

Quatrième conférence consensuelle sur le diagnostic et le traitement de la démence

Recommandations pour les médecins de famille

Ainsley Moore MSc MD CCFP Christopher Patterson MD FRCPC FACP FRCP(Glasg) Linda Lee MD MCISc(FM) CCFP FCFP
Isabelle Vedel MD PhD Howard Bergman MD FCFP FRCP

Résumé

Objectif Revoir les stratégies diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, actualiser les recommandations concernant le traitement des symptômes de démence et proposer une approche thérapeutique à la démence d'apparition précoce et d'évolution rapide.

Composition du comité Des spécialistes et des délégués de diverses régions du Canada et représentant diverses disciplines pertinentes ont discuté et se sont mis d'accord sur les révisions à apporter aux lignes directrices de 2006.

Méthodologie On a eu recours au système GRADE (*grading of recommendations, assessment, development, and evaluation*) pour évaluer le consensus concernant les recommandations, lequel était défini comme suit : lorsque 80 % ou plus des participants ont voté en faveur de la recommandation. La cote des données probantes est rapportée lorsque cela est possible.

Rapport important pour les médecins de famille, malgré les progrès effectués dans les domaines des biomarqueurs liquidiens et de la neuro-imagerie, le diagnostic de démence au Canada demeure fondamentalement clinique. De nouveaux critères cliniques essentiels de diagnostic de la maladie d'Alzheimer en reconnaissent dorénavant les formes moins fréquentes et non amnestiques. La démence précoce, une affection rare, mais importante, devrait inciter les médecins à aiguiller les patients vers un spécialiste ayant accès à des conseillers en génétique. La démence d'évolution rapide, mal définie dans la littérature, faciliterait le dépistage de cette affection rare, mais importante. Les inhibiteurs de la cholinestérase sont maintenant indiqués pour le traitement d'affections autres que la maladie d'Alzheimer. Des lignes directrices concernant l'arrêt du traitement, lesquelles n'existaient pas auparavant, sont également apparues. De nouvelles données probantes sur le recours à la mémantine, aux antidépresseurs et à d'autres agents psychotropes dans le traitement de la démence sont aussi présentées.

Conclusion Plusieurs recommandations de la Quatrième conférence consensuelle sur le diagnostic et le traitement de la démence intéresseront les médecins de famille. Pour assurer l'utilité des lignes directrices, les médecins de famille devraient participer à toutes les étapes du processus de formulation continu, y compris à la sélection des sujets.

POINTS DE REPÈRE DU RÉDACTEUR

- Malgré les progrès technologiques notables, le diagnostic de maladie d'Alzheimer demeure fondamentalement clinique. Il est cependant crucial que les médecins de famille connaissent les percées technologiques, telles que la neuro-imagerie et la mesure des biomarqueurs, y compris les protéines β_{1-42} -amyloïde, τ et τ hyperphosphorylée, qui modifient rapidement la façon dont on discute de la démence et comment celle-ci est conceptualisée.
- D'après des essais convaincants montrant que les inhibiteurs de la cholinestérase sont efficaces dans le traitement d'affections autres que la maladie d'Alzheimer légère à modérée, ces agents devraient être envisagés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ayant un élément de maladie cérébrovasculaire, de démence de la maladie de Parkinson et de tous les stades de la maladie d'Alzheimer. Il faut éviter le valproate pour traiter l'agitation et l'agressivité chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.
- Pour assurer la pertinence des lignes directrices, les médecins de famille devraient participer à toutes les étapes de leur formulation, y compris à la sélection des sujets. À l'avenir, les sujets devraient traiter des défis liés à la prestation de soins de premier recours complets et holistiques aux familles, aux personnes soignantes et aux patients vivant avec la démence.



Cet article donne droit à des crédits Mainpro-M1. Pour obtenir des crédits, allez à www.cfp.ca et cliquez sur le lien vers Mainpro.

Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs.

Can Fam Physician 2014;60:e244-50

The English version of this article is available at www.cfp.ca on the table of contents for the May 2014 issue on page 433.

La prévalence croissante de la démence impose un défi substantiel aux patients, à leur famille et à la société. Au Canada, la maladie d'Alzheimer, cause la plus fréquente de démence, passera des 500 000 cas actuels à 1,1 million de cas en 2038¹. L'Organisation mondiale de la Santé conseille vivement à tous les pays de percevoir la démence comme une priorité de santé publique cruciale et note que la démence « est l'un des plus grands défis sociétaux du 21^e siècle »².

La Conférence consensuelle canadienne sur le diagnostic et le traitement de la démence (CCCDTD) propose de nombreuses recommandations pouvant guider les médecins de famille canadiens^{3,4}. En effet, les 3 CCCDTD précédentes recommandaient que le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de démence doivent principalement être la responsabilité du généraliste et cela demeure implicitement vrai⁵. L'utilisation optimale de ces lignes directrices était en partie limitée par l'absence de citoyens, de personnes soignantes et de médecins de famille dans le processus de formulation, par le scepticisme lié à la commandite des sociétés pharmaceutiques, et par la longueur et la complexité excessives des lignes directrices^{6,7}. La Quatrième CCCDTD, ou CCCDTD4, a relevé bon nombre de ces défis, et le présent rapport résume les recommandations issues de cette conférence qui intéressent les médecins de famille. Nous entendons fournir une mise à jour utile qui informe les médecins de famille canadiens des récents progrès dans les soins de la démence, fondée sur les meilleures données probantes disponibles.

Plusieurs facteurs ont donné lieu à la CCCDTD4. Des progrès marqués en neuro-imagerie et le recours aux biomarqueurs ont stimulé de nouvelles conceptualisations de la maladie d'Alzheimer, même en l'absence de symptômes cliniques. En 2011, cela a incité le *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* (NIA-AA) des États-Unis à proposer conjointement de nouveaux critères diagnostiques aux fins de la recherche⁸⁻¹⁰. Ont précipité la CCCDTD4 des préoccupations au sujet de la migration d'enquêtes de cette nature dans les soins cliniques avant même que leur valeur diagnostique et pronostique soit connue, et l'impact éthique et financier substantiel d'utilisation clinique prématurée de leurs résultats. Ainsi, le comité avait pour objectif d'actualiser l'approche diagnostique de la maladie d'Alzheimer en se fondant sur ces facteurs. Il devait aussi actualiser les données probantes sur la mémantine, les antidépresseurs et d'autres agents psychotropes dans le traitement de la démence, de même que les lignes directrices de prise en charge de la démence précoce et des démences d'évolution rapide. La conférence a eu lieu à Montréal, au Québec, les 4 et 5 mai 2012.

Composition du comité

Un comité directeur initial, composé de spécialistes de

la démence en neurologie, neuro-imagerie, biochimie, gériatrie, éthique biomédicale et transfert des connaissances a été convoqué en mai 2011 pour sélectionner les sujets, former des équipes et rédiger les recommandations préliminaires et les rapports de synthèse qui ont ensuite été soumis à l'examen du comité à la conférence de mai 2012.

Un groupe plus vaste de disciplines était représenté à la conférence, dont les suivantes : neurologie, psychiatrie, médecine interne, gériatrie, médecine familiale, pharmacologie clinique, médecine nucléaire, radiologie, biochimie, génétique et bioéthique. Étaient présents des participants en provenance de Vancouver, BC; Calgary, AB; London, ON; Hamilton, ON; Toronto, ON; Montréal, QC; Québec, QC et Halifax, NS. L'Académie canadienne de psychiatrie gériatrique, le Collège des médecins de famille du Canada et la Société Alzheimer du Canada étaient aussi représentés. Un patient de la clinique de la mémoire était également invité, mais ne s'est pas présenté.

Commandite. Le financement excédentaire désigné pour le transfert des connaissances de la Troisième CCCDTD en 2006 a couvert les coûts de la CCCDTD4. Bien que ces fonds proviennent originalement de sociétés pharmaceutiques, la séparation temporelle et l'utilisation voulue des fonds ont éliminé toute influence commerciale sur la sélection des participants, le choix des sujets, la rédaction des rapports de synthèse et les recommandations. Étaient invités à la conférence 2 observateurs de Pfizer Canada et 2 de Novartis, en reconnaissance de leur soutien aux conférences consensuelles antérieures. Le soutien en nature était fourni par les Instituts de recherche en santé du Canada, le Canadian Dementia Knowledge Translation Network (www.lifeandminds.ca) et les bureaux des D^{rs} Serge Gauthier (Université McGill à Montréal), Christopher Patterson (Université McMaster à Hamilton) et Howard Chertkow (Université McGill).

Méthodologie

On a fait appel au système GRADE (*grading of recommendations, assessment, development, and evaluation*) pour évaluer le consensus sur les recommandations et codifier la qualité des recommandations (bonne ou faible) de même que le niveau de preuve (A à C)¹¹. Le grade des données probantes est rapporté lorsque c'est possible. Le processus s'appuyait sur l'AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) Collaboration (20 des 23 critères étaient remplis)¹². Les définitions des critères diagnostique apparaissent à l'**Encadré 1**^{8-10,13}.

Les recommandations préliminaires et les rapports de synthèse complets étaient affichés sur un site web protégé par un mot de passe et accessible à tous les participants à la conférence, pour examen et commentaires

avant la conférence. Les recommandations ont été modifiées en fonction des commentaires, révisées, puis soumises en ligne au vote final.

Tous les participants avaient un accès non restreint aux rapports de synthèse et étaient encouragés à commenter et à voter sur les recommandations. Le vote en ligne a pris fin la veille de la conférence. Durant la conférence, chaque sujet était brièvement revu avant la tenue du vote officiel sur chaque recommandation. Tous les participants (sauf les 4 observateurs de l'industrie) ont participé au vote.

Le consensus était défini comme suit : au moins 80 % des participants ayant voté en faveur de la recommandation.

Rapport

La liste complète des recommandations est publiée ailleurs^{14,15}. Les rapports de synthèse qui fournissent les données probantes et la justification qui sous-tendent chaque recommandation se trouvent à l'adresse www.cccdt.ca. Les recommandations qui intéressent les médecins de famille sont résumées à l'Encadré 2.

Nouveaux critères diagnostiques et nouvelles définitions. Le comité a adopté les critères et les définitions de la démence⁸, de la maladie d'Alzheimer⁹ et du déficit cognitif léger (DCL) causé par la maladie d'Alzheimer^{10,15} tels que formulés par le NIA-AA en 2011. Il importe aux médecins de famille de savoir que le diagnostic demeure fondamentalement clinique, même en présence de progrès technologiques conçus pour être utilisés par les professionnels de la santé dans tous les contextes cliniques sans devoir se tourner vers les tests neuropsychiatriques avancés, la neuro-imagerie ou les mesures du liquide céphalo-rachidien. Bien que plusieurs changements aux critères cliniques de base s'appuient sur une compréhension avancée des manifestations cliniques typiques, les caractéristiques essentielles (un trouble acquis de déficits cognitifs diffus, suffisant pour entraver le fonctionnement quotidien en l'absence de délirium ou de dépression grave) demeurent inchangées. Le diagnostic de la forme la plus courante de la maladie d'Alzheimer (amnésique) se caractérise par des déficits de mémoire épisodique (capacité d'apprendre de l'information nouvelle et de se rappeler de l'information récemment apprise). La nouvelle définition reconnaît également que le déficit de mémoire n'est pas toujours la déficience cognitive primaire chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Quoique beaucoup moins fréquents, les tableaux cliniques non amnésiques se déclinent en plusieurs formes faisant intervenir le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer. Les formes non amnésiques de la maladie d'Alzheimer incluent des déficits du langage, des capacités visuospatiales et de la fonction exécutive. Pour poser un diagnostic, il faut observer un déficit dans au moins 2 domaines.

Encadré 1. Critères diagnostiques et définitions

Adoption des critères de démence toutes causes proposés par le groupe de travail du NIA-AA en 2011⁸

Adoption des critères de maladie d'Alzheimer probable et possible proposés par le groupe de travail du NIA-AA en 2011⁹

- Critères diagnostiques de maladie d'Alzheimer probable
 - Le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est posé lorsque les critères de démence sont remplis, et lorsque les symptômes apparaissent graduellement sur plusieurs mois ou plusieurs années, et non soudainement sur plusieurs heures ou plusieurs jours, avec aggravation nette de la cognition. En outre, les déficits cognitifs initiaux et les plus éminents sont habituellement de nature amnésique (liés à la dégradation de l'apprentissage et du rappel de l'information récemment apprise) ou, moins souvent, de nature non amnésique (lorsque les déficiences de langage sont les plus éminentes, p. ex. difficultés à trouver ses mots). Les déficits surviennent également dans d'autres domaines, telles les capacités visuospatiales (reconnaissance des visages et des objets) et la fonction exécutive (raisonnement, jugement et résolution de problèmes). Le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable ne doit pas être posé en présence d'une maladie cérébrovasculaire concomitante substantielle.
- Critères diagnostiques de maladie d'Alzheimer possible
 - Le diagnostic de maladie d'Alzheimer possible est posé lorsque les critères de maladie d'Alzheimer sont remplis (liés à la nature des déficits cognitifs), mais que la maladie évolue de manière atypique (p. ex. le déficit cognitif apparaît soudainement et la perte cognitive n'est pas graduelle), ou lorsque les critères de maladie d'Alzheimer sont remplis, mais qu'on observe des signes de tableau clinique mixte, comme une maladie cérébrovasculaire concomitante, ou des caractéristiques cliniques de démence avec corps de Lewy, et une autre comorbidité (médicale ou neurologique), ou si le patient prend des médicaments pouvant avoir un effet substantiel sur la cognition.

Adoption des critères de DCL par le groupe de travail du NIA-AA en 2011¹⁰

- Le diagnostic de DCL est posé lorsqu'il y a préoccupation à l'égard d'un déclin de la cognition rapporté par le patient, une tierce personne ou le clinicien et en présence de signes objectifs de déficits cognitifs dans 1 ou plusieurs domaines (habituellement la mémoire) et surtout, lorsque les capacités fonctionnelles indépendantes sont préservées. La différence entre la démence et le DCL repose sur la présence ou l'absence d'une interférence substantielle de la capacité de fonctionner au travail ou durant les activités habituelles de la vie quotidienne. Le jugement clinique intervient dans le diagnostic. Des évaluations plus poussées se penchent sur la pathogenèse du DCL, et écartent les étiologies vasculaires, traumatiques et médicales tout en considérant les facteurs génétiques de la maladie d'Alzheimer.

Adoption des recommandations de 2011 de l'*American Heart Association–American Stroke Association* pour le diagnostic du déficit cognitif vasculaire¹³

DCL—déficit cognitif léger, NIA-AA—*National Institute on Aging and the Alzheimer's Association*.

Encadré 2. Recommandations

Neuro-imagerie

- En plus des indications d'imagerie structurelle déjà recommandées, une tomographie par ordinateur ou un examen d'imagerie par résonance magnétique est indiqué dans l'évaluation d'une personne présentant un déficit cognitif si la présence d'une maladie cérébrovasculaire insoupçonnée en changerait la prise en charge clinique
- Lorsque les résultats des tests d'amyloïde proviennent de l'extérieur du Canada, les médecins doivent les interpréter avec une extrême prudence, car, utilisés seuls, ces examens ne peuvent poser un diagnostic de maladie d'Alzheimer ou de DCL, ni faire la différence entre le vieillissement normal et anormal. Il est recommandé de consulter un spécialiste de la démence qui connaît bien les techniques d'imagerie. Il est aussi recommandé de conseiller les patients de ne pas subir ces examens

Biomarqueurs liquidiens

- Il n'est pas recommandé de mesurer les concentrations céphalo-rachidiennes des protéines β_{1-42} -amyloïdes et τ en pratique clinique

Démence précoce

- Tous les patients atteints de démence précoce doivent être aiguillés à une clinique de mémoire, préférablement ayant accès à des consultations et à des tests génétiques, lorsque c'est possible
- Les médecins doivent être sensibles aux enjeux spéciaux qui sont liés à la démence précoce, particulièrement en ce qui a trait à la perte de son emploi et à l'accès aux services de soutien appropriés au groupe d'âge du patient

Démence d'évolution rapide*

- On propose que la démence d'évolution rapide soit définie comme une affection qui se développe dans les 12 mois suivant l'apparition des premiers symptômes cognitifs (grade 2C)
- Après que le délirium ait été écarté, les personnes chez qui on soupçonne une démence d'évolution rapide doivent être aiguillées sans délai à un médecin expérimenté dans le traitement de cette affection, qui a accès à l'équipement de diagnostic et est capable d'organiser des examens diagnostiques complets (grade 2C)
- Chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, on propose qu'une baisse d'au moins 3 points en 6 mois du score à l'échelle MMSE, qui identifie les groupes dont le pronostic est plus grave, soit le signal pour explorer les comorbidités et revoir la prise en charge pharmacologique (grade 2B)

DCL—déficit cognitif léger, MMSE—*Mini-Mental State Examination*.

*Grade 1A est une recommandation forte qui s'appuie sur des données probantes de qualité supérieure; grade 1B est une recommandation forte qui s'appuie sur des données probantes de qualité modérée; grade 2A est une recommandation faible ou conditionnelle qui s'appuie sur des données probantes de qualité supérieure; grade 2B est une recommandation faible ou conditionnelle qui s'appuie sur des données probantes de qualité modérée; et grade 2C est une recommandation faible ou conditionnelle qui s'appuie sur des données probantes de faible ou de très faible qualité.

Les définitions et critères admis en recherche, qui incorporent les biomarqueurs comme les concentrations des protéines β_{1-42} -amyloïdes, τ et τ hyperphosphorylée dans le liquide céphalo-rachidien et la neuro-imagerie des amyloïdes cérébraux ont été évalués avec

la recommandation selon laquelle ils soient confinés à la recherche. Le terme *maladie d'Alzheimer préclinique*, utilisé par le NIA-AA, qui désigne les personnes dont la fonction cognitive est normale, mais qui présentent des concentrations anormales d'amyloïdes cérébrales (détectées par tomographie par émission de positons ou par une mesure du liquide céphalo-rachidien) a été rejeté car il est prématuré⁹. Le critère diagnostique du DCL causé par la maladie d'Alzheimer utilisé par le NIA-AA a été recommandé avec prudence dans les pratiques cliniques spécialisées¹⁰. Les recommandations de 2011 de l'*American Heart Association–American Stroke Association* pour le diagnostic de déficit cognitif vasculaire a également été évalué¹³.

Neuro-imagerie. Bien que la neuro-imagerie ne soit pas nécessaire chez tous les patients ayant un déficit cognitif, elle est indiquée chez de nombreux patients qui consultent leur médecin de famille, comme le recommandaient les lignes directrices précédentes. Les médecins de famille seront intéressés par l'indication additionnelle pour la neuro-imagerie structurelle : une tomographie par ordinateur ou un examen d'imagerie par résonance magnétique est indiqué dans l'évaluation d'une personne présentant un déficit cognitif *si la présence d'une maladie cérébrovasculaire insoupçonnée en changerait la prise en charge clinique*.

L'imagerie métabolique (tomographie par émission de positons avec traceurs amyloïde) (à l'aide du fludéoxyglucose 18F), l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et la spectroscopie par résonance magnétique sont réservées aux contextes de la recherche et des cliniques spécialisées.

Les médecins de famille doivent savoir que lorsque les résultats de ces examens proviennent de l'extérieur du Canada, la CCCD4 préconise leur interprétation avec une extrême prudence car, utilisés seuls, ces examens ne peuvent poser un diagnostic de maladie d'Alzheimer ou de DCL, ni faire la différence entre le vieillissement normal et anormal. Il est recommandé de consulter un spécialiste de la démence qui connaît bien les techniques d'imagerie.

Biomarqueurs liquidiens. La découverte selon laquelle le taux de protéines β_{1-42} -amyloïde dans le liquide céphalo-rachidien est abaissé chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer a donné lieu à de nombreuses études de mesures de cette protéine chez les patients à différents stades de la démence. Par ailleurs, les taux de protéines τ et τ hyperphosphorylées dans le liquide céphalo-rachidien sont élevés chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et d'autres affections neurologiques. Bien que ces constatations soient importantes, le message pratique pour les médecins de famille est que la mesure des taux des

protéines β_{1-42} -amyloïde et τ n'a aucune utilité clinique au Canada, bien qu'elle fasse partie des protocoles de recherche observationnelle et thérapeutique.

Démence précoce. La démence qui apparaît avant l'âge de 65 ans présente ses défis uniques. Puisqu'il s'agit d'une affection rare, la plupart des spécialistes, autres que ceux qui ont beaucoup d'expérience en démence, verront rarement ces patients. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer précoce, les mutations autosomiques dominantes (préséniline 1 et 2, protéine précurseure de l'amyloïde) pourraient être impliquées et les consultations et examens génétiques pèsent lourd dans la balance. L'apparition des symptômes alors que la personne fait toujours partie de la population active soulève d'importantes questions concernant le maintien de l'emploi, l'obtention de soins, l'assurance, les prestations d'invalidité et la retraite.

Le message pratique à l'intention des médecins de famille est le suivant : étant donné la rareté de l'affection, tous les patients atteints de démence précoce doivent être aiguillés à un spécialiste qui a l'expertise avancée dans ce domaine et accès à des consultations et à des tests génétiques, le cas échéant. Cela s'ajoute aux recommandations antérieures concernant l'aiguillage des patients aux spécialistes⁵. Les médecins de famille doivent également être sensibles aux enjeux spéciaux qui sont liés à la démence précoce, particulièrement en ce qui a trait à la perte de son emploi et à l'accès aux services de soutien appropriés au groupe d'âge du patient.

Démence d'évolution rapide. La démence d'évolution rapide est une affection rare dont les étiologies possibles sont nombreuses et qui est mal définie dans la littérature. La maladie de Creutzfeldt-Jakob en est une cause éminente (et une maladie à déclaration obligatoire au Canada), il faut prendre bien soin d'identifier les affections potentiellement traitables comme la maladie vasculaire insoupçonnée, la pathogénie structurelle réversible (26 % des démences d'évolution rapide), les infections et les troubles médiés immunologiquement¹². Une définition standard et une approche d'investigation ont été proposées d'après les données probantes ressorties des séries de cas.

Pour les médecins de famille, le message est le suivant : la démence d'évolution rapide est une affection qui évolue en 12 mois après l'apparition des premiers symptômes cognitifs. Les personnes chez qui on soupçonne une démence d'évolution rapide doivent être aiguillées sans délai à un médecin expérimenté dans le traitement de cette affection, qui a accès à l'équipement de diagnostic et est capable d'organiser des examens diagnostiques complets.

Traitement des symptômes. Des mises à jour pharmacologiques du traitement symptomatique ont

été recommandées pour la maladie d'Alzheimer, la démence de la maladie de Parkinson, la dépression, et l'agitation et l'agressivité dans la maladie d'Alzheimer.

Des essais convaincants ont montré que les inhibiteurs de la cholinestérase sont efficaces pour traiter des affections autres que la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Ces agents devraient donc être envisagés chez les patients dont la maladie d'Alzheimer a un élément de maladie cérébrovasculaire (le type le plus fréquent de démence mixte), de démence de la maladie de Parkinson et de tous les stades de la maladie d'Alzheimer. Ces agents ne sont pas recommandés dans les cas de démence vasculaire pure (une affection peu fréquente) ou pour traiter les symptômes neuropsychiatriques. Aucune donnée probante n'indique clairement qu'un inhibiteur de la cholinestérase est plus efficace qu'un autre, le choix repose donc sur d'autres facteurs. Bien qu'il soit rationnel d'associer les inhibiteurs de la cholinestérase à la mémantine, cette association est dépourvue d'un bienfait net, en raison de leurs différents modes d'action et de leur innocuité en association. Des lignes directrices sont proposées pour mettre fin au traitement par un inhibiteur de la cholinestérase chez un patient. Les manifestations indésirables sont principalement gastriques, mais incluent également les céphalées et les étourdissements avec la mémantine¹⁶ (**Encadré 3**).

Les traitements non pharmacologiques doivent être envisagés avant d'instaurer la médication chez les personnes atteintes d'une démence qui sont agitées ou agressives, car les bienfaits potentiels de tous les agents antipsychotiques doivent être soupesés contre leurs risques substantiels (accidents vasculaires cérébraux et mortalité). La rispéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole peuvent être envisagés dans les cas d'agitation, d'agressivité et de psychose sévères liées à la démence, là où il y a un risque de danger pour le patient ou autrui. Le rôle des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, de la trazodone et de la quétiapine n'a pas été élucidé dans la prise en charge de l'agitation.

Il faut éviter le valproate dans les cas d'agitation et d'agressivité chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. De nouvelles données concernant la toxicité, la perte accélérée du volume du cerveau, l'aggravation de l'insuffisance cognitive et le risque similaire de mortalité observé avec les antipsychotiques chez les patients atteints de démence a donné lieu à une recommandation plus forte contre l'emploi du valproate dans ce contexte.

Formulation des lignes directrices futures. Pour assurer la pertinence des lignes directrices, les médecins de famille devraient participer à toutes les étapes de leur formulation, y compris à la sélection des sujets. À l'avenir, les sujets devraient traiter des défis liés à la prestation de soins

Encadré 3. Traitement symptomatique : *Grade 1A est une recommandation forte qui s'appuie sur des données probantes de qualité supérieure; grade 1B est une recommandation forte qui s'appuie sur des données probantes de qualité modérée; grade 2A est une recommandation faible ou conditionnelle qui s'appuie sur des données probantes de qualité supérieure; grade 2B est une recommandation faible ou conditionnelle qui s'appuie sur des données probantes de qualité modérée; et grade 2C est une recommandation faible ou conditionnelle qui s'appuie sur des données probantes de faible ou de très faible qualité.*

Traitement pharmacologique

- Nombreux sont les cas de démence qui reposent sur plus d'une affection contribuant à leur cause, le plus souvent une association de maladie d'Alzheimer et d'autres pathologies cérébrales. La prise en charge doit reposer sur les diagnostics qu'on croit qu'ils contribuent de manière prédominante (grade 1B)
- Les inhibiteurs de la cholinestérase sont une option thérapeutique recommandée dans les cas de maladie d'Alzheimer avec élément de maladie cérébrovasculaire (grade 1B)
- Les inhibiteurs de la cholinestérase sont une option thérapeutique recommandée dans les cas de démence liée à la maladie de Parkinson (grade 1A)
- Les 3 inhibiteurs de la cholinestérase ont été efficaces dans le traitement de la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Il est recommandé de faire l'essai d'un inhibiteur de la cholinestérase chez la plupart des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (grade 1A)
- Les données probantes sur lesquelles reposerait une recommandation en faveur ou contre l'emploi des inhibiteurs de la cholinestérase sur le marché dans le traitement de la démence vasculaire sont insuffisantes et contradictoires (grade 2B)
- Les comparaisons directes ne laissent entrevoir aucune différence entre les inhibiteurs de la cholinestérase (grade 2B). Le choix de l'agent repose sur le profil des manifestations indésirables, la facilité d'emploi, la familiarité, et les différences entre les agents sur le plan de leurs propriétés pharmacocinétiques et autres mécanismes d'action.
- Le traitement d'association par un inhibiteur de la cholinestérase et la mémantine est rationnel (puisque les modes d'action des médicaments sont différents) et semble sûr, mais les données probantes sont insuffisantes pour faire une recommandation en faveur ou contre cette association (grade 2B)
- En raison d'une stimulation cholinergique centrale et périphérique accrue, les inhibiteurs de la cholinestérase pourraient :
 - accroître le risque de saignement gastrique, particulièrement chez les patients atteints d'un ulcère ou qui prennent des anti-inflammatoires;
 - moins souvent produire une bradycardie ou un blocage cardiaque chez les patients avec ou sans insuffisance cardiaque;
 - exacerber l'asthme ou une autre maladie respiratoire;
 - causer une obstruction de l'évacuation urinaire;
 - accroître le risque de crises convulsives;
 - prolonger les effets de la succinylcholine (relaxant musculaire)
- On peut envisager de faire l'essai d'un antidépresseur si la réponse du patient aux interventions non pharmacologiques est inadéquate ou si celui-ci est atteint d'un trouble dépressif majeur, d'une dysrythmie sévère ou de labilité émotionnelle sévère (grade 2A)
- Il ne faut pas utiliser le valproate dans les cas d'agitation et d'agressivité liés à la maladie d'Alzheimer (grade 1A)
- Aucune donnée probante de qualité ne peut appuyer une recommandation en faveur ou contre l'emploi des inhibiteurs de la cholinestérase ou de la mémantine dans le traitement des symptômes neuropsychiatriques (grade 2B)
- Les interventions non pharmacologiques contre l'agitation et l'agressivité liées à la démence incluent l'identification et la prise en charge des facteurs de potentialisation (médicaux, psychiatriques, de médiation, environnementaux)
- La rispéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole doivent être envisagés dans les cas d'agitation, d'agressivité et de psychose sévères liées à la démence posant un danger pour le patient et autrui. Les bienfaits potentiels de tous les antipsychotiques doivent être soupesés contre les risques substantiels, comme les effets indésirables de nature cérébrovasculaire et la mortalité (grade 2A)
- À l'heure actuelle, les données probantes sont insuffisantes pour faire une recommandation en faveur ou contre l'emploi de la quétiapine dans la prise en charge de l'agitation, de l'agressivité et de la psychose sévères liées à la démence (grade 2B)
- Les données probantes sont insuffisantes pour faire une recommandation en faveur ou contre l'emploi des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou de la trazodone dans la prise en charge des patients agités (grade 2B)

Arrêt du traitement par les inhibiteurs de la cholinestérase

- En raison des effets secondaires connus et du coût lié au traitement prolongé par les inhibiteurs de la cholinestérase, il faut envisager de mettre un terme au traitement dans le contexte d'une aggravation possible de la fonction cognitive et d'une déficience fonctionnelle accrue (grade 2B). Il est proposé de mettre fin au traitement par les inhibiteurs de la cholinestérase en présence des conditions suivantes :
 - Le patient, soignant ou mandataire décide de mettre fin au traitement par les inhibiteurs de la cholinestérase après avoir été mis au courant des risques et des bienfaits associés à la poursuite du traitement ou à l'arrêt de celui-ci
 - Le patient n'observe pas le traitement et continuer de prescrire le médicament serait inutile
 - Le rythme du déclin cognitif, fonctionnel ou comportemental du patient est plus rapide durant le traitement qu'il ne l'était avant
 - Le patient présente des effets indésirables qui sont intolérables et ceux-ci sont certainement ou probablement liés aux inhibiteurs de la cholinestérase
 - Les comorbidités du patient font que l'emploi continu du médicament est risqué ou futile (p. ex. maladie en phase terminale)
 - La démence du patient a progressé à un stade (p. ex. Échelle de détérioration globale, stade 7) où le traitement continu n'apporterait aucun bienfait
- Il est recommandé de réduire la dose graduellement avant d'arrêter l'administration. Si celle-ci est interrompue en raison d'un manque perçu d'efficacité, il est recommandé d'observer le patient pendant 1 à 3 mois pour surveiller la survenue d'un déclin observable. Le cas échéant, il faut envisager de reprendre le traitement (grade 2C)

de premier recours complets et holistiques aux familles, aux personnes soignantes et aux patients vivant avec la démence. Ces sujets pourraient inclure des stratégies pour divulguer les nouveaux diagnostics de démence, une approche thérapeutique à la démence dans le contexte des comorbidités multiples, la prise en charge des comportements sensibles dans la communauté, l'évaluation et le soutien aux personnes soignantes, une approche pour les enfants et adolescents qui vivent avec un adulte atteint de démence, le sexe et la démence et les programmes interprofessionnels de soins primaires pour la démence.

Conclusion

Plusieurs recommandations de la CCCDTD4 intéresseront les médecins de famille, dont les mises à jour sur le traitement symptomatique de la démence et les lignes directrices sur la prise en charge des patients atteints de démence précoce et d'évolution rapide. Malgré les percées notables de la technologie, le diagnostic demeure fondamentalement clinique. Il est cependant crucial que les médecins de famille connaissent ces progrès technologiques qui modifient rapidement la façon dont on discute de la démence et comment celle-ci est conceptualisée au Canada et ailleurs. À la CCCDTD4, nous visons à faire tomber plusieurs obstacles à l'application optimale des lignes directrices sur le traitement de la démence en reconnaissant que les médecins de famille sont des acteurs de premier plan dans la prestation des soins aux personnes atteintes de démence.

La **D^{re} Moore** est professeure agrégée à la Faculté de médecine familiale de l'Université McMaster, à Hamilton, Ont. Le **D^r Patterson** est professeur à la Division de médecine gériatrique de la Faculté de médecine de l'Université McMaster, à Hamilton, Ont. La **D^{re} Lee** est professeure clinique agrégée à la Faculté de médecine familiale de l'Université McMaster. La **D^{re} Vedel** est professeure agrégée à la Division de gériatrie de la Faculté de médecine familiale de l'Université McGill, à Montréal, au Québec. Le **D^r Bergman** est président de la Faculté de médecine familiale, professeur de médecine familiale à la Faculté de médecine et d'oncologie et le **D^r Joseph Kaufmann** est professeur de gériatrie à l'Université McGill.

Remerciements

Le financement de la Quatrième conférence consensuelle canadienne sur le diagnostic et le traitement de la démence a été assuré par les Instituts canadiens de la recherche en santé et le *Canadian Dementia Knowledge Translation Network*. Le soutien en nature a été fourni par les bureaux des **D^{rs} Serge Gauthier** (Université McGill), **Christopher Patterson** (Université McMaster) et **Howard Chertkow** (Université McGill). Nous tenons à remercier MedPlan pour le soutien logistique et de télécommunication, ainsi que le *McGill Centre for Studies in Aging* pour son aide.

Collaborateurs

Les **D^{rs} Moore, Lee, Vedel** et **Bergman** ont participé à la conférence à titre de représentants des médecins de famille. Le **D^r Patterson** a supervisé la conférence à titre de coprésident. Tous les auteurs ont contribué à l'interprétation des recommandations, à la rédaction du manuscrit aux fins de soumission et ont donné l'autorisation finale de publication. Cet article a été soumis au nom des participants à la Quatrième conférence consensuelle canadienne sur le diagnostic et le traitement de la démence : A. Al Rashed, R. Bartha, H. Bergman, J. Bethell, S. Black, C. Bocti, M. Borrie, A. Burham, C. Cook, J. Crowson, M. Donnelly, H. Feldman, S. Gauthier, M. Gordon, G. Heckman, N. Herman, D. Hogan, G.Y.R. Hsiung, G. Inglis, C. Jacova, R. Laforce, K. Lanctot, K. Leclair, L. Lee, M. Masselis, F. Masoud, A. Moore, C. Patterson, S. Prasad, K. Rabheru, K. Rockwood, P. Rosa-Neto, D. Sadovnick, J.P. Soucy, L. Trudeau, I. Vedel, M. Williams.

Intérêts concurrents

Aucun déclaré

Correspondance

D^{re} Ainsley Moore, Faculté de médecine familiale, Université McMaster, 1200 Main St. W., Hamilton ON L8N 3Z5; téléphone 905 525-9140; téléc. 905 521-5594; courriel amoore@mcmaster.ca

Références

- Société Alzheimer. *Raz-de-marée : Impact de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada*. Toronto, ON : Société Alzheimer du Canada; 2010.
- Organisation mondiale de la Santé, Alzheimer's Disease International. *La démence : une priorité de santé publique*. Genève, Suisse : Organisation mondiale de la Santé; 2012.
- Troisième conférence canadienne de consensus sur le diagnostic et le traitement de la démence. *Recommandations approuvées*. Montréal, QC : Conférence canadienne de consensus sur le diagnostic et le traitement de la démence; 2007. Accessible à : www.cccdttd.ca/pdfs/Recommandations_approuvees_CCCDTD_2007.pdf. Réf. du 19 octobre 2012.
- Organizing Committee, Canadian Consensus Conference on the Assessment of Dementia. *Assessing dementia: the Canadian consensus*. *CMAJ* 1991;144(7):851-3.
- Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GY, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia : 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 2008;178(5):548-56.
- Pimlott NJG, Persaud M, Drummond N, Cohen CA, Silvius JL, Seigel K, et coll. Le médecin de famille canadien face à la démence Première partie : Lignes directrices pour la pratique clinique : sensibilisation, attitudes et opinions. *Médecin de famille canadien* 2009 55: 506-507.e5. Accessible à : <http://www.cfp.ca/content/55/5/506.full.pdf.html?sid=ca41a36a-d657-4b7f-8a1a-d05d71f9eb3e>. Réf. du 20 mars 2014.
- Pimlott NJG, Persaud M, Drummond N, Cohen CA, Silvius JL, Seigel K, et coll. Le médecin de famille canadien face à la démence Deuxième partie : Comprendre les défis associés au traitement de la démence. *Médecin de famille canadien* 2009 55: 508-509.e7. Accessible à : <http://www.cfp.ca/content/55/5/508.full.pdf.html?sid=b7f44bce-7417-4a20-9342-ef8d0686ffdc>. Réf. du 20 mars 2014.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et coll. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263-9. Cyberpub. du 21 avril 2011.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et coll. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):280-92. Cyberpub. du 21 avril 2011.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et coll. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):270-9. Cyberpub. du 21 avril 2011.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et coll. GRADE : an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6.
- AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12(1):18-23.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et coll. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(9):2672-713. Epub 2011 Jul 21.
- Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et coll. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4). *Can Geriatr J* 2012;15(4):120-6. Cyberpub. du 4 décembre 2012.
- Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et coll. 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *Can J Neurol Sci* 2012;39(6 Suppl 5):S1-8.
- Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et coll. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2002;137(11) : 875-83.
