65 à 74 ans, 75 à 84 ans et 85 ans ou plus). Catégorie d'assuré et plan d'assurance : les personnes admissibles au régime public d'assurance médicaments (RPAM) sont catégorisées en trois groupes d'assurés selon la RAMQ soit les 1) adhérents (adultes de 18 à 64 ans, qui n'ont pas accès à un régime privé par eux-mêmes ou par leur conjoint), 2) les prestataires d'une aide financière de dernier recours (détenteurs d'un carnet de réclamation délivré par le ministère de l'Emploi et de la Solidarité sociale) et 3) les personnes de 65 ans ou plus.

Spécialité médicale du prescripteur : Le médecin prescripteur à l'origine de l'ordonnance d'un des quatre médicaments à l'étude à la date index a été classé selon les catégories suivantes : médecin de famille, neurologue, psychiatre, gériatre ou autre type de spécialiste.

Diagnostics (oui/non) : Les utilisateurs ayant reçu un diagnostic entre la naissance à la date index de : démence sénile de forme simple (code CIM-9 : 290.0), démence présénile (code CIM-9 : 290.1), démence sénile de forme dépressive ou délirante: (code CIM-9 : 290.2), démence sénile avec état confusionnel aigu (code CIM-9 : 290.3), démence artériopathie (oui ou non) (code CIM-9 : 290.4), démence associée à des affections classées ailleurs : (code CIM-9 : 294.1), maladie d'Alzheimer (oui ou non) (code CIM-9 : 331.0), dégénérescence cérébrale sénile (oui ou non) :(code CIM-9 : 331.2) et dégénérescence cérébrale accompagnant d'autres maladies classées ailleurs (code CIM-9 : 331.7) ont été identifiés.

Coûts

Coût RAMQ : Coût brut moins la contribution de l'assuré, soit la franchise et la coassurance.

Coût brut : Coût médicament plus l'honoraire du pharmacien pour les ordonnances payées en 2013 de chacun des quatre médicaments visés.

Méthode d'analyse des données

Une analyse descriptive a été réalisée relativement aux utilisateurs des quatre médicaments visés en 2013. Les utilisateurs ont été présentés selon leurs différentes caractéristiques (âge, sexe, RSS, catégorie d'assuré, plan d'assurance, spécialité du prescripteur initial), la présence d'antécédents de diagnostics sélectionnés, l'usage d'un pilulier et les principaux coûts agrégés. La répartition des utilisateurs en fonction de l'usage de la mesure du patient d'exception ou de celle du médicament d'exception a été considérée. Des moyennes, des médianes et des écarts types ont été mesurés concernant les variables continues, tandis que des fréquences relatives ont été mesurées concernant les variables discrètes. Le logiciel SAS 9.2 a été utilisé à ces fins.

ANNEXE C

Sélection des recommandations de bonnes pratiques cliniques

Figure C-1 Diagramme de flux

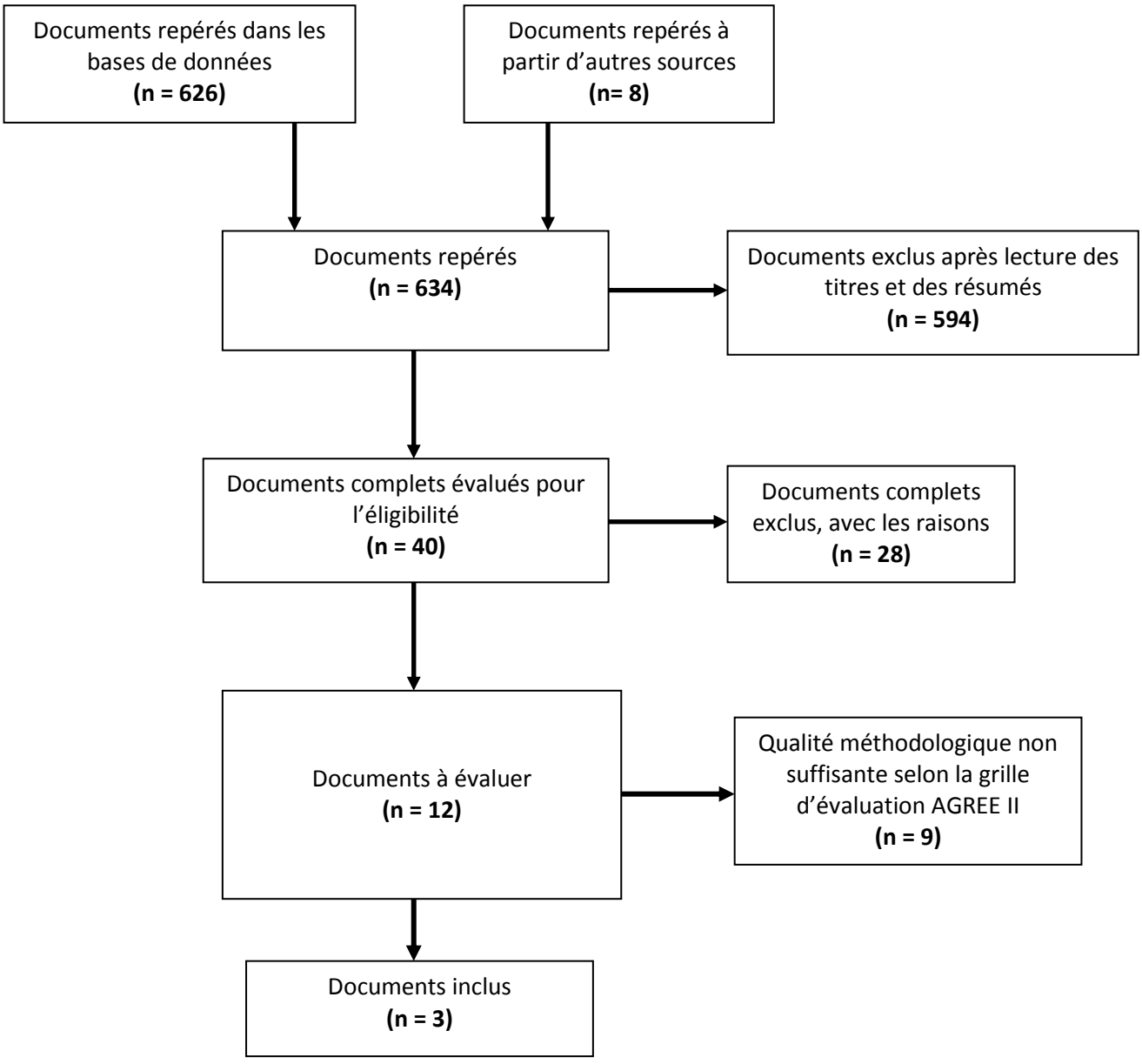

Tableau C-1 Liste des 28 articles exclus et raison de l'exclusion

AUTEURS, ANNÉES	RAISON DE L'EXCLUSION
Ballard *et al.*, 2011	Commentaire sur la mise à jour du guide de NICE en 2011
Cummings *et al.*, 2013	Revue non systématique sur l'utilisation du donépézil à haute dose (23 mg/jour)
Fénelon, 2011	Éditorial
Fletcher *et al.*, 2013	Chapitre de livre, pas de recommandation
Gates, 2011	Point de vue des patients sur l'annonce du diagnostic de maladie d'Alzheimer et sur les traitements
Gauthier *et al.*, 2011	Commentaire sur des lignes directrices sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer
Geldmacher et Kerwin, 2013	Revue sur le diagnostic et la prise en charge de la maladie d'Alzheimer dans un contexte de soins primaires
Gorelick et Nyenhuis, 2013	Revue sur la déficience cognitive vasculaire (vascular cognitive impairment)
Gould, 2011	Commentaire sur un guide de NICE (NICE-SCIE guideline on dementia care)
Herrmann *et al.*, 2013	Revue comparant les recommandations de la 3ème CCCDTD et celles de la 4ème CCCDTD, avec les raisonnements derrière les changements
Herrmann *et al.*, 2011	Sondage sur l'arrêt des IC réalisé auprès d'experts cliniciens canadiens
Holzer *et al.*, 2013	Revue sur le diagnostic et la prise en charge de la démence
Ihl *et al.*, 2012	Étude primaire sur l'analyse par sous-ensembles des items de l'ADAS-cog
Janin, 2013	Commentaire sur le Consensus 2012 sur le diagnostic et le traitement des patients atteints de démence (Suisse)
Knuppel *et al.*, 2013	Analyse sur l'inclusion des aspects éthiques dans les guides de pratique sur la démence
Larner, 2012	Étude d'impact du guide de NICE de 2011
Madden, 2013	Éditorial
Massoud *et al.*, 2011	Revue systématique sur le « switching » entre les IAchE
Musiek et Schindler, 2013	Revue sur le diagnostic et la prise en charge de la maladie d'Alzheimer
Prince *et al.*, 2011	Revue sur les bénéfices d'un diagnostic précoce et des interventions hâtives
Rodda et Carter, 2012	Article de pratique clinique
Sadowsky et Galvin, 2012	Revue sur la prise en charge des problèmes cognitifs et comportementaux de la démence
Segal-Gidan *et al.*, 2011	Commentaire sur un guide californien sur la prise en charge de la maladie d'Alzheimer publié en 2008
Small et Bullock, 2011	Revue sur le traitement optimal de la maladie d'Alzheimer par les IAchE
Stolee *et al.*, 2011	Article sur les priorités de recherche quant à la maladie d'Alzheimer et aux autres démences (Ontario)
Uriri-Glover *et al.*, 2012	Revue sur la prise en charge pharmacologique et non-pharmacologique de la maladie d'Alzheimer
Vann, 2013	Lettre
Winslow *et al.*, 2011	Revue sur le traitement de la maladie d'Alzheimer

ANNEXE D

Évaluation de la qualité méthodologique des recommandations de bonnes pratiques cliniques

Tableau D-1 Évaluation individuelle de la qualité des 12 documents avec la grille AGREE II (évaluateur 1)

Évaluateur: Mélanie Turgeon												
Guides de pratique clinique	**Nagaendran, 2013** (Singapour) [Nagaendran, 2013]	**Gauthier, 2012** (Canada) [Gauthier *et al.*, 2012]	**Monsch, 2013** (Suisse) [Monsch *et al.*, 2013]	**Sorbi, 2012** (Europe) [Sorbi *et al.*, 2012]	**Group Health, 2012** (Seattle) [Group Health, 2012]	**OMS, 2012** (international) [OMS, 2012]	**HAS, 2011** (France) [HAS, 2011]	**NICE, 2011** (Royaume-Uni) [NICE, 2011]	**O'Brien et Burns, 2011** (Royaume-Uni) [O'Brien et Burns, 2011]	**RHC, 2011** (Italie) [Regional Health Council, 2011]	**WFSBP, 2011** (interna-tional) [Ihl *et al.*, 2011]	**Oertel, 2011** (Europe) [Oertel *et al.*, 2011]
Domaine 1. Champ et objectifs												
1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.	4	3	2	4	1	3	5	6	6	3	3,5	4
2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.	3	3	3	3	3	6	6	6	4,5	3	3	3
3. La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.	3	4	3	5	1	4	6	6	4	3	2	4
Domaine 2. Participation des groupes concernés												
4. Le groupe de travail ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.	5	4,5	3	1	4	1	6	6	4	5	3	1
5. Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées.	1	3	1	1	1	1	1	4	3	1	1	1
6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.	5	5,5	2	6	1	2	6,5	7	2	5,5	5,5	4
Domaine 3. Rigueur d'élaboration de la RPC												
7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.	2	5,5	3	5	2	2	6	7	2	2,5	6	5

8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.	1	3	1	2,5	1	1	4,5	6	2	2	4	2
9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.	2	3	1	2,5	1	5	6,5	6,5	4	3	5,5	2
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.	2	5,5	3	4,5	2	3	3	4	2	2	3	3
11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.	3	3	2	3	1	5	6,5	7	3	3	4,5	3
12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.	2	4,5	2	4	1	5	4,5	6	2,5	3	5	4
13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.	2	2	4	3	1	1	2	4	4	1	1	3
14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.	4	1	1	1	1	2	1	5,5	1	1	1	3
Domaine 4. Clarté et présentation												
15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.	5	3	2	3	3	5	4,5	6	4	4	3	4
16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.	5	5	3	4	2	3	5	6	5	4	3,5	5
17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.	6	6	3	3	3	7	5	6	7	6	6	7
Domaine 5. Applicabilité												
18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles	3	3,5	1	1	1	2	2	5	2	1	1	1
19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.	3	4,5	1	1	1	2	3	5	2	1	1,5	1

20. Les répercussions potentielles sur les ressources de l'application des recommandations ont été examinées.	3	1	1	1	1	3	3	5,5	2	1	1	1
21. La RPC propose des critères de suivi et de vérification.	1	1	1	1	1	1	2	3	1	1	1	1
Domaine 6. Indépendance éditoriale												
22. Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC.	1	4,5	1	5	1	1	7	7	4	1,5	7	5
23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.	1	4	1	5	1	1	6,5	4	4	3	4	5,5
Qualité générale du guide (1 à 7)	2,5	4	2,5	3,5	1	3,5	5	6	3	2,5	4	3,5
Recommandation de l'utilisation du guide	non	oui	non	non	non	non	oui	oui	non	non	non	non

Tableau D-2 Évaluation individuelle de la qualité des 12 documents avec la grille AGREE II (évaluateur 2)

Évaluateur: Cathy Gosselin												
Guides de pratique clinique	**Nagaendran, 2013** (Singapour) [Nagaendran, 2013]	**Gauthier, 2012** (Canada) [Gauthier *et al.*, 2012]	**Monsch, 2013** (Suisse) [Monsch *et al.*, 2013]	**Sorbi, 2012** (Europe) [Sorbi *et al.*, 2012]	**Group Health, 2012** (Seattle) [Group Health, 2012]	**OMS, 2012** (international) [OMS, 2012]	**HAS, 2011** (France) [HAS, 2011]	**NICE, 2011** (Royaume-Uni) [NICE, 2011]	**O'Brien et Burns, 2011** (Royaume-Uni) [O'Brien et Burns, 2011]	**RHC, 2011** (Italie) [Regional Health Council, 2011]	**WFSBP, 2011** (interna-tional) [Ihl *et al.*, 2011]	**Oertel, 2011** (Europe) [Oertel *et al.*, 2011]
Domaine 1. Champ et objectifs												
1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.	4	3	3	3	1	1	6	7	5	3	3	2
2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.	3	3	2	3	2	6	6	7	4	3	3	3
3. La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.	3	3	3	5	1	5	6	7	4	3	6	5
Domaine 2. Participation des groupes concernés												
4. Le groupe de travail ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.	4	4	2	2	3	1	6	7	3	4	2	2
5. Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées.	2	2	1	1	1	1	3	6	6	1	1	1
6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.	4	5	1	5	1	1	6	6	1	4	3	2
Domaine 3. Rigueur d'élaboration de la RPC												
7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.	1	4	1	2	2	1	6	7	2	1	3	2
8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.	1	3	1	3	1	4	5	6	1	2	4	2
9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.	2	4	1	3	1	5	6	6	3	2	4	3
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.	1	6	3	3	1	1	5	4	2	1	1	2

11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.	2	4	2	2	2	5	6	6	3	2	4	3
12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.	3	5	2	5	1	5	5	7	5	4	5	5
13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.	2	3	4	2	1	1	3	5	1	1	1	2
14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.	5	1	1	2	1	1	2	5	3	1	1	3
Domaine 4. Clarté et présentation												
15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.	5	5	2	4	2	4	5	6	6	4	5	5
16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.	5	3	3	2	2	2	5	5	5	4	2	3
17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.	7	7	1	3	1	7	7	7	6	5	4	6
Domaine 5. Applicabilité												
18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles	1	5	1	1	1	1	1	5	1	1	1	1
19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.	4	4	1	1	1	4	4	4	1	1	1	1
20. Les répercussions potentielles sur les ressources de l'application des recommandations ont été examinées.	2	1	1	1	1	1	2	6	1	1	1	1
21. La RPC propose des critères de suivi et de vérification.	4	1	1	1	1	1	1	6	1	1	1	1
Domaine 6. Indépendance éditoriale												
22. Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC.	1	4	2	3	1	1	7	6	3	1	5	5

23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.	1	4	1	4	1	1	7	6	3	3	5	4
Qualité générale du guide (1 à 7)	3	4	2	3	2	3	5	6	3	2	3	3
Recommandation de l'utilisation du guide	non	oui	non	non	non	non	oui	oui	non	non	non	non

Tableau D-3 Qualité globale des documents selon la grille AGREE II

	Nagaendran, 2013 (Singapour) [Nagaendran *et al.*, 2013]				**Gauthier, 2012** (Canada) [Gauthier *et al.*, 2012]				**Monsch, 2013** (Suisse) [Monsch *et al.*, 2013]				**Sorbi, 2012** (Europe) [Sorbi *et al.*, 2012]				**Group Health, 2012** (Seattle) [Group Health, 2012]				**OMS, 2012** (international) [OMS, 2012]			
Évaluateurs	*MT*	*CG*			*MT*	*CG*			*MT*	*GG*			*MT*	*CG*			*MT*	*CG*			*MT*	*CG*		
Dimensions			*T**	*%*†			*T**	*%*†			*T**	*%*†			*T**	*%*†			*T**	*%*†			*T**	*%*†
Champ d'application et objectifs	10	10	**20**	**39**	10	9	**19**	**36**	8	8	**16**	**28**	12	11	**23**	**47**	5	4	**9**	**8**	13	12	**25**	**53**
Participation des groupes concernés	11	10	**21**	**42**	13	11	**24**	**50**	6	4	**10**	**11**	8	8	**16**	**28**	6	5	**11**	**14**	4	3	**7**	**3**
Rigueur du processus d'élaboration du guide	18	17	**35**	**20**	27,5	30	**57,5**	**43**	17	15	**32**	**17**	25,5	22	**47,5**	**33**	10	10	**20**	**4**	24	23	**47**	**32**
Clarté et présentation	16	17	**33**	**75**	14	15	**29**	**64**	8	6	**14**	**22**	10	9	**19**	**36**	8	5	**13**	**19**	15	13	**28**	**61**
Applicabilité	10	10	**20**	**25**	10	11	**21**	**27**	4	4	**8**	**0**	4	4	**8**	**0**	4	4	**8**	**0**	8	7	**15**	**15**
Indépendance éditoriale	2	2	**4**	**0**	8,5	8	**16,5**	**52**	2	3	**5**	**4**	10	7	**17**	**54**	2	2	**4**	**0**	2	2	**4**	**0**
Qualité générale du guide	***2,5***	***3***	**5,5**	**29**	***4***	***4***	**8**	***50***	***2,5***	***2***	**4,5**	***21***	***3,5***	***3***	**6,5**	**38**	***1***	***2***	**3**	**8**	***3,5***	***3***	**6,5**	**38**
Recommandation - utilisation guide	*non*				*oui*				*non*				*non*				*non*				*non*			

*Somme des scores obtenus par dimension pour chaque évaluateur. † Pourcentage des scores par dimension = [(Total – score minimal possible)/(score maximal possible-score minimal possible)] x 100.

Tableau D-3 Qualité globale des documents selon la grille AGREE II (suite)

	HAS, 2011 (France) [HAS, 2011]				**NICE, 2011** (Royaume-Uni) [NICE, 2011]				**O'Brien et Burns, 2011** (Royaume-Uni) [O'Brien et Burns, 2011]				**RHC, 2011** (Italie) [Regional Health Council, 2011]				**WFSBP, 2011** (international) [Ihl *et al.*, 2011]				**Oertel, 2011** (Europe) [Oertel *et al.*, 2011]			
Évaluateurs	*MT*	*CG*			*MT*	*CG*			*MT*	*CG*			*MT*	*CG*			*MT*	*CG*			*MT*	*CG*		
Dimensions			*T**	*%*†			*T**	*%*†			*T**	*%*†			*T**	*%*†			*T**	*%*†			*T**	*%*†
Champ d'application et objectifs	17	18	**35**	**81**	18	21	**39**	**92**	14,5	13	**27,5**	**60**	9	9	**18**	**33**	8,5	12	**20,5**	**40**	11	10	**21**	**42**
Participation des groupes concernés	13,5	15	**28,5**	**63**	17	19	**36**	**83**	9	10	**19**	**36**	11,5	9	**20,5**	**40**	9,5	6	**15,5**	**26**	6	5	**11**	**14**
Rigueur du processus d'élaboration du guide	34	38	**72**	**58**	46	46	**92**	**79**	20,5	20	**40,5**	**26**	17,5	14	**31,5**	**16**	30	23	**53**	**39**	25	22	**47**	**32**
Clarté et présentation	14,5	17	**31,5**	**71**	18	18	**36**	**83**	16	17	**33**	**75**	14	13	**27**	**58**	12,5	11	**23,5**	**49**	16	14	**30**	**67**
Applicabilité	10	8	**18**	**21**	18,5	21	**39,5**	**66**	7	4	**11**	**6**	4	4	**8**	**0**	4,5	4	**8,5**	**1**	4	4	**8**	**0**
Indépendance éditoriale	13,5	14	**27,5**	**98**	11	12	**23**	**79**	8	6	**14**	**42**	4,5	4	**8,5**	**19**	11	10	**21**	**71**	10,5	9	**19,5**	**65**
Qualité générale du guide	***5***	***5***	**10**	**67**	***6***	***6***	**12**	***83***	***3***	***3***	**6**	***33***	***2,5***	***2***	**4,5**	**21**	***4***	***3***	**7**	**42**	***3,5***	***3***	**6,5**	**38**
Recommandation – utilisation guide	*oui*				*oui*				*non*				*non*				*non*				*non*			

*Somme des scores obtenus par dimension pour chaque évaluateur. † Pourcentage des scores par dimension = [(Total – score minimal possible)/(score maximal possible-score minimal possible)] x 100.

ANNEXE E

Caractéristiques des recommandations de bonnes pratiques cliniques

Tableau E-1 Caractéristiques des recommandations de bonnes pratiques cliniques

CCCDTD4, 2012 [Gauthier *et al.*, 2012]	
Pays	Canada
Maladies concernées	Maladie d'Alzheimer, démence associée à la maladie de Parkinson, démence vasculaire, démence mixte
Objectifs	Revoir et mettre à jour le guide de pratique clinique sur le traitement pharmacologique de la démence publié en 2006 (CCCDTD3)
Étendue et période de la recherche documentaire	Période : non spécifiée dans le guide Sources : non spécifiées dans le guide Mention que des revues de littérature préparées par des groupes de travail ont été publiées sur un site web protégé, mais pas plus de détails. Information retrouvée dans la publication de Herrmann et ses collaborateurs de 2013 : Période : janvier 2006 à avril 2012 Sources : PubMed, Embase
Utilisateurs cibles	La majorité des recommandations s'adressent spécifiquement aux spécialistes (neurologues, internistes, gériatres, psychiatres) traitant les patients atteints de démence compte tenu de la nature des sujets abordés. Les traitements symptomatiques sont également pertinents pour les médecins traitants (médecins de famille).
Mention d'un groupe de travail	Oui
Évaluation de la présence de conflits d'intérêts	Oui
Haute Autorité de Santé, 2011 [HAS, 2011]	
Pays	France
Maladies concernées	Maladie d'Alzheimer, démence vasculaire, démence mixte, démence à corps de Lewy, démence associée à la maladie de Parkinson, dégénérescences lobaires fronto-temporales
Objectifs	Fournir des recommandations de bonne pratique pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées
Période de la recherche documentaire et sources d'information	Janvier 2007 à avril 2011 Les sources suivantes ont été interrogées : - pour la littérature francophone : la base de données de la Banque de Données en Santé Publique; - pour la littérature internationale : les bases de données MEDLINE; - la Cochrane Library ; - les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ; - les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ; - les sources spécialisées en épidémiologie, économie, éthique, règlementation… (selon les thèmes). Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés ainsi que par une recherche sur les sites Web des agences d'HTA (Health Technology Assesment).
Utilisateurs cibles	Recommandations destinées à : médecins généralistes, neurologues, gériatres, psychiatres Recommandations concernent également : psychologues orthophonistes, ergothérapeutes, psychomotriciens, infirmiers, travailleurs sociaux, personnel des service d'aide à domicile, masseurs-kinésithérapeutes, pharmaciens et toute autre personne intervenant auprès de patients atteints de MA ou d'une maladie apparentée

Mention d'un groupe de travail	Oui
Évaluation de la présence de conflits d'intérêts	Oui
National institute for Health and Clinical Excellence, 2011 [NICE, 2011]	
Pays	Royaume-Uni
Maladies concernées	Maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy, dégénérescences lobaires fronto-temporales, démence vasculaire, démence mixte (les évidences pour la démence associée à la maladie de Parkinson n'ont pas été spécifiquement examinées, mais on mentionne la présence de certaines similitudes avec la démence à corps de Lewy)
Objectifs	Émettre des recommandations pour l'identification, le traitement et les soins des personnes atteintes de MA ou de certaines maladies apparentées tout en supportant les aidants
Étendue et période de la recherche documentaire	Période : non spécifiée Sources : -Bases de données consultées : CINAHL, Embase, MEDLINE, PsycINFO, Cochrane, Age Info, Age Line, ASSIA, Care data, Social Services Abstracts, Social Work Abstracts, SSCI, AMED, BNI, CENTRAL, HMIC -Sites internet pertinents -Bibliographies des publications retenues -Références fournies par les parties prenantes
Utilisateurs cibles	Professionnels en services sociaux et professionnels de la santé
Mention d'un groupe de travail	Oui
Évaluation de la présence de conflits d'intérêts	Oui

ANNEXE F
Effets indésirables

Tableau F-1 Effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine selon le guide de la Haute Autorité de Santé [2011]

Fréquence des effets indésirables	DONÉPÉZIL	GALANTAMINE	RIVASTIGMINE	MÉMANTINE
Très fréquents	Diarrhée, nausée, céphalée	Nausée, vomissement	Vertige **Très fréquents à fréquents :** Nausée, diarrhée, vomissement, dyspepsie, douleur abdominale	s. o.
Fréquents	Vomissement, troubles abdominaux, hallucination, agitation, agressivité, vertiges, insomnie, rêves anormaux/cauchemars, rash, prurit	Douleur abdominale, épigastralgie, diarrhée, dyspepsie, gêne gastrique, inconfort abdominal, bradycardie, hypertension, syncope, vertige, tremblement, céphalée, somnolence, léthargie, hallucination, dépression, hypersudation	Rash, Hyperhidrose **Fréquents à peu fréquents :** agitation, confusion, anxiété, céphalée, dépression, insomnie, somnolence, tremblements, syncope	Constipation, hypertension, somnolence, sensation vertigineuse, céphalée
Peu fréquents	Hémorragies gastro-intestinales, ulcères	s. o.	ulcère	s. o.

ANNEXE G

Ajustements des doses en insuffisance rénale ou hépatique

Tableau G-1 Ajustement des doses en insuffisance rénale ou hépatique

	POSOLOGIES			
	DONÉPÉZIL	**GALANTAMINE**	**RIVASTIGMINE**	**MÉMANTINE**
Insuffisance rénale	Aucun ajustement posologique requis	Aucun ajustement posologique si clairance à la créatinine > 9 ml/min La dose de devra pas excéder 16 mg par jour L'utilisation de la galantamine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 9 ml/min)	**Oral** : En raison d'une augmentation de l'exposition au produit en cas d'insuffisance rénale modérée, les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies. Chez les patients présentant une insuffisance rénale l'administration du médicament doit s'effectuer au départ à une plus faible fréquence (1,5 mg, DIE), et l'augmentation de la posologie doit se faire moins rapidement que chez les autres adultes. **Transdermique** : Aucun ajustement posologique requis	**Légère** (50-80 mL/min.) : aucun ajustement posologique requis **Modérée** (30-49 ml/min.) : 10 mg/jour (si la tolérance est bonne après au moins 7 jours, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg/jour en suivant le schéma de progression posologique habituel) **Sévère** (15-29 ml/min.) : 10 mg/jour
Insuffisance hépatique	**Légère à modérée :** Augmentation possible de l'exposition; la titration devra être adaptée en fonction de la tolérance individuelle **Sévère :** Pas de donnée	**Légère :** Aucun ajustement posologique **Modérée** : Instaurer le traitement à 1 capsule à libération prolongée de 8 mg une fois tous les deux jours (de préférence le matin) pendant une semaine puis 1 capsule à libération prolongée de 8 mg DIE pendant 4 semaines. La dose de devra pas excéder 16 mg par jour **Sévère :** Utilisation non recommandée	**Légère à modérée :** Augmentation possible de l'exposition; la titration devra être adaptée en fonction de la tolérance individuelle. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique l'administration du médicament doit s'effectuer au départ à une plus faible fréquence (1,5 mg, DIE), et l'augmentation de la posologie doit se faire moins rapidement que chez les autres adultes. **Sévère :** Pas de donnée; utilisation non recommandée	**Légère à modérée :** Aucun ajustement posologique **Sévère :** Pas de donnée; utilisation non recommandée

ANNEXE H

Résultats issus du savoir expérientiel

Tableau H-1 Recommandations de l'INESSS basées sur la consultation du comité consultatif

Recommandations
Dysphagie ou manque de collaboration du patient Chez les personnes pour qui l'administration des formes pharmaceutiques disponibles est problématique, les IAchE pourraient être administrés selon les modalités suivantes : donépézil : le comprimé pourrait être écrasé ; galantamine : la capsule pourrait s'ouvrir, mais les granules qu'elle contient ne devraient pas être croquées ; rivastigmine orale : les gélules pourraient s'ouvrir et leur contenu pourrait être mélangé à de la nourriture (ex. : compote de pommes).
Contre-indications relatives des IAchE Avant de prescrire un IAchE, les éléments suivants devraient être considérés chez tous les patients : l'administration d'un questionnaire cardiovasculaire afin de détecter toute arythmie, bradycardie, syncope ou pré-syncope, la mesure du pouls au repos afin de détecter une bradycardie (pouls inférieur à 55 battements par minute), la réalisation d'un électrocardiogramme, si cet examen est facile d'accès, représente une bonne pratique, mais n'est pas obligatoire. En présence d'indices de signes ou symptômes énumérés ci-dessus, l'ECG devrait être fait d'emblée. Avant de prescrire un IAchE, il est également nécessaire d'effectuer une surveillance particulière s'il y a présence de bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc auriculoventriculaire du premier degré ou plus important, prise de bêtabloquants et (ou) d'inhibiteurs calciques, prise de médicaments qui augmentent l'intervalle QT. En présence de ces conditions, une référence en cardiologie, une modification des médicaments concomitants et (ou) l'insertion d'un stimulateur cardiaque devraient être envisagés. Le bloc de branche droit et le bloc de branche gauche isolé ne sont pas des contre-indications.

ANNEXE I

Remboursement des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Tableau I-1 Indications de remboursement des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, rivastigmine et galantamine) par la RAMQ

DEMANDES D'AUTORISATION	INDICATIONS
INITIALE	▪ Monothérapie chez les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer à un stade léger ou modéré. ▪ La personne doit rencontrer les critères suivants : - Score au MMSE situé entre 10 et 26, ou encore s'élevant à 27 ou à 28 en présence d'une justification pertinente; - Confirmation médicale du degré d'atteinte (domaine intact, atteinte légère, modérée ou sévère) dans les cinq domaines suivants : 1) fonctionnement intellectuel (y compris la mémoire); 2) humeur; 3) comportement; 4) autonomie dans les activités de la vie quotidienne et les activités de la vie domestique; 5) interaction sociale (y compris la capacité de tenir une conversation). ▪ Durée maximale de l'autorisation : 6 mois. ▪ Dans le cas où l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase fait suite à un traitement avec la mémantine, l'usage concomitant de ces deux médicaments est autorisé pour une période d'un mois.
SUBSÉQUENTES	▪ Le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique confirmé par chacun des éléments suivants : - Score au MMSE de 10 ou plus, à moins d'une justification pertinente; - Diminution maximale du score au MMSE de 3 points par période de 6 mois comparativement à l'évaluation antérieure ou une baisse supérieure accompagnée d'une justification pertinente; - Stabilisation ou amélioration des symptômes dans un ou plusieurs des domaines suivants: 1) fonctionnement intellectuel (incluant la mémoire); 2) humeur; 3) comportement; 4) autonomie pour accomplir les activités de la vie quotidienne et les activités de la vie domestique; 5) interaction sociale (y compris la capacité de tenir une conversation). ▪ Durée maximale de l'autorisation : 12 mois.

Abréviations : MMSE : *Mini-Mental State Examination*.

Tableau I-2 Indications de remboursement de la mémantine par la RAMQ

DEMANDES D'AUTORISATION	INDICATIONS
INITIALE	▪ En monothérapie chez les personnes qui souffrent de la maladie d'Alzheimer de stade modéré ou sévère vivant à domicile, c'est-à-dire qui ne vivent pas dans un Centre d'hébergement et de soins de longue durée public ou privé conventionné. ▪ La personne doit rencontrer les critères suivants : - Score au MMSE de 3 à 14; - Confirmation médicale du degré d'atteinte (domaine intact, atteinte légère, modérée ou sévère) dans les cinq domaines suivants : 1) fonctionnement intellectuel (y compris la mémoire); 2) humeur; 3) comportement; 4) autonomie pour les activités de la vie quotidienne et les activités de la vie domestique; 5) interaction sociale (y compris la capacité à tenir une conversation). ▪ Durée maximale de l'autorisation : 6 mois. ▪ Dans le cas où la mémantine fait suite à un traitement avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, l'usage concomitant de ces deux médicaments est autorisé pour une période d'un mois.
SUBSÉQUENTES	▪ Le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique confirmé par la stabilisation ou l'amélioration des symptômes dans au moins trois des domaines suivants : 1) fonctionnement intellectuel (y compris la mémoire); 2) humeur; 3) comportement; 4) autonomie pour les activités de la vie quotidienne et les activités de la vie domestique ; 5) interaction sociale (y compris la capacité à tenir une conversation). ▪ Durée maximale de l'autorisation : 6 mois.

Abréviations : MMSE : *Mini-Mental State Examination*.

RÉFÉRENCES

Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. JAMA 2004;292(12):1447-53.

Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. Ann Neurol 2014;75(4):563-73.

Andrews J, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 2013;66(7):726-35.

Ballard C, Corbett A, Sharp S. Aligning the evidence with practice: NICE guidelines for drug treatment of Alzheimer's disease. Expert Rev Neurother 2011;11(3):327-9.

Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: Cohort study. BMJ 2002;325(7370):932-3.

Barnes LL, Mendes de Leon CF, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA. Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. Neurology 2004;63(12):2322-6.

Berghmans R, Dickenson D, Meulen RT. Mental capacity: In search of alternative perspectives. Health Care Anal 2004;12(4):251-63.

Bergman H. Relever le défi de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : une vision centrée sur la personne, l'humanisme et l'excellence. Rapport du comité d'experts en vue de l'élaboration d'un plan d'action pour la maladie d'Alzheimer ; présidé par Howard Bergman. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2009. Disponible à : http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2009/09-829-01W.pdf.

Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: A systematic review. Lancet Neurol 2006;5(1):64-74.

Birks J et Craig D. Galantamine for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD004746.

Birks J, McGuinness B, Craig D. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD004744.

Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): A systematic review and economic model. Health Technol Assess 2012;16(21):1-470.

Borah B, Sacco P, Zarotsky V. Predictors of adherence among Alzheimer's disease patients receiving oral therapy. Curr Med Res Opin 2010;26(8):1957-65.

Brewer L, Bennett K, McGreevy C, Williams D. A population-based study of dosing and persistence with anti-dementia medications. Eur J Clin Pharmacol 2013;69(7):1467-75.

Brodaty H et Green A. Defining the role of the caregiver in Alzheimer's disease treatment. Drugs Aging 2002;19(12):891-8.

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ 2010;182(18):E839-42.

Cooper C, Mukadam N, Katona C, Lyketsos CG, Blazer D, Ames D, et al. Systematic review of the effectiveness of pharmacologic interventions to improve quality of life and well-being in people with dementia. Am J Geriatr Psychiatry 2013;21(2):173-83.

Cotrell V, Wild K, Bader T. Medication management and adherence among cognitively impaired older adults. J Gerontol Soc Work 2006;47(3-4):31-46.

Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: A disorder of cortical cholinergic innervation. Science 1983;219(4589):1184-90.

Cummings JL, Geldmacher D, Farlow M, Sabbagh M, Christensen D, Betz P. High-dose donepezil (23 mg/day) for the treatment of moderate and severe Alzheimer's disease: Drug profile and clinical guidelines. CNS Neurosci Ther 2013;19(5):294-301.

Da Gloria Portugal M, Marinho V, Laks J. Pharmacological treatment of frontotemporal lobar degeneration: Systematic review. Rev Bras Psiquiatr 2011;33(1):81-90.

Danysz W et Parsons CG. Alzheimer's disease, beta-amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine—Searching for the connections. Br J Pharmacol 2012;167(2):324-52.

Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, Verhey FR, Visser PJ. Predictive value of APOE-epsilon4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: A meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82(10):1149-56.

Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, et al. Shared decision making: A model for clinical practice. J Gen Intern Med 2012;27(10):1361-7.

Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, Van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Diet and risk of dementia: Does fat matter?: The Rotterdam Study. Neurology 2002;59(12):1915-21.

Éthier S. L'engagement des aidants dans le traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer : une expérience construite sur la responsabilité morale à l'égard de leur proche [thèse]. Sherbrooke, Qc : Université de Sherbrooke; 2012. Disponible à : http://savoirs.usherbrooke.ca/handle/11143/6084.

Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: A systematic review. BMJ Open 2012;2(3):e000917.

Fénelon G. Recommandations pour la maladie d'Alzheimer : un éditorial de la SFN. Rev Neurol (Paris) 2011;167(12):867.

Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: The evidence 10 years on; a partial replication. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(7):857-62.

Fletcher PD, Downey LE, Witoonpanich P, Warren JD. The brain basis of musicophilia: Evidence from frontotemporal lobar degeneration. Front Psychol 2013;4:347.

Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: A meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 1998;55(9):809-15.

Gates N. The patient's perspective: Diagnosing and treating Alzheimer's disease. W V Med J 2011;107(3):70-1.

Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et al. 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. Can J Neurol Sci 2012;39(6 Suppl 5):S1-8.

Gauthier S, Patterson C, Gordon M, Soucy JP, Schubert F, Leuzy A. Commentary on "Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." A Canadian perspective. Alzheimers Dement 2011;7(3):330-2.

Geldmacher DS et Kerwin DR. Practical diagnosis and management of dementia due to Alzheimer's disease in the primary care setting: An evidence-based approach. Prim Care Companion CNS Disord 2013;15(4):PCC.12r01474.

Giguère A, Labrecque M, Geraci J, Cauchon M. Les inhibiteurs de la cholinestérase pour réduire les symptômes de la maladie d'Alzheimer. Québec, Qc : Université Laval; 2012. Disponible à : http://www.boitedecision.ulaval.ca/index.php?id=810&L=0 (consulté le 17 décembre 2014).

Gorelick PB et Nyenhuis D. Understanding and treating vascular cognitive impairment. Continuum (Minneap Minn) 2013;19(2):425-37.

Gould N. Guidelines across the health and social care divides: The example of the NICE-SCIE dementia guideline. Int Rev Psychiatry 2011;23(4):365-70.

Group Health. Dementia and cognitive impairment: Diagnosis and treatment guideline. Seattle, WA : Group Health Cooperative; 2012. Disponible à : http://www.ghc.org/all-sites/guidelines/dementia.pdf.

Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64(4):383-94.

Hasselkus BR. Ethical dilemmas in family caregiving for the elderly: Implications for occupational therapy. Am J Occup Ther 1991;45(3):206-12.

Haute Autorité de Santé (HAS). Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2011. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge.pdf.

Herrmann N, Lanctôt KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: The Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. Alzheimers Res Ther 2013;5(Suppl 1):S5.

Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, Lanctot KL. Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease: A systematic review. Drugs 2011;71(15):2031-65.

Hill LR, Klauber MR, Salmon DP, Yu ES, Liu WT, Zhang M, Katzman R. Functional status, education, and the diagnosis of dementia in the Shanghai survey. Neurology 1993;43(1):138-45.

Holden M et Kelly C. Use of cholinesterase inhibitors in dementia. Adv Psychiatr Treat 2002;8:89-96.

Holzer S, Warner JP, Iliffe S. Diagnosis and management of the patient with suspected dementia in primary care. Drugs Aging 2013;30(9):667-76.

Honig LS, Tang MX, Albert S, Costa R, Luchsinger J, Manly J, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease. Arch Neurol 2003;60(12):1707-12.

Huizing AR, Berghmans RL, Widdershoven GA, Verhey FR. Do caregivers' experiences correspond with the concerns raised in the literature? Ethical issues relating to anti-dementia drugs. Int J Geriatr Psychiatry 2006;21(9):869-75.

Huthwaite JS, Martin RC, Griffith HR, Anderson B, Harrell LE, Marson DC. Declining medical decision-making capacity in mild AD: A two-year longitudinal study. Behav Sci Law 2006;24(4):453-63.

Ihl R, Ferris S, Robert P, Winblad B, Gauthier S, Tennigkeit F. Detecting treatment effects with combinations of the ADAS-cog items in patients with mild and moderate Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2012;27(1):15-21.

Ihl R, Frölich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. World J Biol Psychiatry 2011;12(1):2-32.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitements pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : revue systématique. Rapport rédigé par Marie-Claude Breton et Mélanie Turgeon. Québec, Qc : INESSS; 2015a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitements pharmacologiques des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence dans la maladie d'Alzheimer et la démence mixte : revue systématique. Rapport rédigé par Marie-Claude Breton. Québec, Qc : INESSS; 2015b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer et de la démence mixte : cadre, processus et méthodes d'élaboration du guide d'usage optimal. Rapport rédigé par Marie-Claude Breton et Mélanie Turgeon. Québec, Qc : INESSS; 2015c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html.

Janin A. A propos du consensus 2012 sur le diagnostic et le traitement des patients atteints de démence. Rev Med Suisse 2013;9(393):1440.

Juan D, Zhou DH, Li J, Wang JY, Gao C, Chen M. A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. Eur J Neurol 2004;11(4):277-82.

Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. Am J Epidemiol 1997;145(1):33-41.

Karlawish JH, Casarett DJ, James BD, Xie SX, Kim SY. The ability of persons with Alzheimer disease (AD) to make a decision about taking an AD treatment. Neurology 2005;64(9):1514-9.

Knuppel H, Mertz M, Schmidhuber M, Neitzke G, Strech D. Inclusion of ethical issues in dementia guidelines: A thematic text analysis. PLoS Med 2013;10(8):e1001498.

Larner AJ. Impact of the 2011 NICE guidance on dementia drugs in a neurology-led memory clinic. Clin Med 2012;12(5):496.

Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. Ann Intern Med 2006;144(2):73-81.

Larson EB, Shadlen MF, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, Kukull WA. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. Ann Intern Med 2004;140(7):501-9.

Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: Results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. Neurology 1999;52(1):78-84.

Légaré F. Le partage des décisions en santé entre patients et médecins. Recherches sociographiques 2009;50(2):283-99.

Letenneur L, Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Ott A, Copeland JR, et al. Education and the risk for Alzheimer's disease: Sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group. Am J Epidemiol 2000;151(11):1064-71.

Letenneur L, Dequae L, Jacqmin H, Nuissier J, Decamps A, Barberger-Gateau P, et al. Prevalence de la démence en Gironde (France). Rev Epidemiol Sante Publique 1993;41(2):139-45.

Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.

Luchsinger JA et Mayeux R. Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. Curr Atheroscler Rep 2004;6(4):261-6.

Madden KM. Abstracts from the Canadian Consensus Conference on Dementia. Can Geriatr J 2013;16(4):146.

Massé R. Certitude scientifique et précaution. Dans : Éthique et santé publique : enjeux, valeurs et normativité. Québec, Qc : Presses de l'Université Laval; 2003 : 281-93.

Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. Int Psychogeriatr 2011;23(3):372-8.

Massoud F, Dorais M, Charbonneau C, Lescrauwaet B, Boucher JM, LeLorier J. Drug utilization review of cholinesterase inhibitors in Quebec. Can J Neurol Sci 2008;35(4):508-9.

Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine for Lewy body disorders: Systematic review and meta-analysis. Am J Geriatr Psychiatry 2013 [Epub ahead of print].

Mesulam M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: Pivotal factor or side show? Learn Mem 2004;11(1):43-9.

Monsch AU, Bula C, Hermelink M, Kressig RW, Martensson B, Mosimann U, et al. Consensus 2012 sur le diagnostic et le traitement des patients atteints de démence en Suisse. Rev Med Suisse 2013;9(382):838-47.

Moye J, Karel MJ, Gurrera RJ, Azar AR. Neuropsychological predictors of decision-making capacity over 9 months in mild-to-moderate dementia. J Gen Intern Med 2006;21(1):78-83.

Muayqil T et Camicioli R. Systematic review and meta-analysis of combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine in Alzheimer's disease and other dementias. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2012;2(1):546-72.

Musiek ES et Schindler SE. Alzheimer disease: Current concepts & future directions. Mo Med 2013;110(5):395-400.

Nagaendran K, Chen LH, Chong MS, Chua EV, Goh CK, Kua J, et al. Ministry of Health clinical practice guidelines: Dementia. Singapore Med J 2013;54(5):293-8.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. NICE technology appraisal guidance 217. Londres, Angleterre : NICE; 2011. Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/ta217/resources/guidance-donepezil-galantamine-rivastigmine-and-memantine-for-the-treatment-of-alzheimers-disease-pdf.

O'Brien JT et Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2011;25(8):997-1019.

Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Late (complicated) Parkinson's disease: Volume 1. Dans : Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M, réd. European handbook of neurological management. 2e éd. Oxford, Royaume-Uni : Wiley-Blackwell; 2011 : 237-67. Disponible à : http://www.eaneurology.org/fileadmin/user_upload/guidline_papers/EFNS_guideline_2011_Late__complicated__Parkinsons_disease.pdf.

Organisation mondiale de la Santé (OMS). Santé mentale. Démence [site Web]. Genève, Suisse : OMS; 2012. Disponible à : http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/dementia/fr/ (consulté le 17 février 2014).

Organisation mondiale de la Santé (OMS). Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Dixième révision (CIM-10). Volume 1. Genève, Suisse : OMS; 2008.

Ott A, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Brayne C, Copeland JR, et al. Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. Neurology 2004;62(6):920-4.

Patel L et Grossberg GT. Combination therapy for Alzheimer's disease. Drugs Aging 2011;28(7):539-46.

Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: The HAAS. Honolulu-Asia aging Study. Neurobiol Aging 2000;21(1):57-62.

Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, Fried LP, Lopez OL, Carlson M, Lyketsos CG. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: Findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. Am J Epidemiol 2005;161(7):639-51.

Post JM. Ethical considerations in psychiatric profiling of political figures. Psychiatr Clin North Am 2002;25(3):635-46, viii.

Prince M, Bryce R, Ferri C. World Alzheimer report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention. Londres, Angleterre : Alzheimer's Disease International (ADI); 2011. Disponible à : http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2011.pdf.

Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. Lancet Neurol 2005;4(8):487-99.

Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments : dernière mise à jour le 15 mars 2013. 41e édition. Québec, Qc : RAMQ; 2013. Disponible à : http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/bs2274288 (consulté le 23 mai 2013).

Regional Health Council. Dementia: Diagnosis and treatment. Guideline. Milan, Italie : Regione Toscana, Consiglio Sanitario Regionale; 2011. Disponible à : http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_toscana_demenza_2011_en.pdf.

Rockwood K, Fay S, Jarrett P, Asp E. Effect of galantamine on verbal repetition in AD: A secondary analysis of the VISTA trial. Neurology 2007;68(14):1116-21.

Rodda J et Carter J. Cholinesterase inhibitors and memantine for symptomatic treatment of dementia. BMJ 2012;344:e2986.

Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;3:CD006504.

Sadowsky CH et Galvin JE. Guidelines for the management of cognitive and behavioral problems in dementia. J Am Board Fam Med 2012;25(3):350-66.

Segal-Gidan F, Cherry D, Jones R, Williams B, Hewett L, Chodosh J. Alzheimer's disease management guideline: Update 2008. Alzheimers Dement 2011;7(3):e51-9.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:10.

Small G et Bullock R. Defining optimal treatment with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7(2):177-84.

Société Alzheimer du Canada. L'Alzheimer et les maladies apparentées au Canada [site Web]. Toronto, ON : Société Alzheimer du Canada; 2014. Disponible à : http://www.alzheimer.ca/fr/Get-involved/Raise-your-voice/Dementia-in-canada (consulté le 10 juin 2014).

Société Alzheimer du Canada. Raz-de-marée : Impact de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada. Toronto, ON : Société Alzheimer du Canada; 2010. Disponible à : http://www.alzheimer.ca/~/media/Files/national/Advocacy/ASC_Rising_Tide_Full_Report_f.pdf.

Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. Eur J Neurol 2012;19(9):1159-79.

Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. JAMA 1994;271(13):1004-10.

Stolee P, Hillier LM, Cook S, Rockwood K. Cause, care, cure: Research priorities for Alzheimer's disease and related dementias. Can J Aging 2011;30(4):657-67.

Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis 2014;41(2):615-31.

Tifratene K, Duff FL, Pradier C, Quetel J, Lafay P, Schuck S, et al. Use of drug treatments for Alzheimer's disease in France: A study on a national level based on the National Alzheimer's Data Bank (Banque Nationale Alzheimer). Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012;21(9):1005-12.

Towle A et Godolphin W. Framework for teaching and learning informed shared decision making. BMJ 1999;319(7212):766-71.

Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: A longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. Epidemiology of Vascular Aging. Neurology 1999;53(9):1948-52.

Uriri-Glover J, McCarthy M, Cesarotti E. Alzheimer disease: What new evidence shows. Nurs Manage 2012;43(11):26-31.

Van der Weijden T, Pieterse AH, Koelewijn-van Loon MS, Knaapen L, Legare F, Boivin A, et al. How can clinical practice guidelines be adapted to facilitate shared decision making? A qualitative key-informant study. BMJ Qual Saf 2013;22(10):855-63.

Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. Neurology 2003;61(12):1667-72.

Wang J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Wang C, Tan CC, Tan L. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86(1):101-9.

Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN, Arrighi HM. Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology 2012;38(1):1-17.

Wilson RS, Scherr PA, Hoganson G, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Early life socioeconomic status and late life risk of Alzheimer's disease. Neuroepidemiology 2005;25(1):8-14.

Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. Neurology 2002;59(3):364-70.

Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. Am Fam Physician 2011;83(12):1403-12.

Wolfs CA, de Vugt ME, Verkaaik M, Haufe M, Verkade PJ, Verhey FR, Stevens F. Rational decision-making about treatment and care in dementia: A contradiction in terms? Patient Educ Couns 2012;87(1):43-8.