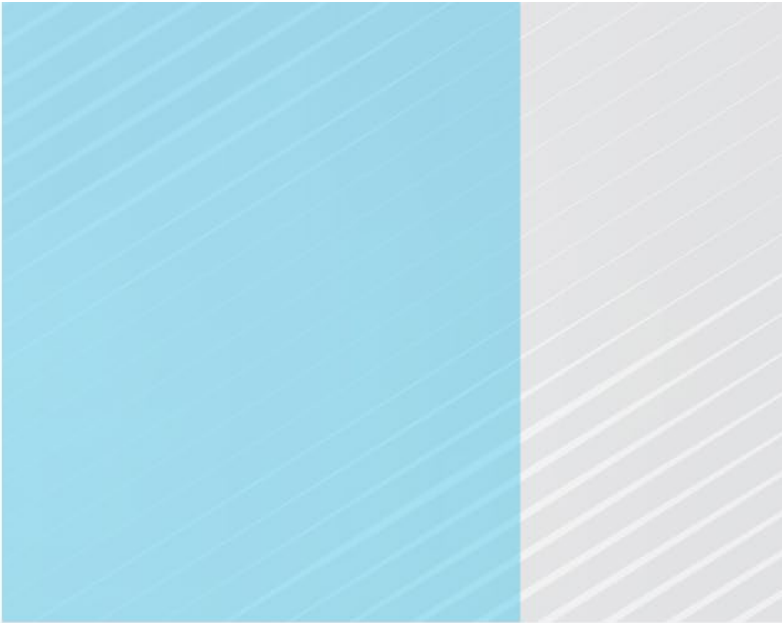


Ajustement des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine

Rapport en soutien au protocole médical national et au modèle
d'ordonnance individuelle d'ajustement

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)
Direction du médicament



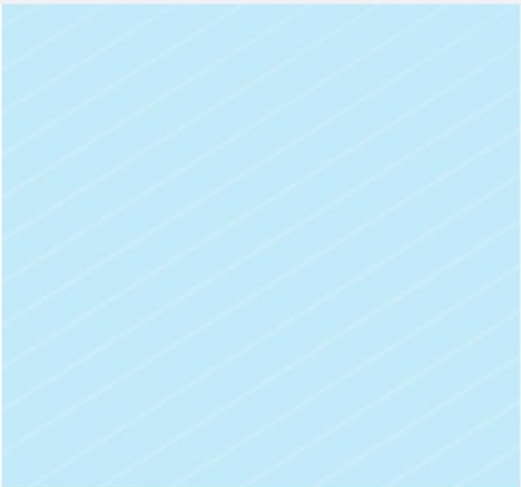
Ajustement des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine

Rapport en soutien au protocole médical national et au modèle
d'ordonnance individuelle d'ajustement

Rédigé par
Benoît Laffont

Coordination scientifique
Mélanie Tardif

Sous la direction de
Sylvie Bouchard



Le protocole médical national et le modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement ont été présentés au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament, des protocoles médicaux nationaux et ordonnances (UOM-PMNO) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à sa réunion du 5 décembre 2019.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteur principal

Benoit Laffont, Ph. D.

Collaboratrice interne

Geneviève Robitaille, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Ginette Petit

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-85979-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

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). Protocole médical national et modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine. Rapport rédigé par Benoit Laffont. Québec, Qc : INESSS; 2020. 40 p.

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

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^r Christian Bocti, neurologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D^r Claude Patry, omnipraticien, Clinique médicale Loretteville

D^r Fadi Massoud, gériatre, Hôpital Charles LeMoine

D^r Michel Cauchon, médecin de famille, GMF-U Maizerets

M^{me} Isabelle Levasseur, infirmière praticienne spécialisée, CISSS de Laval

M^{me} Julie Brunet, infirmière clinicienne, CISSS de Laval

M^{me} Louise Papillon-Ferland, pharmacienne d'établissement en gériatrie, Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal)

M. Fabien Ferguson, conseiller en soins infirmiers, Direction des soins infirmiers, CIUSSS de la Capitale-Nationale (Québec)

M. Simon Dumont-Laviolette, pharmacien communautaire, pharmacie Jean Coutu Terrebonne/Lachenaie

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^{re} Céline Chayer, neurologue, Clinique de la mémoire – CIUSSS de l'Est-de-l'Île de Montréal

M^{me} Karine Charette, infirmière clinicienne, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre du Québec

M^{me} Mélanie Giroux, pharmacienne d'établissement, Groupe Champlain

Comité d'excellence clinique UOM-PMNO

D^r Pierre Ernst, pneumologue, Hôpital général juif de Montréal, professeur titulaire, Université McGill (président)

M^{me} Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale (vice-présidente)

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, Direction de santé publique du CISSS de Lanaudière

M. Benoît Cossette, professeur, Université de Sherbrooke

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r Mathieu Forster, médecin de famille, CISSS de la Côte-Nord

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

M^{me} Karina Gauthier, B. Pharm, M. Sc., pharmacienne, CISSS de Laval

M^{me} Nancy Lavoie, infirmière praticienne spécialisée en première ligne (IPSPL), CIUSSS du Nord-de-l'Île de Montréal

M. Simon Lessard, Pharm. D., MBA, CRE, CTE, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

M^{me} Marie-Josée Gibeault, membre citoyen

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier la personne suivante qui a contribué à la réalisation du canevas du modèle d'ordonnance en fournissant de l'information et des conseils clés :

Mélanie Charron, B. Sc. inf., INESSS

Futurs utilisateurs

L'institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué en formulant des commentaires sur la convivialité et la clarté du protocole médical national et du modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine, à titre de futurs utilisateurs :

D^r Sylvain Gamelin, médecin de famille

M^{me} Carole Jacques, infirmière clinicienne

M^{me} Rosalie Gravel, infirmière clinicienne, M. Sc. inf., Groupe de médecine familiale (GMF) des Grandes-Fourches, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

M^{me} Andrée-Anne Rhéaume, infirmière clinicienne, Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale (Québec)

M^{me} Juliette Nyinawinkindi, infirmière clinicienne

M^{me} Lucie Raymond, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

M^{me} Marie-Claude Vanier, B. Pharm., M. Sc., professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, et pharmacienne, CISSS de Laval, GMF-U Laval (Cité-de-la-Santé)

M^{me} Marie Gosselin, pharmacienne, Clinique médicale Saint-Louis (Québec)

Déclaration de conflits d'intérêts

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

D^r Christian Bocti : coauteur des lignes directrices publiées en 2006-2012 par la Conférence consensuelle canadienne sur le diagnostic et le traitement de la démence (CCCDTD), qui incluent des recommandations en lien avec les examens paracliniques recommandés pour les patients atteints de TNC. Investissement dans Imeka, compagnie de recherche en imagerie cérébrale.

D^r Claude Patry : honoraires de conférencier pour les compagnies Pfizer, Novartis et Janssen. Participation à des essais cliniques pour les compagnies Pfizer, Novartis et Lundbeck.

D^r Fadi Massoud : membre d'un comité-conseil et honoraires de conférencier pour la compagnie Novartis (jusqu'en 2014). Honoraires de conférencier pour la compagnie Astellas (depuis 2018). Coauteur de l'étude « Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S. Switching. *Cholinesterase inhibitors in older adults with dementia*. Int Psychogeriatr. 2011 Apr;23(3):372-8 »

dans laquelle des recommandations sont formulées sur les approches cliniques à adopter pour le passage d'un IAChE à un autre.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs des documents produits; les conclusions et les recommandations qu'ils contiennent ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de leur élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	III
SIGLES ET ACRONYMES	V
GLOSSAIRE	VI
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	4
1.1. Questions d'évaluation	4
1.2. Recherche et méthode de synthèse de l'information clinique et des recommandations cliniques tirées de la littérature scientifique	5
1.3. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels	8
1.4. Méthode délibérative et processus de formulation des recommandations	10
1.5. Outils complémentaires	11
1.6. Validation par les pairs.....	11
1.7. Mise à jour du protocole médical national	11
2. DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS.....	12
3. RÉSULTATS	13
3.1. Protocole médical national	13
3.2. Ordonnance individuelle d'ajustement	30
DISCUSSION.....	35
CONCLUSION	37
RÉFÉRENCES	38

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Critères d'inclusion et critères d'exclusion des documents.....	7
---	---

RÉSUMÉ

Introduction

Avec le vieillissement de la population, la prévalence des troubles neurocognitifs (TNC) majeurs s'accroîtra au cours des prochaines années, engendrant une augmentation de l'usage des traitements pharmacologiques et des coûts associés. Si, à l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement pharmacologique curatif contre ces maladies, il est toutefois possible de retarder ou de ralentir la détérioration des fonctions cognitives chez certains patients à l'aide d'un des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE) ou de la mémantine. Toutefois, l'usage de ces médicaments pour le traitement des TNC majeurs requiert certaines précautions compte tenu de la modestie de leur efficacité et de leur profil d'innocuité non négligeable, ce qui impose une prise en charge globale par une équipe interprofessionnelle, et ce, en collaboration avec la personne atteinte de TNC majeur et son proche aidant. Certaines activités de cette prise en charge sont facilitées par le biais d'une ordonnance, collective ou individuelle, qui peut être appliquée par des professionnels habilités qui disposent des compétences nécessaires pour l'exécuter.

À la suite d'un exercice de priorisation et dans le contexte où le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'héberger et de mettre à jour les protocoles médicaux nationaux et les modèles d'ordonnance en vigueur ainsi que d'en réaliser d'autres *de novo*, la Direction nationale des soins et services infirmiers (DNSSI) du MSSS a donné à l'INESSS le mandat d'élaborer un protocole médical national (PMN) et un modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement (OIA) concernant les IAChE et la mémantine.

Méthodologie

Étant donné que l'INESSS avait réalisé, en 2014-2015, des travaux sur l'usage optimal des IAChE et de la mémantine, ainsi que sur le repérage et processus menant au diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) et d'autres TNC majeurs, il a été convenu de mettre à jour la revue systématique des guides de pratique clinique (GPC), consensus d'experts, conférences consensuelles, lignes directrices et tout autre document qui aurait formulé des recommandations cliniques, et ce, dans le respect des normes de l'INESSS. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés entre janvier 2014 et avril 2019. Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée pour repérer des documents publiés jusqu'en octobre 2019 en consultant les sites Web des agences réglementaires nord-américaines, des agences d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou ordres professionnels en lien avec le thème des travaux. Les OIA disponibles dans le réseau ainsi que des ouvrages de références cliniques ont aussi été consultés. Les bibliographies des publications retenues ont été examinées pour répertorier d'autres documents pertinents. L'analyse de l'information scientifique retenue a été faite dans une perspective de contextualisation de la pratique, en se basant notamment sur des

éléments de contexte législatif, réglementaire et organisationnel propres au Québec, puis sur le savoir expérientiel des différentes parties prenantes consultées.

Résultats

La recherche d'information a permis de répertorier 1 867 documents, desquels un GPC a été retenu. Ce GPC, publié au Royaume-Uni par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), comporte des recommandations sur le traitement pharmacologique des personnes atteintes de divers TNC majeurs.

Parmi les changements apportés par rapport aux travaux du GUO de l'INESSS, signalons la possibilité d'ajuster le traitement pharmacologique des personnes atteintes de démence à corps de Lewy, en plus de celui des personnes atteintes de MA et de démence mixte. Les présents travaux ont aussi permis de préciser les modalités d'ajustement de la médication chez des populations particulières telles que les personnes hypersensibles aux effets indésirables, intolérantes au médicament initialement prescrit ou encore atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique, puis de définir les situations qui méritent une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire. Ces modalités se transposent dans le modèle d'OIA comme étant des situations qui requièrent que le professionnel habilité consulte le prescripteur autorisé qui a rédigé l'ordonnance ou qu'il dirige la personne vers une consultation en urgence.

Conclusion

La réalisation du PMN sur l'ajustement des IAChE et de la mémantine assortie du modèle d'OIA s'inscrit dans le cadre du plan d'action du MSSS qui vise à améliorer les services et la prise en charge des personnes atteintes de TNC majeurs, plus particulièrement au cours de la mise en application de la seconde phase de l'initiative ministérielle qui a pour objectif de diffuser, d'adopter et d'appliquer les meilleures pratiques cliniques et organisationnelles sur l'ensemble du territoire québécois. Les présents travaux sont ainsi fondés sur de l'information clinique et des recommandations de pratiques cliniques tirées de la littérature, lesquelles ont été bonifiées par le savoir expérientiel de différents experts et cliniciens ainsi que par des savoirs contextuels. Au terme d'une intégration des savoirs provenant de ces différentes sources, les travaux ont permis l'élaboration d'outils cliniques qui permettront une amélioration du suivi conjoint et, ultimement, de l'expérience de soins de la personne qui reçoit un traitement pharmacologique à la suite d'un diagnostic de TNC majeur. Une évaluation de la pertinence de mettre à jour le PMN sera effectuée au moins tous les quatre ans pour permettre une révision du protocole avant cinq ans.

SUMMARY

Adjusting acetylcholinesterase inhibitors and memantine

Introduction

As the population ages, the prevalence of major neurocognitive disorders (NCDs) will increase in the coming years, which will result in the increased use of pharmacological treatments and associated costs. While there is currently no curative pharmacological treatment for these disorders, it is possible to delay or slow the deterioration of cognitive functions in some patients with an acetylcholinesterase inhibitor (AChEI) or memantine. However, certain precautions have to be taken when using these drugs to treat major NCDs, given their modest efficacy and significant safety profile, which requires global management by an interprofessional team in collaboration with the patient and his or her caregiver. Certain activities in this management are facilitated with a collective or individual prescription, which can be used by an authorized health professional who has the necessary skills to execute it.

Following a prioritization exercise, and in the context of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) having asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to host and update the current national medical protocols and prescription templates and to create others de novo, the Direction nationale des soins et services infirmiers (DNSSI) of the MSSS asked INESSS to develop a Quebec's national medical protocol (NMP) and an individual adjustment prescription (IAP) template for AChEIs and memantine.

Methodology

Given that INESSS had done work in 2014-2015 on the optimal use of AChEIs and memantine and on the identification and process leading to a diagnosis of Alzheimer's disease (AD) and other major NCDs, it was agreed that INESSS would update the systematic review of clinical practice guidelines (CPGs), expert consensus, consensus conference reports, guidance documents and any other items containing clinical recommendations, in accordance with INESSS's standards. The literature search was limited to items published between January 2014 and April 2019. In addition, a manual literature search was conducted for items published up to October 2019 by consulting the websites of health technology assessment agencies and North America regulatory agencies, and those of government agencies and professional associations or bodies pertaining to the topic of interest. The IAPs available in the system and clinical reference works were consulted as well. The references of the selected publications were examined for other relevant items. The scientific data were analyzed from the perspective of contextualizing the practice, using mainly legislative, regulatory and organizational contextual elements specific to Quebec and experiential knowledge from the different stakeholders consulted.

Results

The data search yielded 1,867 items, from which one CPG was selected. This CPG, published in the United Kingdom by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), contains recommendations concerning the pharmacological treatment of patients with various major NCDs.

The changes made to INESSS's optimal use guide (OUG) include the option of adjusting the pharmacological treatment in patients with Lewy body dementia, in addition to that in patients with AD or mixed dementia. This report provides details for adjusting medication in specific populations, such as patients who are hypersensitive to adverse effects, who are intolerant to the initially prescribed drug, or who have kidney or liver deficiency, and indicates the situations that merit special attention, a reassessment or further investigation. These details appear in the IAP template as situations that require the authorized health professional to consult the authorized prescriber who wrote the prescription or to refer the patient for an emergency consultation.

Conclusion

The creation of the Quebec's NMP on adjusting AChEIs and memantine together with the IAP template is part of the MSSS's action plan to improve the services for and the management of patients with major NCDs, particularly during the rollout of the second phase of the ministerial initiative, whose objective is the dissemination, adoption and application of best clinical and organizational practices throughout Quebec. This report is thus based on clinical data and clinical practice recommendations from the literature, which have been enhanced with the experiential knowledge from various experts and clinicians and with contextual knowledge. By integrating the knowledge from these different sources, this report has led to the development of clinical tools that will improve the joint follow-up and, ultimately, the care experience of patients treated pharmacologically following a diagnosis of major NCD. The relevance of updating the Quebec's NMP will be assessed at least every 4 years to permit a review of the protocol within 5 years.

SIGLES ET ACRONYMES

AGREE II	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (2010)</i>
AVD	Activité de la vie domestique
AIVQ	Activité instrumentale complexe de la vie quotidienne
AVQ	Activité de la vie quotidienne
CC	Comité consultatif
CEC	Comité d'excellence clinique
CI	Contre-indication
CMQ	Collège des médecins du Québec
DNSSI	Direction nationale des soins et services infirmiers
eCPS	<i>electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>
EBM reviews	<i>Evidence-based Medicine Reviews</i>
ECG	Électrocardiogramme
ETS	Évaluation des technologies de la santé
FDA	Food and Drug Administration
GMF	Groupe de médecine de famille
GPC	Guide de pratique clinique
GUO	Guide d'usage optimal
IAChE	Inhibiteur de l'acétylcholinestérase
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPS	Infirmière praticienne spécialisée
MA	Maladie d'Alzheimer
MMSE	<i>Mini-mental state examination</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMDA	Acide N-méthyl-D-aspartique
OIA	Ordonnance individuelle d'ajustement
PMN	Protocole médical national
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
R-AMSTAR	<i>Revised assessment of multiple systematic reviews</i>
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RS	Revue systématique
SCPD	Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence
TNC	Troubles neurocognitifs
UOM-PMNO	Usage optimal des médicaments et des protocoles médicaux nationaux et ordonnances

GLOSSAIRE

Activités de la vie quotidienne (AVQ)

Ensemble de gestes accomplis chaque jour par une personne dans le but de prendre soin d'elle-même ou de participer à la vie sociale. Activités associées aux soins personnels : faire sa toilette, s'habiller, s'alimenter, se rendre aux toilettes, se déplacer, etc.

Activités de la vie domestique (AVD)

Aussi appelées activités instrumentales complexes de la vie quotidienne (AIVQ). Ensemble des tâches accomplies chaque jour par une personne et qui concernent sa vie à l'intérieur et autour de son foyer. Activités associées à l'utilisation du téléphone, la préparation des repas, la prise de médicaments, la gestion des finances, au ménage, à l'utilisation des transports, etc.

Troubles neurocognitifs (TNC)

Troubles dans lesquels le déficit cognitif n'a pas été présent dès la naissance ou dans la petite enfance, et qui constituent donc un déclin par rapport à un niveau de fonctionnement antérieurement atteint. Selon le *DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* [American Psychiatric Association (APA), 2015], un patient souffrant d'un :

- **TNC majeur** présente un **déclin cognitif significatif** par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs : attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémorisation, langage, activités perceptivomotrices ou cognition sociale. Les déficits cognitifs repérés **interfèrent avec l'autonomie** dans les actes du quotidien, c.-à-d. tout au moins une aide nécessaire dans les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne (activités de la vie domestique, AVD) comme payer ses factures ou gérer la prise de ses médicaments.
- **TNC léger** présente un **déclin cognitif modeste** par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs : attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémorisation, langage, activités perceptivomotrices ou cognition sociale. Les déficits cognitifs repérés **n'interfèrent pas avec les capacités d'autonomie** dans les actes du quotidien, c.-à-d. que les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne ou activités de la vie domestique comme payer ses factures ou gérer la prise de ses médicaments sont préservées, mais un plus grand effort, des stratégies compensatoires ou un aménagement peuvent être nécessaires.

INTRODUCTION

Problématique

Les troubles neurocognitifs (TNC) représentent un défi de taille pour les personnes atteintes, leurs proches et la société en général. Selon les données les plus récentes disponibles, 747 000 personnes sont affectées par les TNC au Canada, dont près de 140 000 au Québec [Société Alzheimer de Québec, 2019]. Avec le vieillissement de la population, la prévalence de ces maladies s'accroîtra au cours des prochaines années, engendrant une augmentation de l'usage des traitements pharmacologiques et des coûts associés qui se chiffrent à 33 milliards de dollars par année et pourraient atteindre 293 milliards de dollars annuellement en 2040 selon les estimations [Société Alzheimer de Québec, 2019]. Malheureusement, à l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement pharmacologique curatif contre ces maladies. Il est néanmoins possible de retarder ou de ralentir la détérioration des fonctions cognitives chez certains patients à l'aide d'un des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE) (donépézil, galantamine, rivastigmine) et/ou de l'antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique – mémantine). Toutefois, l'usage de ces médicaments pour le traitement des TNC requiert certaines précautions compte tenu de leur efficacité modeste et de leur profil d'innocuité non négligeable. Ces médicaments exposent en effet les patients à des effets indésirables qui sont surtout de nature gastro-intestinale pour les IAChE, et qui sont principalement liés au système nerveux central pour la mémantine [INESSS, 2015a]. Ainsi, lorsque la décision de recourir à un traitement pharmacologique est prise, le choix de la pharmacothérapie initiale devrait reposer sur le profil des effets indésirables, la facilité d'administration et sur des facteurs propres à chacun des patients [INESSS, 2015b].

Contexte de l'amorce des travaux

Dans le but de relever le défi représenté par la prévalence croissante des TNC majeurs et ainsi de rehausser l'accessibilité des services de première ligne, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a entrepris ces dernières années deux phases de travaux. En 2007, le Ministère a confié à un comité d'experts un mandat portant sur l'élaboration d'un plan d'action, qui a été publié en 2009 [Bergman *et al.*, 2009], afin d'améliorer les services et de répondre aux besoins des personnes atteintes de TNC majeurs. Ce rapport propose sept actions prioritaires et vingt-quatre recommandations associées que le MSSS a reçues favorablement : il a entrepris 19 projets inspirés par les meilleures pratiques et les avis d'experts québécois dans 14 régions du Québec. En parallèle, le Ministère s'est aussi assuré de la rédaction de documents de référence et du développement d'outils tels que le guide d'usage optimal (GUO) pour le traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer (MA) et de la démence mixte et la réalisation d'outils de soutien à la pratique clinique destinés au repérage et au diagnostic de la MA et des autres TNC, qui ont été publiés par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) en 2015 [INESSS, 2015a; INESSS, 2015c]. La seconde phase de l'initiative ministérielle a pour objectif la diffusion, l'adoption et l'application des

meilleures pratiques cliniques et organisationnelles sur l'ensemble du territoire québécois.

Depuis 2014, le MSSS a confié à l'INESSS le mandat d'héberger et de mettre à jour les protocoles médicaux nationaux et les modèles d'ordonnance en vigueur, et la réalisation d'autres *de novo* découlant d'un exercice de priorisation par le comité directeur de la Direction nationale des soins et services infirmiers (DNSSI) du MSSS. Pour harmoniser et baliser les ordonnances appliquées par des professionnels de la santé autorisés, le Collège des médecins du Québec (CMQ) publiait son *Guide sur les ordonnances collectives* en 2017 à la suite de la modification du *Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin*. Ce règlement prévoit notamment l'obligation de se référer intégralement aux protocoles médicaux publiés par l'INESSS lorsque l'ordonnance rédigée au sein d'un établissement porte sur une condition clinique visée par un tel protocole [CMQ, 2017].

À la suite d'un exercice de priorisation et dans le contexte de mise en application de la seconde phase de l'initiative ministérielle, la DNSSI du MSSS a donné à l'INESSS le mandat d'élaborer un protocole médical national (PMN) et un modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement (OIA) des IAChE et de la mémantine. Le mandat accordé à l'INESSS sur la réalisation du PMN et du modèle d'OIA précités complètera le GUO des IAChE et de la mémantine dans un contexte de TNC majeurs au Québec, qui a été publié par l'INESSS en 2015. Ces travaux ont été réalisés en parallèle avec ceux visant l'élaboration d'un protocole médical national et d'un modèle d'ordonnance collective destinés à initier un bilan sanguin à la suite du repérage de symptômes et signes suggestifs d'un TNC majeur, qui ont aussi été priorisés par le comité directeur.

Objectifs

Ces travaux avaient pour objectif général d'outiller et de soutenir les professionnels de la santé de première ligne dans le but de faciliter l'ajustement du traitement pharmacologique des personnes atteintes de TNC majeurs en favorisant le travail interprofessionnel, de permettre au médecin de se concentrer sur les activités qu'il est le seul à pouvoir exercer, puis de favoriser une pratique harmonisée à l'échelle provinciale indépendamment des milieux de soins.

Les objectifs particuliers visaient à :

- apprécier les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité en lien avec le GUO 2015 et le modèle d'ordonnance à réaliser;
- actualiser l'information et les recommandations relatives à l'ajustement des IAChE et de la mémantine pour refléter les plus récentes recommandations formulées par des sociétés savantes et agences d'évaluation en se basant sur des données scientifiques probantes;
- faciliter l'établissement d'un suivi conjoint médecin, infirmière et pharmacien, selon la disponibilité des ressources, notamment pour apprécier la réponse (ou l'absence de réponse) au traitement et l'apparition d'effets indésirables à la suite de la prise des médicaments.

Livrables

- Protocole médical national
- Modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement
- Rapport en soutien

Aspects exclus

- Aspects liés à l'implantation et au déploiement du PMN et du modèle d'OIA
- Aspects économique, organisationnel, social et éthique

1. MÉTHODOLOGIE

La méthodologie proposée pour réaliser le protocole médical national et l'ordonnance individuelle d'ajustement respecte les normes de qualité de l'INESSS. Les questions d'évaluation ont été déterminées selon les aspects à documenter dans le protocole et l'ordonnance. Pour chacune d'elles, une mise à jour de la littérature scientifique parue depuis la réalisation, par l'INESSS, du GUO sur les IAChE et la mémantine a été réalisée. L'analyse de l'information a été faite dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant notamment sur des éléments de contexte législatif, réglementaire et organisationnel propres au Québec, puis sur le savoir expérientiel des différentes parties prenantes consultées.

1.1. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été formulées, de manière générale, en tenant compte des éléments du modèle PIPOH [population à qui s'adresse l'intervention, interventions d'intérêt, professionnels à qui s'adressent les travaux, paramètres d'intérêt (*outcomes*) et le milieu et le contexte clinique de l'intervention (*health care setting*)] [ADAPTE Collaboration, 2009].

Protocole médical national

Les recommandations des guides de pratique clinique (GPC) au regard de l'usage et de l'ajustement des IAChE et de la mémantine dans le traitement spécifique des troubles neurocognitifs majeurs ont-elles évolué depuis 2014? Plus particulièrement, est-ce que de nouvelles recommandations ou de l'information clinique ont été publiées depuis concernant :

1. Les généralités sur la prise en charge initiale
 - a. Les étapes préalables à la prescription d'un IAChE ou de la mémantine que le prescripteur autorisé doit avoir suivies
 - b. Les particularités et les renseignements à connaître concernant la prescription d'un IAChE ou de la mémantine selon les caractéristiques de la personne – indications, contre-indications (CI), effets indésirables et interactions médicamenteuses les plus significatives
 - c. Les indications pour lesquelles des bénéfices cliniques ont été démontrés quant à l'ajout de la mémantine à un IAChE comparativement à un IAChE en monothérapie
 - d. Le traitement pharmacologique de personnes atteintes de démence à corps de Lewy
2. Les éléments à considérer lors de l'appréciation de la condition de santé au moment du suivi pour l'ajustement de la médication

3. Les analyses de laboratoire recommandées concernant l'ajustement des IAcH et de la mémantine, leur fréquence et les situations cliniques qui les justifient
4. L'information générale sur les médicaments et les modalités d'ajustement posologique
5. L'information à transmettre à la personne
6. Les situations qui exigent une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire

Ordonnance individuelle d'ajustement

7. Quelles sont les situations qui constituent des contre-indications à l'application de l'ordonnance individuelle d'ajustement?
8. Quelles sont les cibles thérapeutiques que doit considérer le professionnel habilité lors de l'ajustement?
9. Est-ce qu'un prescripteur autorisé pourrait, dans le cadre d'une ordonnance individuelle d'ajustement destinée à un professionnel habilité, prévoir des options de remplacement pour ajouter ou remplacer un traitement dans le cas où la cible ne serait pas atteinte, d'un problème d'adhésion au traitement, de la présence d'effets indésirables intolérables ou de l'apparition d'une contre-indication en cours de traitement? Le cas échéant, quels sont les enjeux à considérer?
10. Quelles sont les limites ou situations pour lesquelles le professionnel habilité doit faire appel au prescripteur autorisé qui a rédigé l'ordonnance individuelle d'ajustement et celles qui requièrent de diriger la personne vers une consultation en urgence?

1.2. Recherche et méthode de synthèse de l'information clinique et des recommandations cliniques tirées de la littérature scientifique

1.2.1. Stratégie de recherche d'information

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire), lequel a documenté le processus de recherche de la littérature. Cette stratégie est présentée à l'annexe A du document des annexes complémentaires à ce rapport. Pour diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE, Embase et EBM Reviews. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés entre 2014 et 2019. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Une recherche particulière a également été faite pour répertorier les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques consultés, en utilisant le moteur de recherche Google Scholar. Les bibliographies des publications retenues ont été examinées pour répertorier d'autres documents pertinents. Les experts et cliniciens

membres du comité consultatif (CC) ont aussi été invités à partager toutes les publications jugées pertinentes aux travaux. Pendant la réalisation du protocole et de l'ordonnance, une veille de la littérature a permis de s'assurer de toujours inclure les documents les plus récents.

Une recherche manuelle de la littérature a également été réalisée en consultant les sites Web des agences et des organisations d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou ordres professionnels en lien avec le thème des travaux.

Les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada, ont également été consultés. Les monographies officielles des IAChE et de la mémantine homologuées par Santé Canada ont aussi été examinées par le biais de l'*electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* (e-CPS).

1.2.2. Sélection des documents

La sélection a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à partir des critères d'inclusion et d'exclusion indiqués ci-dessous. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse. Il n'y a pas eu de divergences d'opinions qui auraient nécessité l'avis d'une troisième personne. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion ont été inscrites dans un fichier, avec la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA illustrant le processus de sélection des documents est présenté à l'annexe B du document des annexes complémentaires à ce rapport [Moher *et al.*, 2009]. Les critères de sélection pour chacune des questions sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 Critères d'inclusion et critères d'exclusion des documents

Critères d'inclusion	
POPULATION	Personnes adultes atteintes de TNC majeurs (MA, démence mixte et démence à corps de Lewy)
INTERVENTION	IAChE (donépézil, galantamine, rivastigmine) et/ou antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA (mémantine)
PROFESSIONNELS VISÉS	Médecins, infirmières et pharmaciens
PARAMÈTRES D'INTÉRÊTS (OUTCOMES)	Généralités sur l'amorce d'un traitement avec un IAChE ou la mémantine Modalités d'ajustement (posologie et intervalle) Examens, analyses de laboratoire et leur fréquence Effets indésirables, précautions et interactions médicamenteuses à connaître pour l'ajustement des IAChE et de la mémantine Contre-indications et précautions Éléments de suivi Cibles thérapeutiques Situations qui exigent une investigation supplémentaire ou une réévaluation
MILIEU ET CONTEXTE DE SOINS	Ambulatoire Établissement de santé
TYPE DE PUBLICATION	Revue systématique (RS), GPC, consensus d'experts, conférences consensuelles, lignes directrices ou tout autre document qui présente des recommandations cliniques s'adressant aux professionnels de la santé
ANNÉE DE PUBLICATION	2014 à 2019
Critères d'exclusion	
POPULATION	Personnes atteintes d'un TNC autre que la MA, la démence mixte ou la démence à corps de Lewy
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Document dont la qualité méthodologique est jugée inadéquate d'après la grille d'évaluation AGREE II (ou R-AMSTAR si RS), à moins de l'absence d'autres documents de meilleure qualité

1.2.3. Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été faite de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Les grilles ou outils d'évaluation de la qualité méthodologique qui ont été utilisés sont les suivants :

- Les documents comportant des lignes directrices ont été évalués à l'aide de l'outil d'évaluation de la qualité méthodologique AGREE II (*Appraisal of guidelines for research and evaluation*) [Brouwers *et al.*, 2010].
- Les revues systématiques ont été évaluées à l'aide de l'outil R-AMSTAR (*Revised assessment of multiple systematic reviews*) [Kung *et al.*, 2010].

La qualité méthodologique des revues systématiques, guides de pratique clinique, consensus d'experts, conférences consensuelles, lignes directrices ou de tout autre document présentant des recommandations cliniques a été évaluée seulement si les auteurs avaient élaboré *de novo* des recommandations ou adapté celles d'autres organisations. Par conséquent, aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été réalisée lorsque des auteurs ont adopté, sans modifications, des recommandations

cliniques d'autres organisations. Lorsque seuls des renseignements cliniques (p. ex. symptômes, signes, diagnostic différentiel) tirés de certains GPC ou de tout autre document présentant des recommandations cliniques se sont avérés utiles, la qualité méthodologique de ces publications n'a pas été évaluée.

1.2.4. Extraction

L'extraction des données scientifiques tirées des documents retenus, de l'information et des recommandations cliniques a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents pour en assurer la validité. Les extractions ont été validées par un deuxième professionnel scientifique.

1.2.5. Analyse et synthèse

La nouvelle information concernant les modalités de pratique publiée depuis la réalisation du guide d'usage optimal en 2015 a été résumée sous la forme d'une synthèse descriptive. Lorsque pertinentes, les recommandations extraites des documents retenus, appuyées par le niveau de preuve scientifique et l'argumentaire, ont été placées dans des tableaux pour pouvoir les comparer et en relever les similarités et les différences.

1.3. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels

1.3.1. Repérage de l'information

L'information clinique retenue et les recommandations cliniques élaborées par l'INESSS proviennent de la triangulation des données issues de la littérature scientifique avec le savoir expérientiel d'experts ou de cliniciens québécois ainsi que d'éléments contextuels propres au Québec.

L'information contextuelle est issue des documents suivants :

- Loi et règlement :
 - *Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin*
- Le guide intitulé *Les ordonnances individuelles faites par un médecin : guide d'exercice* [CMQ, 2016]
- Le guide intitulé *Loi 41. Guide d'exercice – Les activités réservées aux pharmaciens* [CMQ et OPQ, 2019]
- L'ordonnance collective intitulée *Initier ou ajuster un inhibiteur de la cholinestérase (ICE) ou la mémantine pour la clientèle atteinte de troubles cognitifs en GMF* [CISSS de Laval, 2014]

- L'ordonnance collective intitulée *Ajuster un inhibiteur de la cholinestérase et/ou antagoniste des récepteurs NMDA, chez la clientèle atteinte de troubles cognitifs* [CIUSSS de la Capitale-Nationale, 2014]
- L'ordonnance collective intitulée *Ajuster le dosage d'un inhibiteur de la cholinestérase ou d'un antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate dans le traitement de la démence* [CISSS de Lanaudière, 2014]

Les savoirs expérientiels ont été obtenus principalement par la consultation de parties prenantes participant aux travaux des comités mis en place par l'INESSS.

Comité consultatif

Un comité consultatif a été mis sur pied pour accompagner l'INESSS dans ses travaux. Ce comité avait pour mandat d'apporter son soutien à l'INESSS pour assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. La composition de ce comité est présentée dans les pages liminaires du présent rapport.

Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament, des protocoles médicaux nationaux et des ordonnances

Le comité d'excellence clinique (CEC) en usage optimal des médicaments et des protocoles médicaux nationaux et ordonnances (UOM-PMNO) a également contribué aux travaux en formulant des commentaires et en soulevant des enjeux cliniques et organisationnels. Ce comité avait pour mandat d'assurer la justesse des recommandations ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des produits de l'INESSS. La composition de ce comité est présentée dans les pages liminaires du présent rapport.

1.3.1.1. Respect de la confidentialité et du code d'éthique

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme pour protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et les collaborateurs qui ont participé aux travaux ont pris connaissance du code d'éthique et se sont engagés à le respecter.

1.3.1.2. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toute personne appelée à collaborer à ce dossier a déclaré les intérêts personnels qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elle a également déclaré les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient la placer dans une situation propice à susciter un conflit de rôles. Ces déclarations ont été faites à l'aide du formulaire uniformisé applicable à l'INESSS. Les déclarations remplies par les collaborateurs du projet ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction du

médicament. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées. Dans le cadre de ce dossier, aucune modalité particulière n'a dû être appliquée. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires de ce rapport, par souci de transparence.

1.3.2. Analyse et synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels

L'information contextuelle concernant les modalités de pratique pertinentes aux présents travaux a été extraite et résumée en fonction des paramètres d'intérêt.

La contribution des parties prenantes a été documentée en utilisant des fiches d'interaction ainsi que des comptes rendus de réunion consignés dans un espace de travail commun. Les fiches contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants abordés et les précisions sur le suivi qui a été effectué. Les consultations de groupes ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les méthodes de consultation et de délibération privilégiées et le processus décisionnel qui a mené aux conclusions ont aussi été documentés.

1.4. Méthode délibérative et processus de formulation des recommandations

Le choix du contenu et l'élaboration du protocole médical national et du modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement ont été faits avec le concours du comité consultatif. Ainsi, pour chaque question d'évaluation, un tableau mettant en parallèle 1) les données scientifiques ou les recommandations de bonnes pratiques cliniques, 2) l'information contextuelle, 3) le savoir expérientiel, et 4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve a été présentée au comité.

Les membres du comité consultatif ont par la suite échangé dans un processus délibératif « informel », en vue d'élaborer ces documents. Dans un deuxième temps, les membres du comité se sont prononcés sur les documents finaux, soit en délibéré ou par courriel, selon le degré de divergence des opinions initiales. Le contenu a été retenu lorsqu'il était approuvé par au moins 80 % des membres du comité. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure cette information/recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée.

Le contenu a été élaboré en considérant la qualité de la preuve scientifique appréciée par les auteurs des documents retenus, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences des professionnels et des usagers et l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique au Québec.

Le processus d'élaboration des documents a également requis d'examiner, avec le comité consultatif, la portée de leur application à la population cible et les répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

À la suite des rencontres, le protocole, le modèle d'ordonnance et le rapport en soutien ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires. Les documents ont ensuite été présentés aux lecteurs externes puis aux membres du CEC-PMNO. Un suivi par courriel et une rencontre téléphonique avec les membres du comité ont fait suite aux changements de contenu proposés par d'autres parties prenantes, dont les membres du CEC-PMNO et les lecteurs externes, pour vérifier la pertinence de reformuler ou non les directives.

1.5. Outils complémentaires

Une vérification de l'applicabilité du plus récent modèle de formulaire de liaison proposé pour les ordonnances individuelles d'ajustement de l'INESSS a été effectuée. Il a été convenu que ce modèle convient, de façon généralement satisfaisante, aux besoins qui se manifestent dans le contexte de l'ajustement des IAChE et de la mémantine.

1.6. Validation par les pairs

Le protocole médical national, le modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement et le rapport en soutien ont été soumis à trois lecteurs externes pour qu'ils évaluent la pertinence clinique du contenu et la qualité scientifique globale de ces documents. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur engagement dans le domaine concerné et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec. Le nom et l'affiliation de chacun des lecteurs externes sont présentés dans les pages liminaires du rapport, par souci de transparence.

De plus, afin de s'assurer de la qualité globale du protocole médical national et du modèle d'ordonnance, de leur clarté et de la complétude de l'information présentée ainsi que de l'applicabilité du protocole, plusieurs futurs utilisateurs potentiels de différentes régions du Québec ont été consultés. Un sondage en ligne a été effectué au mois de novembre 2019 pour recueillir leurs commentaires sur le protocole médical et le modèle d'ordonnance. La liste des participants à ce sondage est présentée dans les pages liminaires du présent rapport.

Les commentaires des lecteurs externes ainsi que ceux des futurs utilisateurs ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final, s'il y avait lieu. Une consultation de groupe avec les membres du comité consultatif a été requise pour vérifier la pertinence de reformuler ou non les directives, puisque des changements ont été proposés par les lecteurs externes et les futurs utilisateurs. Un suivi par courriel et une rencontre téléphonique avec les membres du comité ont été faits lorsque des changements au contenu ont été proposés par les membres du CEC-UOM-PMNO.

1.7. Mise à jour du protocole médical national

Une évaluation de la pertinence de mettre à jour le protocole médical national sera effectuée minimalement aux quatre ans pour permettre une révision du protocole avant cinq ans.

2. DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS

Outre le guide d'usage optimal sur les IAChE et la mémantine et le rapport d'évaluation des technologies de la santé (ETS) sur le repérage et le processus menant au diagnostic de la maladie d'Alzheimer et d'autres troubles neurocognitifs publiés par l'INESSS en 2015 [INESSS, 2015b; INESSS, 2015c], la recherche de l'information a permis de répertorier 1 865 documents, desquels a été retenu un guide de pratique clinique comportant des recommandations visant la pratique clinique relative au traitement pharmacologique des TNC majeurs chez les personnes adultes. Le guide publié par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a été retenu, car il contient de nouvelles recommandations sur le traitement de la démence à corps de Lewy ainsi que sur le traitement de combinaison (IAChE + mémantine) depuis 2015. Il a été jugé de qualité méthodologique adéquate pour son utilisation selon la grille AGREE II [NICE, 2018]. La qualité méthodologique du GUO et du rapport d'ETS publiés par l'INESSS n'a par contre pas été évaluée puisqu'ils ont été élaborés selon les normes de qualité de l'Institut.

L'annexe complémentaire B présente le processus de sélection des études sous forme de diagramme de flux, tandis que l'annexe C dresse la liste des études exclues ainsi que les raisons de leur exclusion. Les caractéristiques du guide de pratique clinique du NICE ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique de ce guide sont présentés dans les annexes complémentaires D et E du présent rapport.

3. RÉSULTATS

Les résultats sont présentés en fonction des questions d'évaluation. La synthèse met en perspective l'information clinique et des recommandations extraites de la littérature scientifique consultée, des travaux antérieurs menés par l'INESSS sur l'usage optimal des IAChE et de la mémantine et sur le repérage et le processus menant au diagnostic des TNC majeurs ainsi que l'information contextuelle et les savoirs expérientiels recensés lors des consultations avec les parties prenantes. L'information clinique et les recommandations présentées dans le protocole médical national et le modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement, dans les encadrés bleus du présent rapport, découlent de l'exercice de triangulation des données qui a été réalisé principalement avec les membres du comité consultatif.

3.1. Protocole médical national

3.1.1. Situation clinique ou clientèle

À la suite des discussions tenues à l'occasion de la première rencontre avec le comité consultatif, la situation clinique applicable au protocole médical national et au modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement a été définie par les membres du comité, et une clarification du terme « démence mixte » s'est avérée pertinente selon plusieurs membres du comité. Il a été reconnu que, lorsque définie dans les guides de pratique clinique, la démence mixte est généralement décrite comme une maladie d'Alzheimer qui s'accompagne d'éléments vasculaires. Toutefois, pour le présent protocole, les membres du comité consultatif ont convenu de définir la démence mixte comme une MA associée à des éléments vasculaires ou à une démence à corps de Lewy. Une note de bas de page a ainsi été ajoutée pour clarifier la définition du terme dans le protocole et l'ordonnance.

La démence vasculaire a été jugée trop complexe de par sa réponse au traitement, considérée comme modeste par les membres du comité, mais aussi parce que les personnes atteintes sont plus à risque de subir des effets indésirables (notamment de types vasculaire et cardiaque). Les membres du comité consultatif ont aussi jugé l'ajustement de la médication trop délicat en ce qui concerne la démence associée à la maladie de Parkinson, du fait que ces personnes sont déjà polymédicamentées pour traiter cette maladie et que l'ajustement des IAChE peut s'avérer complexe. La démence à corps de Lewy a aussi été reconnue comme compliquée à cause des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) associés et des réactions potentielles aux anticholinergiques ou aux antipsychotiques, mais elle a finalement été incluse du fait qu'un soutien de deuxième ligne est souvent présent dans les groupes de médecine de famille (GMF) pour les cas de SCPD, permettant ainsi l'ajustement du traitement de ces personnes par les infirmières. Il a également été souligné que la démence à corps de Lewy pure n'est que très rarement observée en pratique et qu'il s'agit majoritairement de démence mixte (avec une composante de maladie

d'Alzheimer). Compte tenu de l'existence d'un guide d'usage optimal de l'INESSS sur le traitement de la maladie d'Alzheimer et de la démence mixte (entendue ici comme une MA s'accompagnant d'éléments vasculaires), ces deux maladies ont été retenues, ce qui a permis d'arriver à un consensus selon lequel le protocole médical national et l'ordonnance individuelle d'ajustement devraient s'appliquer uniquement aux personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, de démence mixte ou de démence à corps de Lewy.

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

3.1.2. Contre-indication à l'application du protocole

Cette section contient généralement des situations pour lesquelles les recommandations sur la prise en charge d'une maladie pour des populations particulières diffèrent de celles visées par le protocole médical national ou encore des contre-indications absolues à l'ensemble de la classe de médicament visée.

Dans le cadre du présent protocole sur l'ajustement des IAcE et de la mémantine, il a été convenu d'exclure toutes les personnes atteintes d'un TNC majeur autre que la maladie d'Alzheimer, la démence mixte ou la 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

3.1.3. Généralités sur le traitement

Le contenu de cette section apparaît au début de la section *Directives* du PMN, sous la forme d'un encadré contenant des généralités sur le traitement pharmacologique des personnes atteintes de troubles neurocognitifs majeurs. En effet, le présent protocole médical national concerne exclusivement l'ajustement de la médication, et l'information que cette section contient concerne des décisions prises et des actions entreprises préalablement au début du suivi conjoint. Toutefois, afin de contextualiser le suivi de la personne atteinte de TNC majeur, le comité consultatif a jugé pertinent de conserver des renseignements généraux concernant l'amorce du traitement pharmacologique.

Les membres du comité consultatif ont mentionné que l'élaboration du protocole et du modèle d'ordonnance devait se faire l'écho des travaux qui ont mené à la publication du guide d'usage optimal de l'INESSS sur le traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer et de la démence mixte. À cet égard, les membres du comité conviennent

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.

que les généralités tirées du guide résument bien les étapes de prise en charge préalables à la prescription d'un IAChE ou de la mémantine et qu'elles devraient être reprises au début du protocole médical national. Ces principes directeurs sont conformes aux lignes directrices du dernier consensus canadien [Gauthier *et al.*, 2012].

Des annexes ont également été ajoutées pour apporter de l'information complémentaire sur les bénéfices cliniques et les risques associés à l'usage des IAChE et de la mémantine ainsi que sur le choix de la pharmacothérapie initiale.

Par ailleurs, selon les membres du comité consultatif, il est également pertinent de rappeler que le traitement pharmacologique ne représente qu'une partie de la prise en charge d'une personne atteinte de TNC majeur, et de se référer aux outils de l'INESSS et du MSSS sur les principales étapes de la prise en charge globale et du suivi des personnes atteintes [MSSS, 2019; INESSS, 2015c].

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](#).*

3.1.4. Appréciation de la condition de santé au moment de l'ajustement

Compte tenu du manque d'information dans la littérature recensée, les éléments à prendre en considération au moment de l'appréciation de la condition de santé ont été tirés des travaux antérieurs menés par l'INESSS sur l'usage optimal des IAChE et de la mémantine et sur le repérage et le processus menant au diagnostic des troubles neurocognitifs majeurs, ainsi que de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels recensés lors des consultations avec les parties prenantes.

Les membres du comité consultatif conviennent que certains éléments du suivi doivent être pris en considération au moment de l'appréciation de la condition de santé lors de la consultation destinée à l'ajustement, notamment la survenue de changements propres à la personne, qui pourraient influencer sur le traitement ou la pertinence clinique de ce dernier, la consommation de nouveaux médicaments ou produits naturels à risque d'interaction avec le médicament prescrit, l'apparition d'autres conditions qui pourraient aggraver l'état de santé ainsi que les effets indésirables qui auraient pu survenir depuis l'amorce du traitement ou le dernier ajustement. Des annexes ont également été

ajoutées pour apporter de l'information complémentaire sur plusieurs éléments à prendre en considération tels que les symptômes et SCPD les plus fréquemment observés chez les personnes atteintes de TNC majeurs ainsi que les facteurs confondants susceptibles d'aggraver l'état de santé de la personne.

Il a été discuté de la pertinence de ramener, dans cette section, les éléments en lien avec une suspicion de négligence ou de maltraitance, un risque associé à la conduite automobile ou encore l'absence d'un proche aidant ou d'un représentant légal, mais les membres du comité consultatif estiment que ces éléments n'ont pas leur place dans un protocole médical national d'ajustement. Si l'importance clinique de ces éléments est unanimement reconnue par les experts du comité, l'absence de lien direct avec l'ajustement de la médication a conduit les membres à rester concis et à y faire référence dans une section plus appropriée du protocole.

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)
 - 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

3.1.5. Analyses de laboratoire relatives à l'ajustement

La littérature retenue n'apporte que très peu d'information quant aux analyses de laboratoire recommandées pour ajuster les IAChE ou la mémantine, à l'exception du guide d'usage optimal de l'INESSS dans lequel il est mentionné qu'un électrocardiogramme (ECG) peut être une bonne pratique avant la prescription d'un IAChE. Toutefois, cette pratique n'est pas obligatoire, sauf en présence de bradycardie, d'arythmie, de syncope ou de présyncope compte tenu des propriétés bradycardisantes des IAChE. Par la suite, la réalisation d'un ECG est à considérer uniquement en présence d'effets indésirables ou de symptômes pertinents. Après un bilan initial des fonctions rénales et hépatiques, avant l'amorce de la médication, un suivi annuel est également recommandé [INESSS, 2015a]. Ces éléments ont été validés par les membres du comité consultatif qui les considèrent comme satisfaisants pour les besoins du présent protocole. Il est par ailleurs recommandé de considérer une révision des analyses de laboratoire ou des examens paracliniques en cas d'effets indésirables, d'évolution atypique ou de symptômes inexplicables. Enfin, il est important de souligner que les analyses de laboratoire et les examens paracliniques indiqués dans le PMN ne s'appliquent qu'à des populations particulières et qu'ils ne doivent pas être faits d'emblée chez toutes les personnes atteintes de TNC majeurs.

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.

3.1.6. Conduite thérapeutique pour l'ajustement

3.1.6.1. Principes généraux

En conformité avec les travaux effectués par l'INESSS en 2015, les principes généraux relatifs à l'ajustement qui apparaissent dans le GUO ont été intégrés au protocole, à savoir qu'une modification du format ou le remplacement par un autre IAChE est à considérer en présence d'un manque de collaboration lors de la prise du médicament pour en faciliter l'administration ou encore qu'il n'est pas recommandé de changer de médication à la suite de la perte de ses effets bénéfiques lorsque la personne prend le médicament depuis plus d'un an, car cela est généralement lié à l'évolution naturelle de la maladie. Selon les membres du comité, il est cliniquement plus approprié de remplacer un IAChE par un autre plutôt qu'un IAChE par la mémantine, mais uniquement en cas d'intolérance ou d'inefficacité observée en début de traitement. Des annexes ont ainsi été ajoutées pour apporter de l'information complémentaire sur les éléments à considérer et la marche à suivre lors du passage d'un IAChE à un autre. D'après l'expérience des membres du comité consultatif, les effets bénéfiques de la mémantine sont généralement

plus modestes. Ainsi, le remplacement d'un IACHÉ par la mémantine ne se produit presque jamais en pratique, excepté en présence de contre-indications à la prise d'un IACHÉ. Les membres du comité estiment par ailleurs qu'il n'est pas recommandé de proposer la mémantine comme option de traitement à la suite de la perte d'efficacité d'un IACHÉ, car cela pourrait induire une pratique dont l'efficacité clinique n'a pas été démontrée. Une perte de bénéfice clinique ne justifie pas non plus le passage à un traitement de combinaison puisque les avantages d'un tel traitement n'ont pas non plus été démontrés. L'argumentaire sur l'exclusion du traitement de combinaison est disponible dans la section de l'information générale sur les médicaments du présent rapport.

La notion de réévaluation de la personne a également été discutée par les experts qui estiment qu'il est nécessaire de réévaluer la personne lorsque cette dernière prend un médicament depuis plus d'un an et qu'une perte de bénéfices est constatée. Les membres du comité consultatif estiment par ailleurs qu'il est nécessaire de distinguer les situations qui nécessitent une réévaluation de l'état de la personne selon qu'une absence de bénéfice clinique est constatée après six mois de traitement ou qu'une perte de bénéfice clinique est observée après plus d'un an de traitement. En effet, selon les membres du comité, le rôle des professionnels habilités est de s'assurer que la personne tolère et adhère à son traitement durant les trois premiers mois, de vérifier après six mois si le traitement apporte un quelconque bénéfice clinique et si sa poursuite est pertinente, et de réévaluer l'état de la personne un an plus tard afin de voir si une perte de bénéfice clinique du traitement est constatée. La définition du terme « perte de bénéfice clinique » a toutefois été jugée trop délicate pour un tel protocole qui s'adresse à la première ligne. En cas de doutes, les experts du comité consultatif estiment que les professionnels habilités doivent se référer au prescripteur qui décidera ensuite s'il y a nécessité, ou pas, de voir la personne traitée.

L'arrêt du traitement pharmacologique à la suite de la perte de bénéfices cliniques a aussi été discuté, mais la déprescription de la médication ne fait pas partie du mandat du présent protocole. D'après l'expérience des membres du comité, lorsqu'un bénéfice clinique est observé durant les premiers mois du traitement, la médication est généralement continuée pendant une période assez longue pour réduire les risques de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement. À moins d'un effet indésirable grave, les membres du comité consultatif recommandent ainsi d'éviter un arrêt brutal de la médication prise depuis plusieurs mois et de privilégier un sevrage progressif. Le cas échéant, une surveillance particulière s'échelonnant sur quelques semaines devrait être faite pour surveiller une éventuelle détérioration rapide de l'état de santé de la personne.

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 IACHÉ 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 IACHÉ par un autre IACHÉ 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 IACHÉ et la mémantine, puisque les bénéfices cliniques d'une combinaison n'ont pas été démontrés

3.1.6.2. Information générale sur les médicaments

Même si la décision d'entreprendre le traitement pharmacologique a été prise en amont dans le cadre de la décision partagée, les cliniciens consultés étaient d'avis qu'il était intéressant de maintenir dans le protocole l'information générale sur les IACHÉ et la mémantine.

Les recommandations trouvées dans la littérature retenue sont très similaires en ce qui concerne les indications officielles des IACHÉ et de la mémantine en monothérapie chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. En l'absence de contre-indications, les IACHÉ sont recommandés pour la maladie d'Alzheimer de stade léger à sévère alors que la mémantine en monothérapie représente une option de traitement à un stade de modéré à sévère [NICE, 2018; INESSS, 2015b].

Puisqu'il a jugé trop faible le niveau de preuve de l'efficacité, l'INESSS n'a pas recommandé le traitement de combinaison dans son guide d'usage optimal. Il l'a toutefois décrit comme étant une option de traitement chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer de modérée à sévère en l'absence de bénéfice clinique avec un IACHÉ en monothérapie [INESSS, 2015b]. Le traitement de combinaison ne représente également qu'une option de traitement selon le consensus canadien [Gauthier *et al.*, 2012]. Pour le

NICE, bien que les effets bénéfiques soient environ deux fois moindres que ceux observés avec les IAChE en monothérapie, le traitement de combinaison est jugé acceptable, notamment en raison de l'absence de preuves sur l'augmentation des effets indésirables. Les recommandations du NICE s'appliquent davantage aux personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer au stade sévère (comparativement aux personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer au stade modérée auxquelles les recommandations sont également applicables), car les effets bénéfiques observés lors des essais cliniques sont plus importants pour cette catégorie de personnes. Par ailleurs, les essais cliniques réalisés sur des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer de modérée à sévère tendent à recruter une majorité de personnes au stade sévère [NICE, 2018]. Cependant, les membres du comité consultatif conviennent que l'analyse des données additionnelles sur l'efficacité du traitement de combinaison ne permet pas de démontrer de bénéfices cliniques significatifs par rapport aux fonctions cognitives, aux activités de la vie quotidienne et à l'impression globale clinique de changement. De plus, d'après l'expérience des membres du comité, le traitement de combinaison n'est que très rarement administré en pratique, car son efficacité est très modeste et que le coût d'un des médicaments est facturé à la personne. Un tel traitement de combinaison s'adresse à des cas très particuliers qui n'ont pas leur place dans un protocole médical national destiné à la première ligne. Par conséquent, cette option de traitement a été exclue du présent protocole.

Tout comme pour la maladie d'Alzheimer, les IAChE et la mémantine sont également recommandés par l'INESSS et le NICE en monothérapie pour le traitement de la démence mixte [NICE, 2018; INESSS, 2015b].

Compte tenu de l'insuffisance du niveau de preuve scientifique, l'INESSS n'a pas formulé de recommandation sur le traitement de la démence à corps de Lewy à l'occasion de ses travaux sur le guide d'usage optimal des IAChE et de la mémantine [INESSS, 2015b]. En revanche, dans son dernier guide de pratique clinique, le NICE recommande l'utilisation des IAChE en monothérapie, quel que soit le stade d'avancement de la démence à corps de Lewy, avec la possibilité de recourir à la mémantine en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indications aux IAChE [NICE, 2018]. Si les nouvelles données scientifiques sur le traitement anticholinestérasique de la démence à corps de Lewy concernent un nombre limité de personnes (inférieur à 300 personnes pour les deux essais cliniques supplémentaires pris en considération par le NICE depuis la publication du GUO de l'INESSS), l'expérience des membres du comité consultatif, conjuguée à l'efficacité observée du traitement dans les études et en pratique, ont conduit à l'ajout de cette option dans le présent protocole. D'après les membres du comité, le traitement de la démence à corps de Lewy par les IAChE est assez efficace, et les bénéfices cliniques du traitement sont supérieurs à ceux observés chez les personnes traitées pour la maladie d'Alzheimer. Les bienfaits du traitement chez des personnes atteintes de démence à corps de Lewy sont observables surtout en ce qui concerne la fonction globale et les capacités fonctionnelles plutôt que les fonctions cognitives pour lesquelles le score au MMSE (*mini-mental state examination*) constitue un critère trop restrictif selon les membres. Les experts ont aussi mentionné que les personnes atteintes de démence à corps de Lewy sont sujettes à des hallucinations qui sont généralement bien contrôlées par les IAChE, lorsqu'elles ne sont pas trop

envahissantes. Par ailleurs, si les membres du comité consultatif ont beaucoup d'expérience avec les IAcH, il semble que la mémantine ne soit quasiment jamais prescrite en pratique pour le traitement des personnes atteintes de démence à corps de Lewy. De plus, très peu de données cliniques appuient l'utilisation de la mémantine pour le traitement des personnes atteintes de démence à corps de Lewy [NICE, 2018; INESSS, 2015b]. Pour ces raisons, dans le présent protocole médical national, il a été décidé de ne proposer que les IAcH en monothérapie comme option de traitement des personnes atteintes de démence à corps de Lewy.

En résumé, les membres du comité consultatif estiment que le choix de la médication ne se limite pas uniquement aux critères de remboursement de la RAMQ et qu'il faut tenir compte du choix de la personne, qui peut en tirer des avantages et ainsi décider d'en assumer les coûts. Une note de bas de tableau a ainsi été ajoutée pour préciser que certaines options de traitement proposées dans le présent protocole médical national ne sont pas remboursées dans le cadre du régime public d'assurance médicaments (RPAM). Par ailleurs, pour faciliter le travail des utilisateurs du protocole, les critères de remboursement de la RAMQ ont été ajoutés en annexe.

L'information relative aux contre-indications, précautions et effets indésirables a été extraite principalement des monographies avant d'être révisée et complétée à la suite d'échanges de courriels avec les pharmaciens du comité consultatif, puis validée durant les rencontres en présence de tous les membres de ce comité.

Par souci de cohérence avec les travaux antérieurs pour le guide d'usage optimal, il a été décidé de conserver les contre-indications absolues, les contre-indications relatives et les précautions dans trois catégories distinctes malgré le fait que seules les contre-indications absolues sont soulignées dans les monographies et que les contre-indications relatives du protocole se réfèrent aux mises en garde et précautions des monographies. Les membres du comité consultatif estiment en effet que la conservation de cette classification ne présente pas d'enjeux particuliers et que cela pourrait éviter de la confusion chez les professionnels qui utilisent le guide. De plus, en pratique, les professionnels habilités contactent les prescripteurs lorsqu'ils rencontrent une situation mentionnée dans les contre-indications relatives afin de s'assurer que ceux-ci seront informés et prendront une décision quant à la poursuite, l'arrêt ou la modification du traitement, le cas échéant. Les membres du comité sont ainsi favorables à plus de prudence, et donc à laisser certaines situations ambiguës en contre-indications relatives, même s'il est important de souligner que la liste des contre-indications et précautions du protocole n'est pas exhaustive comparativement à celle des monographies. En effet, si la phénylcétonurie, l'obstruction du tractus urinaire, l'hypersensibilité à d'autres dérivés alcaloïdes tertiaires (galantamine) ou l'apparition du syndrome de type Stevens-Johnson (galantamine) apparaissent dans les mises en garde et précautions des monographies, les membres du comité estiment que leur très faible prévalence ne justifie pas leur mention dans le présent protocole. En revanche, les membres du comité consultatif jugent qu'il est pertinent d'ajouter la précaution sur les personnes à risque de rhabdomyolyse ou de syndrome malin des neuroleptiques (donépézil) compte tenu de l'avis de sécurité publié par Santé Canada [2015].

Des mises en garde importantes et des annexes complémentaires ont également été ajoutées, avant les tableaux qui résument l'information générale sur les IACHÉ et la mémantine, pour apporter de l'information complémentaire sur les critères et demandes de remboursement des médicaments ainsi que sur les principales interactions médicamenteuses à connaître relativement aux IACHÉ et à la mémantine.

3.1.6.3. Modalités d'ajustement

Outre les personnes sans condition particulière, les différentes populations à considérer pour l'ajustement se font l'écho de celles observées lors des travaux associés au guide d'usage optimal de l'INESSS, à savoir les personnes hypersensibles aux effets indésirables et celles atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique. Les personnes intolérantes au médicament initialement prescrit ont également été ajoutées pour élargir les possibilités de prise en charge par les professionnels habilités. Par ailleurs, les membres du comité consultatif ont aussi souhaité ajouter la notion de fragilité parmi les critères d'hypersensibilité aux effets indésirables. Ainsi, les personnes fragiles ont été ajoutées aux personnes de poids inférieur à 50 kg et d'âge supérieur à 85 ans au sein de cette catégorie de population. Si le déclin des composantes fonctionnelles et cognitives semble se trouver dans plusieurs méthodes de mesure validées de la fragilité, il s'agit d'une notion complexe qu'il est très difficile de définir d'un point de vue clinique. On trouve en effet plusieurs échelles, index ou encore phénotypes de la fragilité dans la littérature [Moorhouse et Rockwood, 2012]. Toutefois, de l'avis des membres du comité, une définition du terme n'est pas nécessaire, car l'expérience des cliniciens leur permet de repérer les personnes fragiles et de prendre les précautions appropriées, le cas échéant.

L'information tirée du guide d'usage optimal relative à l'ajustement de la médication chez les personnes hypersensibles aux effets indésirables et les personnes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique, toujours conforme aux monographies canadiennes et jugée satisfaisante par les membres du comité consultatif, a été reprise dans le protocole médical national. Compte tenu du fait que la recommandation est appuyée par la monographie américaine, mais aussi par souci de consistance avec la rivastigmine orale pour laquelle un ajustement posologique est proposé pour la même population, il a été jugé pertinent d'ajouter la possibilité d'utiliser un timbre transdermique de rivastigmine de 5 cm² en cas d'insuffisance hépatique de légère à modérée. Selon les membres du comité, en pratique, il arrive d'administrer des doses supérieures à celles indiquées aux monographies canadiennes lorsque ces pratiques sont autorisées dans d'autres pays. Il est toutefois important de noter que les cas d'insuffisance rénale et hépatique sont des pathologies systémiques qui peuvent annuler les effets des IACHÉ et qu'il peut s'avérer peu pertinent d'en prescrire dans ces conditions. Les membres du comité consultatif reconnaissent toutefois la nécessité d'indiquer des recommandations de doses pour les populations spéciales, notamment lorsque l'insuffisance rénale ou hépatique est légère et que les personnes sont susceptibles de retirer des bénéfices cliniques de leur traitement.

Pour les personnes intolérantes à l'IAchE initialement prescrit, les membres du comité recommandent d'arrêter le traitement pendant 5 à 7 jours, soit jusqu'à la résolution complète des effets indésirables, puis de redémarrer un ajustement posologique progressif du même IAchE à partir d'une dose plus faible. Si la personne présente toujours une intolérance à la molécule, les experts suggèrent alors de passer à un autre IAchE après la résolution complète des effets indésirables (5 à 7 jours). Si l'intolérance à un IAchE se manifeste alors que la personne reçoit une dose inférieure à la dose minimale efficace, la substitution directe pour un autre IAchE, après la résolution complète des effets indésirables, constitue une autre option qui est également employée en pratique. Ce dernier cas de figure s'applique notamment à la galantamine dont les gélules ne sont pas sécables et pour laquelle le traitement commence généralement à une dose de 8 mg par jour, soit une dose deux fois inférieure à la dose minimale efficace de 16 mg par jour. Il est ainsi impossible de donner une dose inférieure en cas d'intolérance avec un traitement à la galantamine à 8 mg. Dans ce contexte, il est recommandé de changer d'IAchE après la résolution complète des effets indésirables. En cas d'intolérance à la mémantine, en pratique, les membres du comité arrêtent le traitement du fait que les effets bénéfiques potentiels seraient encore plus modestes qu'à l'accoutumée. Il a toutefois été suggéré d'offrir la possibilité de diminuer la dose et de redémarrer un ajustement posologique progressif en partant d'une dose à 2,5 mg DIE après la résolution complète des effets indésirables (5 à 7 jours).

Avant les tableaux qui exposent les différentes modalités d'ajustement, une annexe a été ajoutée pour apporter de l'information complémentaire sur les caractéristiques des IAchE et de la mémantine.

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	• MA stade léger, modéré et sévère¹ • Démence mixte • Démence à corps de Lewy stade léger, modéré et sévère^{1, 2}			
Contre-indications absolues	• Antécédents de réactions allergiques à l'un des composants du produit ou à d'autres dérivés de la pipéridine	• Antécédents de réactions allergiques à l'un des composants du produit • Insuffisance rénale ou hépatique sévère	• Antécédents de réactions allergiques à l'un des composants du produit ou à d'autres carbamates • Insuffisance hépatique sévère	
Contre-indications relatives	• 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) <i>Le bloc de branche droit et le bloc de branche gauche isolés ne sont pas des contre-indications.</i>			
Précautions	• 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	• 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 expérientiel 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.

3.2.1 Classe des IAChE

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'IAChE initialement prescrit	Ajuster la dose à la baisse, tel qu'indiqué dans la ligne ci-dessous, et passer à un autre IAChE 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 IAChE après la résolution complète des effets indésirables	Cesser le traitement et passer à un autre IAChE 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 IAChE 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 IAChE 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

Sigles et acronymes : CICr : clairance de la créatinine; IAChE : 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	- MA stade modéré à sévère - Démence mixte
Contre-indications absolues	- Antécédents de réactions allergiques à l'un des composants du produit - Insuffisance rénale ou hépatique sévère
Contre-indications relatives	Aucune
Précautions	- 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	- 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.

3.1.7. Information à transmettre

Cette section vise à transmettre de l'information qui sera utile à la personne pour l'observance et la persistance de son traitement. Cette information y est répartie de la manière suivante : les notions générales sur le traitement, les précautions et les raisons de reconsulter un professionnel de la santé. Par crainte que son contenu ne soit pas exhaustif, comparativement aux outils de soutien à la pratique clinique qui ont été produits par l'INESSS durant les travaux antérieurs sur le repérage et le processus menant au diagnostic des TNC majeurs, les membres du comité consultatif ont recommandé l'ajout de liens vers des documents en soutien portant sur les actions à accomplir après le diagnostic et lors du suivi [INESSS, 2015c], et de ne conserver que l'information en lien direct avec l'ajustement de la médication. Selon les membres du comité, il est important que l'information présente dans cette section soit transmise à la personne, avant que le pharmacien ne la réitère et/ou ne la complète, pour s'assurer d'une bonne compréhension et ainsi optimiser les chances d'obtenir les bénéfices cliniques, quoique modestes, du traitement prescrit. Compte tenu de la disponibilité d'un feuillet explicatif sur la médication pour traiter les troubles neurocognitifs majeurs, élaboré par l'INESSS, une mention indiquant de remettre ce dernier à la personne ou à son aidant a aussi été ajoutée.

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
▶ 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
▶ 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
▶ 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](#).

3.1.8. Suivi

Le contenu de cette section provient majoritairement de l'expérience des cliniciens et professionnels habilités, car les éléments de suivi recommandés dans la littérature recensée concernent davantage le suivi global des personnes atteintes de TNC majeurs que le suivi associé à l'ajustement de la médication. Cette section du protocole médical national vise à aider à la structuration de ce suivi et à assurer sa continuité efficace. La première action consiste à prévoir les modalités de la prochaine rencontre de suivi (p. ex. appel téléphonique, rendez-vous avec le prescripteur), selon les renseignements recueillis au cours de la rencontre, y inclut l'indication d'une situation qui exige une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire, s'il y a eu lieu. Cela permet la confirmation systématique du prochain rendez-vous, aussi bien pour les divers intervenants qui participent à la prise en charge de la personne que pour la personne elle-même. Pour s'assurer que tous les éléments nécessaires à une appréciation adéquate de la condition de santé seront disponibles lors de cette prochaine rencontre de suivi, il importe de déterminer si des analyses de laboratoire doivent être effectuées et dans combien de temps, et de s'informer sur les plus récents changements propres à la personne, qui pourraient influencer sur l'ajustement ou la pertinence de poursuivre le traitement. L'appréciation de l'atteinte des objectifs fixés à l'aide d'outils validés est également très importante pour que la personne puisse continuer à bénéficier d'une couverture d'assurance médicaments, mais aussi pour la prise de décision des cliniciens (p. ex. ajustement, poursuite ou arrêt du traitement). À cet effet, un lien vers un document de soutien sur l'appréciation objective à l'aide d'outils de repérage, produit par l'INESSS durant les travaux antérieurs sur le repérage et le processus menant au diagnostic des TNC majeurs [INESSS, 2015c], a été ajouté dans cette section. Les membres du comité consultatif ont également demandé l'ajout d'un l'hyperlien vers les documents du MSSS sur le processus clinique interdisciplinaire en première ligne afin de compléter les outils d'aide à la décision sur le suivi publiés par l'INESSS [MSSS, 2019; INESSS, 2015c].

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](#).

3.1.9. Situations qui exigent une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire

Cette section rassemble toutes les situations mentionnées à un endroit ou un autre du protocole médical national, et pour lesquelles il peut être approprié pour le professionnel de la santé qui assure le suivi de s'interroger sur l'efficacité, l'innocuité ou même la pertinence du traitement en cours. Elle regroupe entre autres les différentes mises en garde et contre-indications relatives aux médicaments en cours de traitement et se veut la base pour définir, dans l'ordonnance individuelle d'ajustement, les limites ou situations pour lesquelles une consultation avec un prescripteur autorisé est obligatoire.

Tous les facteurs qui augmentent le risque d'effets indésirables ou de non-atteinte des cibles exigent une attention particulière. Le maintien d'effets indésirables intolérables requiert un suivi attentif et, dans certains cas, une réévaluation de la médication puisque, outre le fait d'être un facteur de frein à l'adhésion au traitement, il s'agit surtout d'une situation qui peut conduire à l'arrêt de la prise de la médication. Par ailleurs, bien qu'il s'agisse souvent d'oublis liés à la maladie, une attention particulière devrait être portée à toute inobservance régulièrement notée pour comprendre pourquoi l'utilisateur ne prend pas le traitement prescrit. De ce fait, dans un tel cas, la personne n'obtient pas les avantages escomptés quant au ralentissement de son déclin cognitif. De la même manière, toute détérioration de l'état de santé de la personne depuis l'amorce du traitement devrait conduire à une investigation supplémentaire, y inclus la décision quant à la pertinence clinique de maintenir le traitement selon la condition de la personne.

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

3.2. Ordonnance individuelle d'ajustement

3.2.1. Professionnels ou personnes habilitées visées par l'ordonnance

Selon le Collège des médecins du Québec, le choix des professionnels ou personnes habilitées visées par l'ordonnance n'appartient pas à l'INESSS, mais aux établissements et aux prescripteurs autorisés et il dépend des ressources présentes dans le milieu [CMQ, 2016]. Une note a été ajoutée dans le modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement pour préciser que les prescripteurs qui souhaitent rédiger une ordonnance à partir de ce modèle doivent spécifier, dans cette section, le nom des professionnels qui pourront exécuter cette ordonnance. Par ailleurs, il y est également mentionné que le professionnel habilité visé par cette ordonnance doit s'assurer d'avoir les compétences nécessaires afin de l'exécuter (p. ex. formation).

PROFESSIONNELS OU PERSONNES HABILITÉES VISÉES PAR CETTE ORDONNANCE²

! Les prescripteurs autorisés qui souhaitent rédiger une ordonnance à partir de ce modèle **doivent spécifier dans cette section le ou les professionnels** qui pourront exécuter cette ordonnance. La directive en italique (!) devra ensuite être retirée de la version qui sera rendue disponible.

3.2.2. Contre-indications à l'application de l'OIA

Cette section aborde généralement des situations pour lesquelles les recommandations sur la prise en charge d'une maladie pour des populations particulières diffèrent de celles visées par le protocole médical national ou encore des contre-indications absolues à l'ensemble de la classe de médicament visée.

Pour ne pas trop réduire les possibilités de prise en charge par les professionnels habilités, une note a été ajoutée indiquant que le prescripteur autorisé qui a rédigé l'ordonnance peut ajouter, en plus des contre-indications à l'application du protocole, une ou plusieurs contre-indications à l'application de l'ordonnance selon son jugement et les ressources disponibles dans le milieu. Cela évite ainsi d'alourdir le modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement avec une liste de contre-indications qui ne seraient pas nécessairement pertinentes dans tous les milieux de soins.

CONTRE-INDICATION À L'APPLICATION DE L'ORDONNANCE

- Contre-indication à l'application du protocole médical national N° 628014

! Selon les particularités et les ressources du milieu, certaines situations cliniques peuvent être ajoutées comme contre-indications par le prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance. La directive en italique (!) devra ensuite être retirée de la version qui sera rendue disponible.

². Le professionnel ou la personne habilitée doit s'assurer d'avoir les compétences nécessaires afin d'exécuter cette ordonnance (p. ex. formation).

3.2.3. Intention ou cible thérapeutique

Cette section vise à présenter les renseignements cliniques essentiels pour le professionnel habilité qui effectue un suivi conjoint pour l'ajustement de la médication. D'après l'expérience des membres du comité consultatif, les infirmières rédigent généralement leurs notes en fonction des critères de remboursement de la RAMQ. Il a donc été convenu que le maintien de ces critères dans le modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement faciliterait les échanges entre les prescripteurs et les professionnels habilités.

INTENTION OU CIBLE THÉRAPEUTIQUE

Stabiliser ou améliorer les symptômes de la personne dans un ou plusieurs des domaines suivants :

- ▶ Fonctionnement intellectuel (y compris la mémoire)
- ▶ Humeur
- ▶ Comportement
- ▶ Autonomie pour accomplir les activités de la vie quotidienne (AVQ) et les activités de la vie domestique (AVD)
- ▶ Interaction sociale (y compris la capacité de tenir une conversation)

Critères de paiement de la RAMQ, à titre indicatif : 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.

3.2.4. Identification du médicament

Cette section de l'ordonnance individuelle d'ajustement comprend de l'information sur le nom du médicament, la posologie actuelle et la durée prévue du traitement. Ces renseignements doivent se trouver dans l'ordonnance de manière à ce que le professionnel habilité puisse connaître l'information relative au contexte et aux conditions actuelles d'utilisation des IAChE ou de la mémantine individualisées selon la personne.

Pour ce modèle d'ordonnance, il a été discuté avec les membres du comité consultatif de la possibilité pour le prescripteur autorisé qui la rédige de prévoir une option de remplacement en cas d'intolérance, de problème d'adhésion ou d'inefficacité du traitement initial. Selon les experts du comité, la contrainte associée au formulaire du médicament d'exception n'offre pas une telle possibilité aux professionnels habilités. Par conséquent, seule une option de traitement est proposée dans le modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement, et une autre ordonnance devra être rédigée par le prescripteur si un changement de médicament s'avère nécessaire.

IDENTIFICATION DU MÉDICAMENT

Médicament à ajuster

Nom du médicament : _____

Posologie actuelle (à la date du début du suivi conjoint) : _____

Dose maximale : _____

Durée prévue de cette ordonnance : _____

Demande présentée à la RAMQ le : _____ Échéance : _____

Précisions additionnelles : _____

3.2.5. Limites ou situations pour lesquelles une consultation avec un prescripteur autorisé est obligatoire

Ces différentes situations sont présentées en deux sous-sections distinctes, selon l'action qu'il faut accomplir : situations pour lesquelles le professionnel habilité doit consulter un prescripteur autorisé ou le prescripteur autorisé qui a rédigé l'ordonnance; situations pour lesquelles la personne doit être dirigée vers une consultation en urgence.

Selon les membres du comité consultatif, l'apparition de contre-indications à l'usage des IAChE ou de la mémantine en cours de traitement ainsi que la présence d'effets indésirables incommodes ou intolérables sont des situations qui nécessitent de consulter le prescripteur avant d'appliquer l'ordonnance individuelle d'ajustement. Lorsque la consultation du dossier de la personne révèle une détérioration de la fonction rénale ou hépatique à un niveau où le médicament est contre-indiqué, il est également nécessaire de faire appel au prescripteur avant d'appliquer l'ordonnance. En revanche, de l'avis des membres du comité, si la persistance du problème d'adhésion au traitement doit être signalée, la non-observance en début de traitement n'a pas sa place dans cette section de l'OIA. Elle est en effet souvent notée lorsque les personnes ne bénéficient d'aucun soutien (humain ou matériel) pour prendre leur médication. Dans ce cas, les notes du professionnel autorisé et/ou la discussion de suivi entre le professionnel autorisé et le prescripteur permettent à ce dernier d'en être informé. Par ailleurs, lorsque la durée prévue de l'ordonnance est dépassée, le professionnel habilité doit également se référer au prescripteur afin de déterminer si le renouvellement de l'ordonnance nécessite, ou non, une consultation médicale avec le prescripteur autorisé. En cas de non-atteinte des cibles thérapeutiques, les membres du comité consultatif ont indiqué que la personne n'avait pas nécessairement besoin d'être dirigée vers le prescripteur. Le professionnel habilité doit faire appel au prescripteur qui décidera de la nécessité de revoir la personne selon la teneur des échanges avec le professionnel habilité. En pratique, un délai de six mois est nécessaire pour évaluer l'efficacité du traitement. Lors de situations associées à une détérioration de l'état de santé de la personne depuis l'amorce ou le dernier ajustement du traitement, ou lorsque la personne ou son proche aidant souhaite arrêter le traitement, les membres du comité estiment qu'il est également nécessaire de consulter le prescripteur. L'apparition de manifestations neuropsychiatriques complexes a été ajoutée à la 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 du fait que la première situation précitée permet de couvrir les personnes qui ont des antécédents neuropsychiatriques ou de psychose.

Concernant la seconde sous-section, la notion de consultation en urgence a été clarifiée pour que le terme « urgence » ne soit pas nécessairement considéré comme une urgence hospitalière. Il peut, par exemple, s'agir de l'urgence d'un groupe de médecine de famille. Outre la présence de délirium ou d'un état médical aigu décompensé, les membres du comité consultatif ont aussi suggéré l'ajout d'une situation où les SCPD de la personne sont susceptibles de mettre sa vie ou celle d'un membre de son entourage en danger.

LIMITES OU SITUATIONS POUR LESQUELLES UNE CONSULTATION AVEC UN PRESCRIPTEUR AUTORISÉ EST OBLIGATOIRE

Consulter un prescripteur autorisé ou le prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance (ou le répandant) dans les situations suivantes :

- ▶ Apparition d'une contre-indication à l'usage du médicament prescrit en cours de traitement
- ▶ Apparition de manifestations neuropsychiatriques complexes
- ▶ Apparition de nouveaux symptômes associés au TNC majeur pour lequel le traitement a été initialement prescrit
- ▶ Cible thérapeutique non atteinte, qui ne s'explique pas par un problème d'adhésion au traitement
- ▶ Détérioration de la fonction rénale ou hépatique à un niveau où le médicament est contre-indiqué
- ▶ Détérioration de l'état physique et cognitif depuis l'amorce du traitement
- ▶ Détérioration rapide de l'état physique et cognitif malgré le traitement
- ▶ Évolution atypique du TNC majeur pour lequel le traitement a été initialement prescrit
- ▶ Lorsque la validité de cette ordonnance est échue
- ▶ Persistance d'effets indésirables incommodants ou intolérables malgré une diminution de la dose, tel que recommandé dans le PMN N° 628014
- ▶ Présence de symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) qui menacent la sécurité à domicile ou nuisent de façon significative à l'état fonctionnel ou à la relation avec les proches
- ▶ Progression vers un stade avancé de la maladie pour lequel la pertinence clinique du traitement est discutable
- ▶ Persistance de la non-observance du traitement
- ▶ 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

Diriger la personne vers une consultation en urgence dans les situations suivantes :

- ▶ Delirium
- ▶ État médical aigu décompensé
- ▶ Présence de SCPD qui mettent en danger la personne ou son entourage

3.2.6. Communication avec un prescripteur autorisé

Selon les parties prenantes consultées, l'utilisation des anciens modèles d'ordonnance individuelle d'ajustement semblait poser des enjeux de communication et d'applicabilité. Par exemple, ont été mentionnés : les problèmes de communication de l'information entre les différentes personnes concernées et la difficulté d'obtenir le soutien d'un collègue lorsque le médecin traitant est absent et que des décisions thérapeutiques doivent être prises.

Pour tenter de répondre aux enjeux soulevés, une phrase concernant la communication avec le prescripteur autorisé a été ajoutée aux directives à ce sujet contenues dans les précédents modèles d'ordonnance. Elle indique de prévoir les modalités de communication entourant l'absence du prescripteur qui a rédigé l'ordonnance pour répondre au professionnel habilité en cas de besoin ou lorsqu'une consultation avec un prescripteur autorisé est obligatoire. De plus, la phrase concernant la désignation du répondant en l'absence du prescripteur qui a rédigé l'ordonnance a été modifiée de manière à couvrir toutes les possibilités.

L'absence du prescripteur qui a rédigé l'ordonnance individuelle d'ajustement ne semble toutefois pas simple à gérer, selon les membres du comité consultatif, dans la mesure où les autres prescripteurs autorisés ou répondants du milieu n'ont pas nécessairement les ressources et/ou le temps pour prendre en charge des personnes suivies par le prescripteur absent. Il est cependant de la responsabilité du milieu d'appliquer les mesures nécessaires à la gestion d'une telle situation.

COMMUNICATION AVEC UN PRESCRIPTEUR AUTORISÉ

En cas de problèmes ou lorsqu'une consultation avec un prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance est obligatoire, prévoir les modalités de communication entourant l'absence de celui-ci pour répondre au professionnel habilité.

Dans une clinique médicale ou un groupe de médecine de famille (GMF), en l'absence du prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance, le répondant peut être l'infirmière praticienne spécialisée (IPS), le médecin affecté aux consultations sans rendez-vous ou tout autre IPS ou médecin présent sur place. En établissement, le répondant peut être l'IPS, le médecin présent au service ou le médecin de garde désigné.

3.2.7. Documentation

Cette section vise à rappeler au professionnel habilité la documentation à remplir afin de permettre la meilleure prise en charge possible par les autres professionnels qui seront engagés dans le suivi de la personne.

DOCUMENTATION

Remplir le formulaire de liaison pour la pharmacie. Si nécessaire, consulter le gabarit disponible dans la section « Protocoles médicaux nationaux et ordonnances associées » sur le [site Web de l'INESSS](#).

3.2.8. Identification du prescripteur qui a rédigé l'ordonnance

Cette section vise à regrouper l'information sur le prescripteur autorisé qui a rédigé l'ordonnance individuelle d'ajustement.

IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR QUI A RÉDIGÉ CETTE ORDONNANCE

Nom, prénom :
Numéro de permis d'exercice :
Nom de l'établissement ou du milieu clinique :
Adresse de correspondance :
Numéro de téléphone :
Signature :

DISCUSSION

Principaux constats

Le manque, voire l'absence, d'information clinique sur l'ajustement des IAChE et de la mémantine dans la littérature permet difficilement l'arrimage du présent protocole médical national à de quelconques lignes directrices. L'information contextuelle et le savoir expérientiel des membres du comité consultatif se sont donc avérés essentiels à l'élaboration du protocole. Parmi les principes généraux à suivre pour l'ajustement, mentionnons :

- la nécessité de réévaluer la personne lorsque celle-ci prend un médicament depuis plus de six mois et qu'une absence de bénéfices cliniques est constatée;
- la nécessité de réévaluer la personne lorsque celle-ci prend un médicament depuis plus d'un an et qu'une perte de bénéfices cliniques est constatée;
- l'importance de ne pas promouvoir un changement de médicament ou un traitement de combinaison à la suite de la perte de bénéfices cliniques lorsque la personne prend un médicament depuis plus d'un an, car cette perte est généralement liée à l'évolution naturelle de la maladie et que les bénéfices cliniques de ces pratiques n'ont pas été démontrés.

Les présents travaux offrent aussi la possibilité aux professionnels habilités d'ajuster le traitement pharmacologique des personnes atteintes de démence à corps de Lewy, en plus des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de démence mixte, et ils présentent l'information nécessaire à l'ajustement de la médication des populations particulières telles que les personnes hypersensibles aux effets indésirables, intolérantes au médicament initialement prescrit ou encore atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique. Ces travaux ont aussi permis de définir les situations qui méritent une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire, lesquelles sont indiquées dans le modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement comme étant des situations qui requièrent que le professionnel habilité fasse appel au prescripteur autorisé qui a rédigé l'ordonnance ou qu'il dirige la personne vers une consultation en urgence.

Forces et limites

Les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse qui comprend une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes par deux professionnels scientifiques ainsi qu'une synthèse des conclusions. Si une seule nouvelle publication a été retenue, les travaux reposent en grande partie sur deux réalisations antérieures de l'INESSS auxquelles la même rigueur méthodologique a été appliquée pour tout ce qui a trait à la recherche, à l'évaluation et à la synthèse de la littérature scientifique pertinente. De plus, le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et fournir de l'information contextuelle et expérientielle nécessaire à l'élaboration du protocole médical national et du modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement était constitué d'experts qui représentaient la majorité des professionnels

touchés par ces recommandations – médecin de famille, neurologue, gériatre, infirmières (clinicienne et IPS) et pharmaciens (communautaire et d'établissement). Leurs lieux de pratique respectifs couvraient également différentes régions sociosanitaires, dont les régions de Québec, Montréal et Sherbrooke. Par ailleurs, un groupe de trois évaluateurs externes composé d'une neurologue, une infirmière et une pharmacienne a révisé l'ensemble des livrables des présents travaux afin d'en valider le contenu. Tous les membres du comité consultatif ainsi que les lecteurs externes ont rempli des déclarations relatives à un possible conflit d'intérêts, qui ont été gérées à l'interne avec l'équipe de projet. Enfin, l'INESSS a tenu des consultations avec de futurs utilisateurs (médecins, infirmières et pharmacien) pour obtenir l'avis d'autres professionnels et ainsi s'assurer que le protocole médical national et l'ordonnance individuelle d'ajustement seraient compréhensibles et faciles à utiliser.

Certaines limites doivent toutefois être soulevées. À la suite de la recherche documentaire depuis les travaux de 2015, seulement un document dont la qualité méthodologique a été jugée suffisante, évalué à l'aide de la grille AGREE II, a été retenu. Les guides de pratique clinique disponibles traitent en effet davantage de la prise en charge globale, y inclus du traitement pharmacologique, des personnes atteintes de troubles neurocognitifs majeurs que de l'ajustement de la médication pour lequel aucun guide n'a été repéré. Le guide retenu s'appuyait sur une revue systématique et, comme il a été produit au Royaume-Uni, les populations ciblées sont comparables à celle du Canada. Afin de considérer la pratique courante québécoise, le guide de l'INESSS sur l'usage optimal des IAChE et de la mémantine ainsi que le rapport d'évaluation des technologies de la santé (ETS) sur le repérage et le processus menant au diagnostic des troubles neurocognitifs ont également été retenus. Par ailleurs, la qualité méthodologique des études primaires qui ont servi à élaborer les recommandations du guide retenu n'a pas été réévaluée par l'INESSS. Ainsi, la plupart des renseignements et recommandations cliniques du protocole et du modèle d'ordonnance ont été élaborés à partir des recommandations élaborées par l'Institut en 2015, du savoir expérientiel des membres du comité consultatif ainsi que des éléments de contexte propres au système de santé québécois.

Impact clinique

L'ordonnance individuelle d'ajustement est un des outils qui favorisent l'interdisciplinarité et qui permet d'optimiser la prestation de soins en assurant des soins de qualité aux patients. Le médecin ou l'infirmière praticienne spécialisée (IPS) peuvent ainsi se concentrer sur les activités qu'ils sont les seuls à pouvoir exercer.

L'élaboration du protocole médical national et du modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement concernant les IAChE et la mémantine devrait également promouvoir une approche clinique systématique et favoriser une pratique harmonisée à l'échelle provinciale indépendamment des milieux de soins, le tout en favorisant le travail interprofessionnel. Par ailleurs, ces travaux permettront de lever certaines barrières à l'application en permettant notamment aux professionnels habilités d'ajuster à la hausse ou à la baisse la médication des personnes atteintes de troubles neurocognitifs majeurs.

CONCLUSION

La réalisation du protocole médical national et de l'ordonnance individuelle d'ajustement des IAcE et de la mémantine est fondée sur de l'information clinique et des recommandations de pratiques cliniques tirées de la littérature, lesquelles ont été bonifiées par le savoir expérientiel de différents experts et cliniciens ainsi que par des savoirs contextuels. Au terme d'une analyse impliquant la triangulation des données provenant de ces différentes sources, ces travaux ont permis l'élaboration d'outils cliniques qui permettront une amélioration du suivi conjoint et, ultimement, de l'expérience de soins de la personne qui reçoit un traitement pharmacologique à la suite d'un diagnostic de troubles neurocognitifs majeurs. Ces travaux s'inscrivent dans le cadre du plan d'action du MSSS qui vise à améliorer les services et la prise en charge des personnes atteintes de TNC majeurs, plus particulièrement dans la mise en application de la seconde phase de l'initiative ministérielle qui a pour objectif de diffuser, d'adopter et d'appliquer les meilleures pratiques cliniques et organisationnelles sur l'ensemble du territoire québécois.

RÉFÉRENCES

- ADAPTE Collaboration. Guideline adaptation: A resource toolkit. Guidelines International Network (G-I-N); 2009. Disponible à : <https://g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf>.
- American Psychiatric Association (APA). DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Trad. de la 5^e éd. américaine de : DSM-5 Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Issy-les-Moulineaux, France : Elsevier Masson; 2015.
- Bergman H, Arcand M, Bureau C, Chertkow H, Ducharme F, Joannette Y, et al. 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. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2009. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2009/09-829-01W.pdf>.
- 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.
- CISSS de Lanaudière. Ajuster le dosage d'un inhibiteur de la cholinestérase (AChE) ou d'un antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans le traitement de la démence. Ordonnance collective. Joliette, Qc : CISSS de Lanaudière; 2014. Disponible à : http://www.cisss-lanaudiere.gouv.qc.ca/fileadmin/internet/cisss_lanaudiere/Professionnels/Ordonnances_collectives_Soins_infirmiers/Ordonnances_collectives_Soins_infirmiers_Nord/Hebergement_CHSLD_R_UTRF_UTEQ_autres_/Nord_OC_3.09_Ajuster_dosage_inhibiteur_AChE_ou_antagoniste_traitement_demence.pdf.
- CISSS de Laval. Initier ou ajuster un inhibiteur de la cholinestérase (ICE) ou la mémantine pour la clientèle atteinte de troubles cognitifs en GMF. Ordonnance collective. Laval, Qc : CISSS de Laval; 2014. Disponible à : <http://bibliotheques.cissslaval.ca/Record.htm?idlist=1&record=19274127124910923099>.
- CIUSSS de la Capitale-Nationale. Ajuster un inhibiteur de la cholinestérase (ICHe) et/ou antagoniste des récepteurs NMDA, chez la clientèle atteinte de troubles cognitifs. Ordonnance collective GMF. Québec, Qc : CIUSSS de la Capitale-Nationale; 2014. Disponible à : https://www.ciusss-capitalenationale.gouv.qc.ca/sites/default/files/neuro-01-gmf_troubles_cognitifs_25_fevrier_201488.pdf.
- Collège des médecins du Québec (CMQ). Les ordonnances collectives : guide d'exercice. Montréal, Qc : CMQ; 2017. Disponible à : <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2017-05-01-fr-ordonnances-collectives.pdf>.
- Collège des médecins du Québec (CMQ). Les ordonnances individuelles faites par un médecin : guide d'exercice. Montréal, Qc : CMQ; 2016. Disponible à : <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2016-10-03-fr-ordonnances-individuelles-faites-par-un-medecin.pdf>.

- Collège des médecins du Québec (CMQ) et Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Loi 41. Guide d'exercice – Les activités réservées aux pharmaciens. Montréal, Qc : CMQ et OPQ; 2019. Disponible à : <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2013-11-25-fr-activites-reservees-aux-pharmaciens-loi-41.pdf>.
- 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.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitement pharmacologique – Maladie d'Alzheimer et démence mixte. Québec, Qc : INESSS; 2015a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Geriatrie/INESSS_GUO_Alzheimer.pdf.
- 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; 2015b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Geriatrie/INESSS-Rapport_ETTS_TraitementPharmacoAlzheimer.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Repérage et processus menant au diagnostic de la maladie d'Alzheimer et d'autres troubles neurocognitifs. Québec, Qc : INESSS; 2015c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/nc/publications/publications/publication/reperage-et-processus-menant-au-diagnostic-de-la-maladie-dalzheimer-et-dautres-troubles-neurocogni.html?sword_list%5B0%5D=alzheimer&no_cache=1.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. Open Dent J 2010;4:84-91.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Processus clinique interdisciplinaire en première ligne (*dans la prise en charge et le suivi en GMF des personnes atteintes d'un trouble neurocognitif*). Québec, Qc : MSSS; 2019. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-001071/> (consulté le 16 octobre 2019).
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. BMJ 2009;339:b2535.
- Moorhouse P et Rockwood K. Frailty and its quantitative clinical evaluation. J R Coll Physicians Edinb 2012;42(4):333-40.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline [NG97]. Londres, Angleterre : NICE; 2018. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97/evidence>.

Santé Canada. Nouveaux avertissements à propos de graves risques de dégradation musculaire et de troubles neurologiques associés au médicament anti-Alzheimer Aricept (donépézil) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2015. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/43469a-fra.php>.

Société Alzheimer de Québec. La maladie d'Alzheimer en chiffres [site Web]. Québec, Qc : Société Alzheimer de Québec; 2019. Disponible à : <https://www.societealzheimerdequebec.com/comprendre-la-maladie/statistiques/> (consulté le 16 octobre 2019).



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec

