

Ajustement des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE) et/ou de la mémantine chez les personnes atteintes de troubles neurocognitifs (TNC) majeurs

Élaboré avec la collaboration d'un comité consultatif formé de cliniciens et d'experts québécois

Validé par le Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament, des protocoles médicaux nationaux et ordonnances de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

SITUATION CLINIQUE OU CLIENTÈLE

Toute personne qui a reçu un diagnostic concernant un des troubles neurocognitifs (TNC) majeurs suivants :

- ▶ Maladie d'Alzheimer (MA)
- ▶ Démence mixte¹
- ▶ Démence à corps de Lewy

CONTRE-INDICATIONS À L'APPLICATION DE CE PROTOCOLE

- ▶ Personne atteinte d'un TNC majeur autre que ceux mentionnés dans la situation clinique énoncée ci-dessus

DIRECTIVES

GÉNÉRALITÉS SUR LE TRAITEMENT

Considérant l'efficacité modeste, le profil d'innocuité et le coût associé à l'usage des IAChE et de la mémantine, la décision de recourir à un traitement pharmacologique devrait être prise selon un processus de décision partagée entre le médecin, la personne atteinte et le proche aidant à la suite d'une discussion éclairée sur les bénéfices et les risques potentiels d'un tel traitement (annexe I)

Aucune donnée clinique fiable n'indique de différence relative à l'efficacité entre les trois IAChE. Les facteurs à considérer dans le choix de la pharmacothérapie initiale sont énoncés à l'annexe II.

Les personnes susceptibles d'être hypersensibles aux effets indésirables devraient commencer le traitement par une dose plus faible (tableaux de la section 3.2).

! *Le traitement pharmacologique ne représente qu'une partie de la prise en charge des personnes atteintes d'un TNC majeur. Pour de l'information supplémentaire sur la prise en charge globale, se référer aux outils de l'INESSS résumés à l'annexe III et au [Processus clinique interdisciplinaire en première ligne, du MSSS](#).*

1. APPRÉCIATION DE LA CONDITION DE SANTÉ AU MOMENT DE L'AJUSTEMENT

- ▶ Documenter
 - l'apparition d'effets indésirables après l'amorce ou l'ajustement du traitement
 - l'apparition d'une contre-indication à la médication depuis l'amorce ou l'ajustement de la médication (tableaux de la section 3.2)
 - le manque de collaboration pour la prise du médicament (forme orale), un problème d'adhésion au traitement ou l'oubli de timbres transdermiques sur le corps (si pertinent)
 - l'absence de réponse au traitement
 - une détérioration de la fonction rénale ou hépatique
 - une évolution (apparition ou diminution) des symptômes associés au TNC majeur depuis l'amorce ou l'ajustement du traitement (annexe IV)

¹. Le terme « démence mixte » est employé ici pour désigner une maladie d'Alzheimer associée à une démence vasculaire ou à une démence à corps de Lewy.

- la progression vers un stade avancé pour lequel la pertinence clinique du traitement est discutable
 - le souhait de la personne ou du proche aidant de cesser le traitement
- ▶ Rechercher d'autres situations qui pourraient requérir un suivi particulier ou des investigations supplémentaires
 - une détérioration rapide de l'état physique et cognitif malgré le traitement
 - une évolution atypique selon le TNC majeur pour lequel le traitement en cours a été initialement prescrit
 - la présence de facteurs confondants pouvant être à l'origine d'une aggravation de l'état de santé (effets indésirables, problème de santé mentale, problème de santé physique, abus de certaines substances - annexe V)
 - la présence de symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) – (troubles affectifs et émotionnels, comportementaux, psychotiques et neurovégétatifs – annexe VI)
 - ▶ Se renseigner sur d'autres situations qui pourraient requérir une attention particulière ou une réévaluation
 - une perte de poids, un refus de s'alimenter ou de s'hydrater
 - la survenue de problèmes de santé récents et/ou la prise de nouveaux médicaments ou produits naturels depuis l'amorce ou l'ajustement du traitement
 - des changements dans l'environnement psychosocial, qui pourraient influencer sur l'évolution depuis l'amorce ou le dernier ajustement du traitement

2. ANALYSES DE LABORATOIRE RELATIVES À L'AJUSTEMENT

- ▶ Prendre connaissance des résultats des analyses de laboratoire effectuées avant le début du traitement.
 - **S'il y a lieu**, s'assurer que les examens paracliniques requis pour le suivi et l'ajustement du traitement sont consignés au dossier de la personne (p. ex. ECG; fonction hépatique; fonction rénale).
- ▶ Considérer une révision des analyses de laboratoire ou des examens paracliniques en cas d'effets indésirables, d'évolution atypique ou de symptômes inexplicables.

3. CONDUITE THÉRAPEUTIQUE POUR L'AJUSTEMENT

3.1 Principes généraux

- ▶ Augmenter progressivement la médication jusqu'à obtenir l'ajustement recommandé ou atteindre la dose maximale tolérée.
- ▶ En présence d'effets indésirables, diminuer la dose ou envisager la substitution par un autre médicament.
 - À moins d'un effet indésirable grave, éviter un arrêt brutal de la médication prise depuis plusieurs mois et privilégier un sevrage progressif. Le cas échéant, une surveillance particulière s'échelonnant sur quelques semaines devrait être faite pour contrôler une éventuelle détérioration rapide de l'état de santé de la personne.
- ▶ Envisager une substitution par un autre IAChE ou une modification du format en présence
 - d'un manque de collaboration lors de la prise du médicament pour en faciliter l'administration (annexe VII)
 - d'effets indésirables qui ne répondent pas à un ajustement plus lent ou à une diminution de la dose (annexe VII)
 - d'une absence de bénéfices cliniques au cours des six mois suivants l'amorce du traitement (annexe VII)
- ▶ Considérer une réévaluation de l'état de santé de la personne lorsqu'elle prend un médicament depuis
 - plus de 6 mois et qu'une absence de bénéfices est constatée
 - plus d'un an et qu'une perte de bénéfices est constatée
- ▶ Une perte de bénéfices, particulièrement si la personne prend le médicament depuis plus d'un an, ne justifie pas
 - le remplacement d'un IAChE par un autre IAChE ou par la mémantine, car cette perte est généralement liée à l'évolution naturelle de la maladie et parce que les bénéfices cliniques de telles pratiques n'ont pas été démontrés
 - un traitement combinant un IAChE et la mémantine, puisque les bénéfices cliniques d'une combinaison n'ont pas été démontrés

3.2 Information générale sur les médicaments et modalités d'ajustement

L'information générale sur les IAChE et la mémantine présentée ci-dessous n'est pas exhaustive.

Pour de l'information complémentaire sur les demandes de remboursement des IAChE et de la mémantine, consulter l'annexe VIII.

Pour de l'information complémentaire sur les interactions médicamenteuses en lien avec les IAChE et la mémantine, consulter l'annexe IX.

Pour de l'information complémentaire sur les IAChE et la mémantine, consulter l'annexe X.

3.2.1 Classe des IAChE

CLASSE DES IAChE				
Nom des médicaments	DONÉPÉZIL	GALANTAMINE	RIVASTIGMINE TRANSDERMIQUE	RIVASTIGMINE ORALE
Options de traitement ¹	<ul style="list-style-type: none"> MA stade léger, modéré et sévère¹ Démence mixte Démence à corps de Lewy stade léger, modéré et sévère^{1,2} 			
Contre-indications absolues	<ul style="list-style-type: none"> Antécédents de réactions allergiques à l'un des composants du produit ou à d'autres dérivés de la pipéridine 	<ul style="list-style-type: none"> Antécédents de réactions allergiques à l'un des composants du produit Insuffisance rénale ou hépatique sévère 	<ul style="list-style-type: none"> Antécédents de réactions allergiques à l'un des composants du produit ou à d'autres carbamates Insuffisance hépatique sévère 	
Contre-indications relatives	<ul style="list-style-type: none"> Bloc auriculoventriculaire du premier degré ou plus important Bradycardie (pouls au repos inférieur à 55 battements par minute) Maladie du sinus Prise de bêtabloquants et (ou) d'inhibiteurs calciques Prise de médicaments qui augmentent l'intervalle QT (surtout le donépézil) <p><i>Le bloc de branche droit et le bloc de branche gauche isolés ne sont pas des contre-indications.</i></p>			
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> Personnes à risque d'ulcère peptique Personnes qui ont des antécédents d'asthme, de maladie pulmonaire obstructive chronique, d'ulcère peptique ou de convulsions Personnes hypersensibles aux effets indésirables³ Personnes à risque de rhabdomyolyse ou de syndrome malin des neuroleptiques (donépézil) 			
Effets indésirables les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"> Effets gastro-intestinaux⁴ : dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, perte de poids Effets sur le système nerveux central : agitation, céphalée, confusion, étourdissement, insomnie, rêves/cauchemars avec agitation motrice Effets cardiovasculaires : bradycardie, bloc cardiaque, syncope Fatigue Crampes musculaires Pollakiurie Allergies ou signes d'intolérance à la rivastigmine transdermique : érythème, prurit Rhinorrhée (donépézil) 			

Sigles et acronymes : IAChE : inhibiteur de l'acétylcholinestérase; MA : maladie d'Alzheimer;

1- Basé sur les données scientifiques, les recommandations de bonnes pratiques cliniques et le savoir expérimental de cliniciens et d'experts québécois. Certaines indications ne sont pas prises en charge par la RAMQ (annexe VIII).

2- Galantamine : seulement en cas d'intolérance au donépézil et à la rivastigmine.

3- Personnes de poids inférieur à 50 kg, âgées de plus de 85 ans, fragiles.

4- Les effets indésirables gastro-intestinaux sont liés à la dose et surviennent généralement au début du traitement. Ils sont généralement bénins et transitoires.

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE

Nom des médicaments		DONÉPÉZIL	GALANTAMINE	RIVASTIGMINE TRANSDERMIQUE	RIVASTIGMINE ORALE
Doses minimales et maximales recommandées		5 à 10 mg DIE	8 à 24 mg DIE	Timbre de 5 à 10 cm ² DIE ² (libération de 4,6 mg / 24 h à 9,5 mg / 24 h)	1,5 à 6 mg BID
Dose initiale		5 mg DIE	8 mg DIE	Timbre de 5 cm ² DIE ² (libération de 4,6 mg / 24 h)	1,5 mg BID
Dose minimale efficace		5 mg DIE	16 mg DIE	Timbre de 10 cm ² DIE ² (libération de 9,5 mg / 24 h)	3 mg BID
Populations	Personne sans condition particulière	↑ de 5 mg DIE aux 4 sem. si tolérée	↑ de 8 mg DIE aux 4 sem. si tolérée	↑ de 5 cm ² DIE aux 4 sem. si tolérée	↑ de 1,5 mg BID aux 2-4 sem. si tolérée
	Personne hypersensible aux effets indésirables ¹	Dose initiale de 2,5 mg DIE ↑ à 5 mg après 2 sem. si tolérée Dose maximale 5 mg DIE	s.o	s.o	Dose initiale de 1,5 mg DIE ↑ à 1,5 mg BID après 2 sem. si tolérée ³
	Personne intolérante à l'IACHÉ initialement prescrit	Ajuster la dose à la baisse, tel qu'indiqué dans la ligne ci-dessous, et passer à un autre IACHÉ si les effets indésirables persistent.			
		Cesser le traitement et attendre la résolution complète des effets indésirables (5-7 jours) puis ↓ à 2,5 mg DIE Si l'intolérance est à nouveau observée, passer à un autre IACHÉ après la résolution complète des effets indésirables	Cesser le traitement et passer à un autre IACHÉ après la résolution complète des effets indésirables (5-7 jours)	En présence de réactions cutanées, cesser le traitement et attendre la résolution complète des effets indésirables (5-7 jours) puis passer à la forme orale de rivastigmine! Pour tout autre type d'intolérance, passer à un autre IACHÉ après la résolution complète des effets indésirables (5-7 jours)	Cesser le traitement et attendre la résolution complète des effets indésirables (5-7 jours) puis ↓ à 1,5 mg DIE Si l'intolérance est à nouveau observée, passer à un autre IACHÉ après la résolution complète des effets indésirables
	Personne atteinte d'insuffisance rénale (IR)	s.o	CICr 9-60 ml/min : maximum 16 mg/DIE CICr < 9 ml/min : contre-indiquée	s.o	CICr < 50 ml/min : dose initiale de 1,5 mg DIE ↑ à 3 mg après 2 sem. si tolérée Dose maximale : 3 mg BID
Personne atteinte d'insuffisance hépatique (IH)	s.o	IH modérée : maximum 16 mg/DIE IH sévère : contre-indiquée	IH légère à modérée : timbre de 5cm ² DIE (libération de 4,6 mg / 24 h) IH sévère : contre-indiquée	IH légère à modérée : dose initiale de 1,5 mg DIE ↑ à 3 mg après 2 sem. si tolérée Dose maximale : 3 mg BID IH sévère : contre-indiquée	

Signes et acronymes : CICr : clairance de la créatinine; IACHÉ : inhibiteur de l'acétylcholinestérase; IH : insuffisance hépatique; IR : insuffisance rénale; sem. : semaine; s.o : sans objet.

1- Par exemple, personnes de poids inférieur à 50 kg, âgées de plus de 85 ans, fragiles.

2- Timbre de 15 cm² (libération de 13,3 mg / 24 h) : en cas d'aggravation clinique avec traitement de 10 cm² DIE stable depuis plusieurs mois.

3- Ajuster progressivement (1,5 mg aux 2 semaines) en tenant compte de la tolérabilité individuelle et sous une surveillance étroite des effets indésirables, lesquels pourraient être plus fréquents chez ces personnes.

! Les personnes qui présentent des réactions au point d'application évoquant une dermatite de contact allergique à la rivastigmine transdermique et dont l'état requiert un traitement par la rivastigmine pourront passer à la forme orale du médicament uniquement après obtention d'un résultat négatif au test d'allergies et sous étroite supervision médicale.

3.2.2 Classe des antagonistes des récepteurs NMDA

CLASSE DES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS NMDA

Nom du médicament	MÉMANTINE
Options de traitement ¹	<ul style="list-style-type: none"> MA stade modéré à sévère Démence mixte
Contre-indications absolues	<ul style="list-style-type: none"> Antécédents de réactions allergiques à l'un des composants du produit Insuffisance rénale ou hépatique sévère
Contre-indications relatives	Aucune
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> Antécédents de convulsions : p. ex. personne épileptique Conditions altérant le pH urinaire Personnes hypersensibles aux effets indésirables² Troubles cardiovasculaires (incidence faible) : bradycardie, hypertension, insuffisance cardiaque
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"> Effets sur le système nerveux central : agitation, céphalées, confusion, étourdissements, insomnie Constipation Hypertension artérielle

Sigles et acronymes : MA : maladie d'Alzheimer; NMDA : N-méthyl-D-aspartate.

1- Basé sur les recommandations de bonnes pratiques cliniques et le savoir expérimental de cliniciens et d'experts québécois.

2- Personnes de poids inférieur à 50 kg, âgées de plus de 85 ans, fragiles.

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE

Nom du médicament	MÉMANTINE
Doses minimales et maximales recommandées	5 mg DIE à 10 mg BID
Dose initiale	5 mg DIE
Dose minimale efficace	5 mg BID
Populations	Personne sans condition particulière ↑ de 5 mg DIE par sem. si tolérée
	Personne hypersensible aux effets indésirables ¹ ↑ de 5 mg DIE aux 2 sem. si tolérée
	Personne intolérante Cesser le traitement et attendre la résolution complète des effets indésirables (5-7 jours) puis ↓ à 2,5 mg DIE si tolérée Arrêter le traitement si intolérance à 2,5 mg DIE
	Personne atteinte d'insuffisance rénale (IR) ClCr 30-49 ml/min : maximum 5 mg BID ² ClCr 15-29 ml/min : maximum 5 mg BID ClCr < 15 ml/min : contre-indiquée
	Personne atteinte d'insuffisance hépatique (IH) IH sévère : contre-indiquée

Sigles et acronymes : ClCr : clairance de la créatinine; IH : insuffisance hépatique; IR : insuffisance rénale; sem. : semaine; s.o : sans objet

1- Par exemple, personnes de poids inférieur à 50 kg, âgées de plus de 85 ans, fragiles.

2- Si la réponse clinique le justifie, pour autant que la dose soit bien tolérée après au moins 7 jours de traitement, la dose peut être portée à 10 mg BID selon les modalités d'ajustement posologique habituelles.

4. INFORMATION À TRANSMETTRE

Transmettre à la personne et au proche aidant l'information indiquée ci-dessous sur le traitement, les précautions et les raisons de reconsulter un professionnel de la santé.

Remettre à la personne ou à son aidant un feuillet explicatif tel que celui produit par [l'INESSS](#) :

Notions générales sur le traitement
<ul style="list-style-type: none">▶ Posologie et horaire d'administration de la médication▶ Importance de l'observance du traitement▶ Conduite à tenir si oubli d'une dose▶ Fréquence des visites de suivi
Précautions
<ul style="list-style-type: none">▶ Médication : effets indésirables, interactions avec les médicaments prescrits, ceux en vente libre et les produits naturels▶ Habitudes de vie saines : alimentation, consommation d'alcool ou de tabac, activités physiques, activités sociales▶ Gestion des comorbidités (s'il y a lieu)
Raisons de reconsulter un professionnel de la santé
<ul style="list-style-type: none">▶ Apparition d'effets indésirables incommodes ou intolérables à la suite de l'ajustement du traitement▶ Apparition d'une réaction allergique au médicament à la suite de l'ajustement du traitement▶ Souhait de la personne ou du proche aidant d'arrêter le traitement

Consulter, au besoin, les [actions à accomplir suivant le diagnostic et lors du suivi](#).

5. SUIVI

- ▶ Prévoir les modalités de la prochaine rencontre de suivi (p. ex. appel téléphonique, rendez-vous avec le prescripteur).
- ▶ Déterminer si des analyses de laboratoire doivent être faites, et dans combien de temps.
- ▶ S'informer sur les plus récents changements propres à la personne, qui pourraient influencer sur l'ajustement ou la pertinence de poursuivre le traitement (section 1).
- ▶ Vérifier la tolérance et l'adhésion au traitement au cours des trois mois suivant l'amorce ou l'ajustement et procéder à l'ajustement ou à la substitution par un autre médicament, si pertinent.
- ▶ [Apprécier l'atteinte des objectifs fixés avec des outils validés](#) six mois après l'amorce ou l'ajustement du traitement et réévaluer la pertinence clinique d'ajuster ou de poursuivre le traitement pharmacologique.
- ▶ Consulter, au besoin, [les autres éléments à considérer lors du suivi](#).

6. SITUATIONS QUI EXIGENT UNE ATTENTION PARTICULIÈRE, UNE RÉÉVALUATION OU UNE INVESTIGATION SUPPLÉMENTAIRE

- ▶ Absence de réponse au traitement, qui ne s'explique pas par un problème d'adhésion au traitement
- ▶ Apparition de délirium
- ▶ Apparition de nouveaux symptômes associés au TNC majeur pour lequel le traitement a été initialement prescrit
- ▶ Apparition d'une contre-indication à l'usage des IAChE ou de la mémantine en cours de traitement
- ▶ Détérioration de la fonction rénale ou hépatique
- ▶ Détérioration de la situation psychosociale de la personne depuis l'amorce du traitement ou le dernier ajustement
- ▶ Détérioration rapide de l'état physique et cognitif malgré le traitement
- ▶ Évolution atypique du TNC majeur pour lequel le traitement a été prescrit
- ▶ Manque de collaboration lors de la prise du médicament
- ▶ Persistance d'effets indésirables à la suite d'une diminution de la dose
- ▶ Perte de poids, refus de s'alimenter ou de s'hydrater
- ▶ Présence de facteurs confondants qui pourraient être à l'origine d'une aggravation de l'état de santé (effets indésirables, problème de santé mentale, problème de santé physique, abus de certaines substances – annexe V)

- ▶ Présence de SCPD qui menacent la sécurité à domicile ou nuisent de façon significative à l'état fonctionnel ou à la relation avec les proches (troubles affectifs et émotionnels, comportementaux, psychotiques et neurovégétatifs – annexe VI)
- ▶ Présence d'effets indésirables incommodants ou intolérables
- ▶ Présence d'une situation énoncée dans les contre-indications relatives ou les précautions des tableaux de la section 3.2
- ▶ Progression vers un stade avancé de la maladie pour lequel la pertinence clinique du traitement est discutable
- ▶ Souhait de la personne ou du proche aidant de cesser le traitement, ou condition clinique qui requiert de cesser un traitement pris depuis plusieurs mois
- ▶ Survenue de problèmes de santé récents et/ou prise de nouveaux médicaments

RÉFÉRENCES

Ce protocole s'appuie sur les données scientifiques et les recommandations de bonne pratique les plus récentes, bonifiées à l'aide d'information contextuelle et du savoir expérientiel de cliniciens et d'experts québécois. Pour les détails sur le processus d'élaboration de ce protocole médical national et pour consulter les références, se reporter au rapport en soutien aux travaux ([ajouter l'hyperlien](#)).

ANNEXE I – BÉNÉFICES ET RISQUES ASSOCIÉS À L'USAGE DES IACHE ET DE LA MÉMANTINE DANS LE TRAITEMENT DES TNC MAJEURS

DONNÉES SCIENTIFIQUES DISPONIBLES	
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité modeste sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne et l'impression globale clinique de changement • Amélioration maximale à 3 mois à dose thérapeutique • Aucune donnée ne permet de tirer de conclusion formelle quant à l'efficacité des IACHe et de la mémantine sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence
Limites	<ul style="list-style-type: none"> • Très peu de données à long terme (≥ 6 mois) • Taux élevés d'abandon de traitement dans les essais cliniques • Impossibilité de cibler <i>a priori</i> les patients qui répondent bien au traitement
Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Le bénéfice clinique apporté aux patients par ces médicaments dans le temps est très difficile à préciser
NOMBRE DE SUJETS À TRAITER POUR OBSERVER UNE AMÉLIORATION DE L'ÉTAT GLOBAL CLINIQUE ¹	
<p>Environ 25% des patients qui ont utilisé un IACHe ont vu leur état clinique global s'améliorer, comparativement à 17% des sujets qui ont reçu un placebo.</p> <p>Parmi environ 12 sujets atteints de la MA traités pendant 6 mois avec un IACHe au lieu d'un placebo, une amélioration de l'état global clinique sera observée chez un seul sujet.</p>	
NOMBRE DE SUJETS À TRAITER POUR VOIR APPARAÎTRE DES EFFETS INDÉSIRABLES MENANT À L'ABANDON DU TRAITEMENT	
<p>Environ 13% des patients qui ont utilisé un IACHe ont eu des effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement, comparativement à 6% des sujets qui ont reçu un placebo.</p> <p>Parmi environ 15 sujets atteints de la MA traités pendant 6 mois avec un IACHe au lieu d'un placebo, des effets indésirables menant à l'abandon du traitement seront observés chez un seul sujet.</p>	

Les données présentées dans ce tableau ont été calculées à partir des informations issues des essais cliniques inclus dans la revue systématique suivante : 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.

1. L'état global clinique a été mesuré avec l'échelle CIBIC-plus (*Clinician's Interview-Based Impression of Change with caregiver input*). Cette échelle fournit une mesure globale de l'état du patient basée sur l'évaluation de quatre domaines (général, cognition, comportement et activités de la vie quotidienne).

Tiré du [Guide d'usage optimal sur le traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer et de la démence mixte](#)

ANNEXE II – CHOIX DE LA PHARMACOTHÉRAPIE INITIALE

Aucune donnée clinique fiable n'indique de différence d'efficacité entre les trois IChE. Les facteurs à considérer dans le choix de la pharmacothérapie initiale sont: le profil des effets indésirables, la facilité d'administration, les différences en matière de pharmacocinétique et certains facteurs propres aux patients.

FACTEURS PROPRES AUX PATIENTS	MÉDICAMENTS À PRIVILÉGIER
MA sévère	Donépézil et mémantine (monothérapie) : indication officielle de Santé Canada pour traiter la MA sévère
Dysphagie ou manque de collaboration du patient	Donépézil : disponible sous forme de comprimés à dissolution rapide Rivastigmine : disponible en timbre transdermique. S'assurer qu'un aidant fiable assiste le patient dans la gestion de l'administration du timbre et y inscrive la date. Les IChE pourraient être administrés selon les modalités suivantes ¹ : <ul style="list-style-type: none"> • Donépézil : le comprimé pourrait être écrasé et mélangé à de la nourriture (p. ex. compote). • Galantamine : la capsule pourrait être ouverte et son contenu mélangé à de la nourriture (p. ex. compote), mais les granules qu'elle contient ne devraient pas être croquées ni écrasées. • Rivastigmine orale : les gélules pourraient être ouvertes et leur contenu pourrait être mélangé à de la nourriture (p. ex. compote). • Rivastigmine solution orale : peut être mélangée dans une boisson froide (eau, jus, boisson gazeuse).
Intolérance gastro-intestinale	Parmi les IChE administrés oralement, le donépézil présenterait le moins d'effets indésirables gastro-intestinaux, tandis que la rivastigmine en présenterait le plus. Parmi tous les IChE, la formulation transdermique de la rivastigmine est associée à la plus faible incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux.
Adhésion au traitement	Administration unique quotidienne : donépézil, galantamine et la formulation transdermique de la rivastigmine Administration unique quotidienne ou biquotidienne : mémantine
Polypharmacie	La rivastigmine et la mémantine ne sont pas métabolisées par les isoenzymes du cytochrome P450, ce qui diminue considérablement le risque d'interactions médicamenteuses.
Insuffisance rénale ou hépatique	Donépézil : aucun ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique ²

1. Selon l'expérience clinique des membres du comité d'experts de l'INESSS, ces manipulations devraient être faites seulement au moment de l'administration du médicament au patient.

2. Contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère. Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Tiré du [Guide d'usage optimal sur le traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer et de la démence mixte](#)

ANNEXE III : OUTILS D'AIDE À LA PRISE EN CHARGE DE PERSONNES ATTEINTES D'UN TROUBLE NEUROCOGNITIF

Pour avoir accès aux différents outils d'aide à la décision, cliquer directement sur les pastilles ou les liens ci-dessous, consulter le site Web de l'INESSS à l'adresse www.inesss.qc.ca ou télécharger les applications dans App Store ou Google Play.

FICHE 1 DE 6 REPÉRAGE

- ▶ Amorce de la démarche 1
- ▶ Symptômes et signaux d'alarme 2
- ▶ Liste des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) les plus fréquemment observés 3

FICHE 2 DE 6 PROCESSUS MENANT AU DIAGNOSTIC

- ▶ Éléments à considérer lors du processus menant au diagnostic 4
- ▶ Examen clinique 4
- ▶ Orientation vers les services spécialisés 6
- ▶ Diagnostic 6

FICHE 3 DE 6 APPRÉCIATION OBJECTIVE À L'AIDE D'OUTILS DE REPÉRAGE

- ▶ Éléments à considérer lors de l'administration des outils de repérage 7
- ▶ Appréciation de l'autonomie fonctionnelle 8
- ▶ Appréciation de la cognition 8
- ▶ Appréciation des SCPD 10

FICHE 4 DE 6 ANNONCE DU DIAGNOSTIC

- ▶ Éléments à considérer lors de l'annonce du diagnostic 11
- ▶ Consentement, confidentialité et obligation 12
- ▶ Aides possibles et information 12

FICHE 5 DE 6 SUIVI

- ▶ Éléments à considérer lors du suivi 13
- ▶ Orientation du patient et du proche aidant 14
- ▶ Progression de la maladie d'Alzheimer (MA) 14

FICHE 6 DE 6 ACTIONS À ACCOMPLIR SUIVANT LE DIAGNOSTIC ET LORS DU SUIVI

- ▶ Signes d'abus et de négligence 15
- ▶ Document légaux et niveaux de soins 15
- ▶ Conduite automobile 16
- ▶ Maintien de l'autonomie et sécurité à domicile 17
- ▶ Inaptitude 18
- ▶ Aptitude à administrer ses biens 18
- ▶ Aptitude à prendre soin de soi-même 19
- ▶ Besoin de protection 20
- ▶ Le majeur inapte et le refus de soins de santé 20

Pour vous aider dans le repérage et le processus menant au diagnostic, consulter [la liste de vérification \(CHECK-LIST\) pour le repérage](#).

ANNEXE IV – SYMPTÔMES ASSOCIÉS AUX TNC MAJEURS

SIGNAUX D'ALARME	EXEMPLES DE MANIFESTATIONS QUOTIDIENNES
Changements sur le plan de la mémoire (amnésie)	<ul style="list-style-type: none"> • Difficulté à apprendre et à retenir de l'information nouvelle. • Oubli d'information significative (conversations récentes, événements prévus ou passés, rendez-vous, anniversaires), discours répétitif.
Perte de l'autonomie fonctionnelle activité de la vie domestique (AVD) / activité de la vie quotidienne (AVQ)	<ul style="list-style-type: none"> • Détérioration ou changement dans la capacité de fonctionner de façon autonome (tâches quotidiennes, gestion de ses médicaments) représentant un déclin par rapport au niveau antérieur de fonctionnement.
Troubles de l'organisation, de la planification et du raisonnement (fonctions exécutives)	<ul style="list-style-type: none"> • Difficulté à s'adapter à la nouveauté et aux changements. • Changements dans la capacité à organiser et à planifier des tâches complexes. • Altération du jugement et difficulté à prendre des décisions.
Déficit de la reconnaissance visuelle (agnosie)	<ul style="list-style-type: none"> • Difficulté à reconnaître les objets dans la maison, les images ou les personnes connues (proches, célébrités) non explicable par des problèmes de vision.
Troubles du langage et de la parole (aphasie)	<ul style="list-style-type: none"> • Difficulté à s'exprimer (hésitations pour trouver le mot juste, substitution ou transformation de mots, phrases incomplètes ou incompréhensibles). • Changements dans la maîtrise de l'orthographe ou de la calligraphie (forme des lettres). • Diminution de la capacité à comprendre les consignes, à suivre les conversations, à lire ou à comprendre des textes.
Altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des capacités motrices intactes (apraxie)	<ul style="list-style-type: none"> • Difficulté à planifier les gestes complexes; lenteur inhabituelle ou difficulté à coordonner des mouvements pour effectuer les gestes du quotidien (utilisation d'objets habituels, s'habiller ou dessiner).
Modification de la personnalité, du comportement et de l'humeur	<ul style="list-style-type: none"> • Voir la liste complète des SCPD à l'annexe VI.

Tiré de l'outil d'aide à la décision - fiche [Repérage sur la maladie d'Alzheimer et les autres TNC](#)

ANNEXE V – FACTEURS CONFONDANTS POUVANT AGGRAVER L'ÉTAT DE SANTÉ DE LA PERSONNE

FACTEURS CONFONDANTS À CONSIDÉRER

Les situations ou les conditions médicales suivantes peuvent être à l'origine du TNC repéré ou représenter une source d'aggravation :

- un effet indésirable d'un médicament ou d'une combinaison de plusieurs médicaments, un nouveau médicament, une interaction médicamenteuse ou une cascade d'effets indésirables de plusieurs médicaments;
- un problème de santé mentale;
- un problème de santé physique (trouble métabolique ou carenciel, désordre systémique¹, apnée du sommeil, délirium);
- un abus de certaines substances (drogue ou alcool).

1. Troubles pouvant toucher plusieurs systèmes du corps humain. Certaines maladies telles que l'insuffisance cardiaque ou respiratoire ou certaines infections systémiques ou infections transmissibles sexuellement (ITSS) peuvent affecter les fonctions cognitives.

Tiré de l'outil d'aide à la décision - fiche [Processus menant au diagnostic sur la maladie d'Alzheimer et les autres TNC](#)

ANNEXE VI – LISTE DES SYMPTÔMES COMPORTEMENTAUX ET PSYCHOLOGIQUES DE LA DÉMENCE (SCPD) LES PLUS FRÉQUEMMENT OBSERVÉS CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES DE TNC MAJEURS

SCPD LES PLUS PRÉCOCES AU COURS DE LA MA	CLASSIFICATION DES SCPD
<p>Apathie/indifférence* perte ou baisse de motivation touchant le comportement, les pensées et les émotions</p> <p>Dépression* tristesse, pleurs, désespoir, sentiment d'impuissance, faible estime de soi, culpabilité</p> <p>Anxiété* sentiment d'un danger imminent et indéterminé. État interne caractérisé par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • des pensées (appréhension, inquiétudes diverses); • des émotions (anxiété, peur); • des sensations physiques (tension musculaire, essoufflement, sudation, malaises gastro-intestinaux, céphalées); • des comportements (évitement, demandes répétitives, dépendance excessive, agitation). <p>Irritabilité* instabilité de l'humeur, faible seuil de tolérance</p> <p>Agressivité*/agitation* agitation verbale (crier, hurler, parler constamment) et physique (lancer des objets, cracher, pincer, griffer) avec ou sans agressivité</p>	<p>Troubles affectifs et émotionnels</p> <ul style="list-style-type: none"> • dépression • anxiété • apathie • irritabilité • labilité émotionnelle • exaltation de l'humeur (euphorie*) <p>Troubles comportementaux</p> <ul style="list-style-type: none"> • errance • vocalisations répétitives • mouvements répétitifs ou stéréotypés* • désinhibition agressive* • désinhibition sexuelle • glotonnerie • comportements d'utilisation • comportements d'imitation <p>Troubles psychotiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • hallucinations* • idées délirantes* • troubles de l'identification <p>Troubles neurovégétatifs</p> <ul style="list-style-type: none"> • sommeil (errance nocturne, syndrome crépusculaire, inversion cycle réveil-sommeil)* • conduites alimentaires inappropriées et oralité

* 12 troubles de comportement repérés à l'aide de la version courte de l'inventaire neuropsychiatrique (NPI-R).

Tiré de l'outil d'aide à la décision - fiche [Repérage sur la maladie d'Alzheimer et les autres TNC](#).

Consulter au besoin la publication sur l'[approche pharmacologique visant le traitement des SCPD](#) du MSSS.

ANNEXE VII – PASSAGE D'UN IACHE À UN AUTRE

ÉLÉMENTS À CONSIDÉRER AVANT LE PASSAGE D'UN IACHE À UN AUTRE

- Problèmes d'adhésion au traitement
- Nouvelles comorbidités médicales (par exemple dépression ou délirium)
- Interactions médicamenteuses avec des médicaments coprescrits, en vente libre et des produits de santé naturels
- Les tentatives d'ajustement posologique doivent avoir été adéquatement réalisées

ORCHESTRATION DU PASSAGE D'UN IACHE À UN AUTRE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER LÉGÈRE À SÉVÈRE

Intolérance au premier IACHÉ	Absence de bénéfice clinique avec le premier IACHÉ dans les 6 mois suivant le début de traitement
<ul style="list-style-type: none">• Arrêter le premier IACHÉ• Attendre la résolution complète des effets indésirables, soit de 5 à 7 jours.• Commencer la prise du deuxième IACHÉ à la dose initiale usuelle et procéder à la titration posologique selon le schéma recommandé.	<ul style="list-style-type: none">• Le passage peut s'effectuer du jour au lendemain.• Donner la dernière dose du premier IACHÉ.• Le lendemain, commencer le deuxième IACHÉ à la dose initiale recommandée et procéder à la titration posologique au moins jusqu'à la dose minimale efficace (la titration peut être effectuée plus rapidement que selon le schéma recommandé).

Le tableau s'appuie sur l'article suivant : Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. Int Psychogeriatr 2011;23(3):372-8.

Tiré du [Guide d'usage optimal sur le traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer et de la démence mixte](#)

ANNEXE VIII – INFORMATION GÉNÉRALE SUR LES DEMANDES DE REMBOURSEMENT DE LA MÉDICATION

REMBOURSEMENT DE LA CLASSE DES IACHE				
Nom des médicaments	DONÉPÉZIL	GALANTAMINE	RIVASTIGMINE TRANSDERMIQUE	RIVASTIGMINE ORALE
Critères pour une demande initiale à la RAMQ	<ul style="list-style-type: none"> • Monothérapie chez les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer au stade léger ou modéré • La personne doit rencontrer les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - 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'IACHÉ fait suite à un traitement avec la mémantine, l'usage concomitant de ces deux médicaments est autorisé pour une période d'un mois 			
Critères pour les demandes subséquentes à la RAMQ	<ul style="list-style-type: none"> • Le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique confirmé par chacun des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> - 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 (y compris 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. 			

REMBOURSEMENT DE LA CLASSE DES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS NMDA	
Nom des médicaments	MÉMANTINE
Critères pour une demande initiale à la RAMQ	<ul style="list-style-type: none"> • En monothérapie chez les personnes qui souffrent de la maladie d'Alzheimer de stade modéré ou grave 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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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 IACHÉ, l'usage concomitant de ces deux médicaments est autorisé pour une période d'un mois.
Critères pour les demandes subséquentes à la RAMQ	<ul style="list-style-type: none"> • 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.

ANNEXE IX – INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Lors de tout ajout ou de toute modification au profil pharmacologique, le potentiel d'interaction médicamenteuse doit être évalué.

CLASSE DES IACHE				
Nom des médicaments	DONÉPÉZIL	GALANTAMINE	RIVASTIGMINE TRANSDERMIQUE	RIVASTIGMINE ORALE
Métabolisme	Substrat d'isoenzymes 2D6 et 3A4 du cytochrome P450	Substrat d'isoenzymes 2D6 et 3A4 du cytochrome P450	Non hépatique (hydrolyse)	
Interactions médicamenteuses (liste non exhaustive)	<ul style="list-style-type: none"> Vigilance lors de l'administration d'inducteurs (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, rifampine) ou d'inhibiteurs puissants (kétoconazole, quinidine, paroxétine, bupropion, clarithromycine) des CYP 2D6 et 3A4 (donépézil et galantamine) Anticholinergiques (antagonisme d'action), par exemple: antidépresseurs tricycliques, antidépresseurs ISRS (paroxétine), antihistaminiques de première génération, antimuscariniques (traitement de la vessie hyperactive), anti-arythmique (disopyramide), antispasmodiques gastro-intestinaux, relaxants musculaires, analgésiques narcotiques (mépéridine), antiémétiques (dimenhydrinate, prochlorperazine), antipsychotiques (olanzapine, clozapine, quetiapine, chlorpromazine, methotrimeprazine, loxapine), médicaments à effet atropinique (atropine, scopolamine, etc.), certains antiparkinsoniens (procyclidine, benzotropine, trihexyphenidyl, amantadine), certains antiépileptiques (carbamazépine et oxcarbazépine), cannabis et cannabinoïdes Benzodiazépines (aggravent les troubles cognitifs) et sédatifs non benzodiazépines (zopiclone, zolpidem) Agonistes cholinergiques (effet synergique cholinergique), par exemple : bétanéchol, pyridostigmine Médicaments bradycardisants (effet additif sur la fréquence cardiaque), par exemple : bêtabloquants, diltiazem, vérapamil, digoxine, amiodarone, carbamazépine, ivabradine, clonidine AINS (augmentation du risque d'ulcère) Antipsychotiques (augmentation du risque d'effets extrapyramidaux) Médicaments en vente libre, par exemple : antihistaminiques, dimenhydrinate, lopéramide, sirops contenant de la codéine, AINS 			

CLASSE DES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS NMDA	
Nom du médicament	MÉMANTINE
Métabolisme	Non hépatique (rénal)
Interactions médicamenteuses (liste non exhaustive)	<ul style="list-style-type: none"> Médicaments qui alcalinisent les urines (diminution de l'élimination rénale de la mémantine), par exemple: bicarbonate de sodium, citrate de potassium, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acetazolamide, methazolamide) Antagonistes des récepteurs NMDA (augmentation possible des effets indésirables), par exemple: amantadine, kétamine, dextrométhorphan Médicaments en vente libre, par exemple: sirops contenant du dextrométhorphan Triméthoprim¹

1. Le mécanisme d'action du triméthoprim n'est pas clair.

Tiré du [Guide d'usage optimal sur le traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer et de la démence mixte](#)

ANNEXE X – INFORMATION COMPLÉMENTAIRE SUR LES IACHE ET LA MÉMANTINE

	DONÉPÉZIL	GALANTAMINE	RIVASTIGMINE TRANSDERMIQUE	RIVASTIGMINE ORALE	MÉMANTINE
Mécanisme d'action	Inhibiteur réversible de l'AchE	Inhibiteur réversible de l'AchE et modulateur allostérique des récepteurs nicotiniques	Inhibiteur pseudo-irréversible de l'AchE et de la BuChE		Antagoniste non compétitif, d'affinité faible à modérée, des récepteurs NMDA
Demie-vie d'élimination	70 heures	7 à 8 heures	1 à 2 heures		60 à 80 heures
Particularités liées à l'administration	Prendre le matin. Prendre avec de la nourriture. Si dysphagie ou manque de collaboration du patient, le donépézil à dissolution rapide pourrait être utile.	Prendre le matin. Prendre avec de la nourriture.	Appliquer le timbre sur : dos, poitrine ou partie supérieure des bras. Changer l'endroit d'application tous les jours et ne pas réutiliser le même site d'application avant 14 jours. En cas d'intolérance à la colle, envisager l'administration d'une vaporisation de fluticasone sous le timbre.	Prendre le matin et le soir. Prendre avec de la nourriture. Une solution orale est disponible.	Prendre avec de la nourriture. Peut être administrée DIE ou BID. Si BID : prendre le matin et au souper (ou le matin et au coucher si somnolence).

Sigles et acronymes : AchE : acétylcholinestérase; BuChE : butyrylcholinestérase; NMDA : N-méthyl D-aspartate

Tiré du [Guide d'usage optimal sur le traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer et de la démence mixte](#)