

Réunion de consensus

24 novembre 2005

Rapport du jury
Texte complet (version longue)

L'usage efficient des médicaments dans le traitement de la dé- mence chez les personnes âgées

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière des médicaments

Promoteur

Monsieur R. DEMOTTE, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière des médicaments

Président: M. VERMEYLEN

Vice-présidents: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, A. VAN DE VIJVER, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Comité d'organisation

Président: G. Verpooten

Secrétaire: H. Beyers (INAMI)

Experts: T. Mets, W. Pelemans

Groupe bibliographique: P. Cras, R. Vandenberghe

Jury: M. Hanset, P. De Wit

Membres: M. Boutsen, P. Chevalier, Ch. de Galocsy, H. Proesmans, W. Schrooyen, F. Sumkay, J. Voisey

INAMI: M. de Falleur, A. De Swaef

Groupe bibliographique

Collaboration entre les groupes bibliographiques de la "KU Leuven" et du "Belgian Dementia Council"

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion des prestations pharmaceutiques, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervuren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

24 novembre 2005

L'usage efficient des médicaments dans le traitement de la démence chez les personnes âgées.

Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière des médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par le KULeuven et le "Belgian Dementia Council"), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be: Médicaments et autres ... – "Réunions de consensus" :

<http://www.riziv.fgov.be/drug/fr/pharmanet/consensus/index.htm>).

Composition du jury

Représentants des médecins

Patrick De Wit (spécialiste) Vice-Président
Michel Hanset (médecin généraliste) Président
Jacques Marin (médecin généraliste)
Barbara Michiels (médecin généraliste)
Bénédicte Quivron (spécialiste)
Els Van Moer (spécialiste)

Représentants des organismes assureurs

Luc Hutsebaut
Boudewijn Dhaese

Représentants des pharmaciens

Philippe Demoulin
Jan Saevels

Représentant des paramédicaux

Ariane Dillen
Jurn Verschraegen

Représentant du public

Jules Collier

Secrétariat des réunions du jury

Johan De Haes
André De Swaef

Introduction

Le jeudi 24 novembre 2005, l'INAMI a organisé une réunion de consensus concernant l'usage efficient des médicaments dans le traitement de la démence chez les personnes âgées.

La démence est un trouble global acquis des fonctions cognitives. Dans le monde occidental, on estime que 5% des plus de 65 ans sont atteints de démence. Chez 50 à 60% de ces personnes, c'est la maladie d'Alzheimer qui serait à la base de la démence. Pour l'heure, le traitement pharmacologique est uniquement axé sur les manifestations cliniques de la maladie. Les médicaments les plus utilisés pour influencer les fonctions cognitives sont les inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, rivastigmine et galantamine) et la mémantine. En 2004, l'assurance obligatoire des soins de santé a dépensé pratiquement 16,4 millions d'euros pour ces produits. Outre l'importance de ces dépenses, c'est également le doute relatif à l'efficacité de ces médicaments qui a motivé le Comité de l'évaluation des pratiques médicales en matière des médicaments dans son choix du thème de cette réunion de consensus: le traitement de la démence chez les personnes âgées.

Outre les médicaments qui agissent sur les fonctions cognitives, dans le pratique, on administre aussi fréquemment des antipsychotiques aux patients âgés déments. Le recours aux neuroleptiques dans la démence fait également partie du thème de cette réunion.

Afin de profiler l'efficacité des médicaments dans le traitement de la démence chez le sujet âgé, il ne suffit pas de s'intéresser à leur effet sur le fonctionnement du patient. La prise en charge d'une personne démente a un retentissement considérable sur son entourage immédiat. En conséquence, nous allons également tenter de voir si l'administration de ces médicaments soulage aussi l'immense fardeau supporté par les personnes chargées de la prise en charge de ces patients.

Même si c'est la discussion du traitement médicamenteux de la démence qui constitue le thème principal de cette réunion, une attention sera accordée à la prise en charge non médicamenteuse de la démence.

Les exposés des différents experts porteront sur plusieurs axes importants dans le traitement de la démence chez le sujet âgé: l'épidémiologie de cette affection ainsi que son pronostic d'évolution, le diagnostic, les chiffres de consommation des médicaments prescrits pour la soigner, le rôle et l'utilité relative des différents traitements, tant médicamenteux que non médicamenteux, en mettant tout particulièrement l'accent sur les preuves de ce traitement telles qu'elles apparaissent dans la littérature internationale.

1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*EBM*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 24 novembre 2005. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques publiées par le groupe bibliographie et les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. Niveaux de preuves attribués aux conclusions

Afin d'élaborer des directives, le jury a appliqué les niveaux de preuve scientifiques suivants :

Niveau de preuve I a : 1 ou plusieurs méta-analyses de qualité suffisante, plusieurs ECR (Essais Cliniques Randomisés) de qualité suffisante

Niveau de preuve I b : 1 ECR de qualité suffisante

Niveau de preuve II : des méta-analyses ou ECR de qualité insuffisante ou avec des résultats contradictoires, des études autres que ECR (cohortes, cas-témoins, séries de cas) sur la base de l'évaluation de la qualité des données par le jury ou les experts.

Niveau de preuve III : opinions d'experts fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.

3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la bibliographie et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

Question 1

Quelles sont l'incidence et prévalence attendues des différentes formes de démence chez les personnes âgées?

Question 2

Chez les personnes âgées, comment pose-t-on le diagnostic des différents types de démence? Dans la pratique quotidienne, quelle est la valeur des critères de diagnostic utilisés dans les RCT?

Question 3

Questions concernant les thérapies pharmacologiques améliorant les capacités cognitives chez les patients âgés souffrant de démence:

- Quelles thérapies ont un effet démontré sur la cognition?
- Y a-t-il un effet clinique positif observable? Quel est l'effet sur la qualité de vie? Quel est l'effet sur les aidants naturels?
- Chez quel type de population ces effets ont-ils été démontrés (patients à domicile ou résidant en MR/MRS, en fonction du diagnostic)?
- Durant combien de temps est-il sensé de poursuivre ces thérapies et quels sont les éventuels éléments à prendre en compte pour prolonger leur usage?
- Quels sont les effets indésirables et quelle est leur importance?

Question 4

Questions concernant les neuroleptiques utilisés chez les patients âgés souffrant de démence:

- Quelles sont les indications pour l'usage des neuroleptiques?
- Quels sont les effets des neuroleptiques? Quels sont les effets sur la qualité de vie? Quels sont les effets sur les aidants naturels?
- Dans quelles populations ces effets ont-ils été démontrés (patients à domicile ou résidant en MR/MRS)?
- Quel est l'intérêt et la plus-value des neuroleptiques?
- Quelle est la plus-value des récents neuroleptiques par rapport aux anciens?
- Quels sont les effets indésirables et les interactions et quelle est leur importance?

Question 5

Quels médicaments doivent être évités chez les patients âgés souffrant de démence?

Question 6

Quels sont les traitements non pharmacologiques? Existe-t-il des preuves à ce sujet?

Question 7

Recommandations concernant les traitements pharmacologiques et non-pharmacologiques? Quelles doivent être les priorités des autorités dans le traitement des personnes âgées souffrant de démence?

4. Liste des abréviations utilisées

AAN	American Academy of Neurology
AD	Maladie d'Alzheimer
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale
ADCS-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Life
ADDTC	Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers
ADL-score	Activities of Daily Life – score
AIDS	Acquired ImmunoDeficiency Syndrome
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AVC	Accident Cérébro-Vasculaire
AVJ	Activités Vie Journalière
BEHAVE-AD	BEHAVEvioral pathology in Alzheimer's Disease Scale
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia
CDR-NH	Clinical Dementia Rating Scale – Nursing Home version
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CGI	Clinical Global Impression scale
CGIC	Clinical Global Impression of Change
CI	Confidence Interval
CIBIC-plus	Clinician's Interview Based Impression of Change
CMAI	Cohen-Mansfield Agitation Inventory
CO	Monoxyde de carbone
CYP450	Cytochrome P – 450 enzyme
D	Patients à domicile
DCL	Démence à Corps de Lewy
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual 4 th Ed.
EBM	Evidence Based Medicine
EEG	Electro-EncéphaloGramme
EMEA	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
ERDA	Epidemiology Research on Dementia in Antwerp
FDA	Food and Drug Administration
GDS-échelle	Global Deterioration Scale
HDL	High Density Lipoproteins
IADL	Instrumental Activities of Daily Living scale
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LDL	Low Density Lipoproteins
L – G	Formes légères à graves
L – M	Formes légères à modérées
M – G	Formes modérées à graves
MMSE	Mini Mental State Examination
MMT	Mini Mental Test
MR	Maison de Repos
MRS	Maison de Repos et de Soins
MS	Multiple Sclerose
NICE	National Institute of Clinical Excellence
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NINCDS-AIREN	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche en l'ENseignement
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NPI	NeuroPsychiatric Inventory
NPI-NH	NeuroPsychiatric Inventory – Nursing Home version
NS	Non Significatif
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

PDS	Progressive Deterioration Scale
PET	Positron Emission Tomography
QALY	Quality Adjusted Life Years
RCT	Randomized Controlled Trial
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TCA	Antidépresseurs tricycliques
VD	Démence vasculaire
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

5. Spécialités pharmaceutiques

Tableau 1

Principe actif	Spécialité	Posologie	Forme galénique	Dose	Conditionnement	Prix public (euros)	Coût moyen (euros)	
							Jour ²	Année
Donépézil	Aricept	5 mg/jour (si nécessaire après 1 mois 10mg/jour) en 1 prise	Comp.	5 mg	28	96,69	5,18	1891
				10 mg	28	96,69	2,59	645
					56	171,52	2,30	838
Rivastigmine	Exelon	3 mg/jour, pendant au moins deux semaines, ensuite augmenter progressivement jusqu'à un max. de 12 mg/jour; en 2 prises	Caps.	1,5 mg	56	80,19	7,16	2613
				3 mg	56	85,58	3,82	1394
				4,5 mg	56	85,58	2,55	930
				6 mg	56	87,57	1,95	713
Galantamine	Reminyl	8 mg/jour en 2 prises (libération prolongée 1 prise) pendant 4 semaines; ensuite passer progressivement à 24mg/jour en 2 prises (libération prolongée en 1 prise)	Comp.	4 mg	56	68,07	4,86	1775
				8 mg	56	93,95	3,36	1225
					112	174,56	3,12	1138
				12 mg	56	103,36	2,46	898
					112	188,00	2,24	817
			Caps. retard.	8 mg	28	68,07	4,86	1775
				16 mg	28	93,95	3,36	1225
					84	255,22	3,04	1109
				24 mg	28	103,36	2,46	898
					84	275,37	3,28	798
Sol. buv.	4 mg/ml	100 ml	83,87	3,35	1225			

² Coût journalier: moyenne arithmétique du coût journalier minimal et maximal en tenant compte de la posologie minimale et maximale.

Tableau 1 (suite 1)

Principe actif	Spécialité	Posologie	Forme galénique	Dose	Conditionnement	Prix public (euros)	Coût moyen (euros)	
							Jour ³	Année
Mémantine	Ebixa	5 mg/jour augmenter progressivement à 20 mg/jour en 2 prises	Comp.	10 mg	56	95,21	2,13	776
			Sol.	10 mg/g	50 g	86,04	2,15	785
Ginkgo biloba	Memfit	40 – 80 mg; 3/jour	Caps.	60 mg	30	18,50	1,85	675
	Tanakan		Comp.	40 mg	30	11,47	1,72	628
					90	28,95	1,45	528
			Sol. buv.	40 mg/ml	30 ml	11,47	1,72	628
	Tavonin	40 – 80 mg; 3/jour	Comp.	40 mg	50	19,09	1,72	627
100					33,08	1,49	543	

³ Coût journalier: moyenne arithmétique du coût journalier minimal et maximal en tenant compte de la posologie minimale et maximale.

Tableau 1 (suite 2)

Principe actif	Spécialité	Posologie	Forme galénique	Dose	Conditionnement	Prix public (euros))	Coût moyen (euros)	
							Jour ⁴	Année
Halopéridol	Haldol	1 – 6 mg/jour i.m. 50 – 300 mg/4 semaines	Comp.	2 mg	25	4,48	0,31	114
				5 mg	25	10,32	0,29	105
				20 mg	20	21,18	0,25	90
			Gtts	2 mg/ml	15 ml	2,58	0,30	110
					30 ml	4,69	0,27	100
					10 mg/ml	30 ml	21,83	0,25
			Sol. inj.	5 mg/ml	5 x 1 ml	5,35		
			Amp. IM	50 mg/ml	1 x 1 ml	11,36	1,42	518
				100 mg/ml	1 x 1 ml	18,18	1,14	415
150 mg/3ml	1 x 3 ml	26,47		1,10	403			
Risperidone	Risperdal	4 – 6 mg/jour	Comp.	1 mg	6	6,79	5,66	2065
					60	47,00	3,92	1430
				2 mg	20	37,33	4,67	1703
					60	84,48	3,52	1285
				3 mg	20	51,14	4,26	1556
					60	121,89	3,39	1236
			Sol. buv.	1 mg/ml	30 ml	30,54	5,09	1858
					100 ml	72,03	3,60	1315
	Risperdal Consta	25 – 50 mg/2 semaines	Pdr. pr inj.	25 mg	2 ml	128,78	9,20	3357
				37,5 mg	2 ml	170,46	12,18	4444
				50 mg	2 ml	200,24	14,30	5221
Risperdal Instasolv	4 – 6 mg/jour	Comp. disp.	1 mg	28	31,99	5,71	2085	
			2 mg	28	54,64	4,88	1781	

⁴ Coût journalier: moyenne arithmétique du coût journalier minimal et maximal en tenant compte de la posologie minimale et maximale.

Tableau 1 (suite 3)

Principe actif	Spécialité	Posologie	Forme galénique	Dose	Conditionnement	Prix public (euros)	Coût moyen (euros)		
							Jour ⁵	Année	
Olanzapine	Zyprexa	5 – 10 mg/jour	Comp.	5 mg	28	67,25	3,60	1315	
				7,5 mg	56	174,65	4,42	1613	
				10 mg	28	125,16	3,35	1224	
				Pdr. pr inj.	10 mg	1	7,46		
	Zyprexa Velotab	5 – 10 mg/jour	Comp. lyofil.	5 mg	28	67,25	3,60	1315	
				10 mg	28	125,16	3,35	1224	
Amisulpride	Solian	50 – 800 mg/jour	Comp.	50 mg	30	18,84	5,34	1948	
				100 mg	60	57,45	4,07	1485	
				200 mg	30	57,45	4,07	1485	
					120	178,07	3,15	1151	
			Sol. buv.	100 mg/ml	60 ml	57,45	4,07	1485	
Aripiprazole	Abilify	15 – 30 mg/jour	Comp.	10 mg	28	125,05	10,05	3668	
				15 mg	28	125,05	6,70	2445	
				30 mg	28	114,69	3,88	1415	
Quétiapine	Seroquel ⁶	300 – 450 mg/jour	Comp.	25 mg	6	6,35	15,88	5794	
				100 mg	60	85,28	5,33	1945	
				200 mg	60	121,89	3,81	1390	
				300 mg	60	178,00	3,71	1354	
Clozapine	Clozapine Bexal	200 – 450 mg/jour	Comp.	25 mg	30	5,85	2,54	925	
				50 mg	30	8,24	1,79	652	
				100 mg	30	19,40	2,10	767	
	Leponex	200 – 450 mg/jour	Comp.	25 mg	30	8,35	3,62	1321	
				100 mg	30	29,60	3,21	1170	

⁵ Coût journalier: moyenne arithmétique du coût journalier minimal et maximal en tenant compte de la posologie minimale et maximale.

⁶ Remarque: de Seroquel il existe également un 'paquet starter' de 10 comprimés (6 x 25 mg; 3 x 100 mg; 1 x 200 mg) avec un prix public de 15,84 euros.

6. Définitions

Incidence:⁷

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (la plupart du temps, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou d'incidence instantanée.

L'*incidence cumulée* (*syn:le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le taux d'*incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas de maladies au cours d'une période déterminé par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Temps de décalage:

La période pendant laquelle l'effet du traitement persiste après son arrêt.

Prévalence:⁸

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades divisé par le nombre total de personnes examinées qui risquent de présenter cette maladie.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Dans ce concept, la qualité de vie liée à la santé en cas de santé parfaite est assimilée à 1 et le décès correspond à la valeur 0. Les années ajustées à la qualité de la vie (Quality Adjusted Life Years, QALY) correspondent donc à la qualité de la vie dans un état donné divisé par le temps passé dans cet état.

⁷ Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

⁸ Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

Conclusions

Le jury, réuni le 24 novembre 2005 en réunion de consensus, s'est concerté après avoir étudié la revue de la littérature et écouté les exposés des experts et est arrivé aux conclusions suivantes :

1. Incidence et prévalence de la démence chez le sujet âgé

Remarque: Le jury souhaite insister sur le fait que durant la réunion de consensus, il a reçu insuffisamment d'informations précises pour être à même de répondre à la présente question. Afin de pouvoir malgré tout formuler une réponse, il a fait appel à d'autres sources. De même, le jury constate qu'en Belgique, les données épidémiologiques nécessaires font défaut et que des recherches complémentaires sont nécessaires en la matière.

Il n'est possible de formuler une réponse univoque à cette question car elle est tributaire d'un certain nombre de facteurs:

- Il est évident que la catégorisation d'une personne en tant que "démence" est fonction de l'observateur et de la méthode utilisée. L'observateur peut être un épidémiologiste qui fonde sa conclusion sur les résultats d'une batterie de tests. Il peut s'agir d'un clinicien qui se basera sur un examen clinique. A son tour, le commun des mortels se fondera sur sa perception d'une atteinte des facultés cognitives et sur le fait que la personne a besoin de soins. Dans tous ces cas, le résultat peut être (très) différent.
- Il existe différentes formes de démence: (Lobo 2000)
 - 50 – 60%: maladie d'Alzheimer
 - 10 – 25%: démence vasculaire
 - 10 – 20%: formes mixtes de maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire
 - 10 – 15%: démence à corps de Lewy
 - 10%: démence frontotemporale.
- D'autres causes (notamment une infection par le virus du SIDA, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la sclérose en plaques, la maladie de Creutzfeld-Jacob, l'hydrocéphalie à pression normale ou une intoxication, notamment par l'alcool) peuvent être à l'origine de certaines formes spécifiques de démence.
- En raison du caractère dégénératif de la démence, le processus est progressif et aléatoire.

1.1. Incidence

Vu la difficulté qu'il y a à poser un diagnostic sans équivoque, il est très difficile d'évaluer le nombre de nouveaux cas par an. L'incidence est fortement corrélée à l'âge et augmente avec lui. En 1990, 1% de la population totale était atteinte de démence. (IPH)

A l'heure actuelle, les estimations du nombre de personnes atteintes de démence (maladie d'Alzheimer et démence vasculaire) sont très approximatives et en Europe, elles varient d'un pays à l'autre. De nouvelles études sont en préparation ou en cours dans divers pays européens, y compris la Belgique. Sur la base d'études étrangères, en 1990, l'évaluation de l'incidence annuelle de la démence chez les plus de 65 ans était comprise entre 9 et 14 personnes pour 1.000 habitants. (STG 1990, Muskens 1991) Aux Pays-Bas, on a calculé une incidence annuelle d'environ 10 pour 1.000 femmes et 8 pour 1.000 hommes de 65 ans et plus, avec une forte augmentation pour les deux sexes à partir de 75 ans. (Muskens 1991) En Belgique, il serait question annuellement de quelque 9.500 nouveaux cas de démence chez les femmes et de 4.900 chez les hommes.

1.2. Prévalence

Le nombre de cas de démence est déterminé par le nombre de personnes chez qui le diagnostic est posé et qui restent en vie.

Dans l'étude de Rotterdam, au sein de la tranche d'âge des 60 à 69 ans, on a dénombré 1 dément sur 150, chez les 70 à 79 ans, cette prévalence était de 1 sur 20 et elle est passée à 1 sur 4 chez les 80 à 89. (Hofman 1991) la prévalence double à chaque fois que l'on vieillit de quatre ans. A cet égard, il convient de tenir compte du fait que les tests de la démence fonctionnent moins bien ou pas du tout chez les seniors très âgés, et ce pour diverses raisons (défiance visuelle ou auditive).

La démence est l'une des principales maladies du sujet âgé, non seulement en raison de sa symptomatologie mais également de sa prévalence. L'ampleur du processus diagnostique est tel que les études de prévalence sont effectuées dans des régions restreintes et que leurs résultats sont ensuite extrapolés. C'est ainsi qu'en 1991, la prévalence de la démence en Belgique a été évaluée sur la base de l'étude ERDA. (Roelands 1994) Il s'agit de la seule étude en Belgique à avoir estimé cette prévalence au sein de la population totale, comprenant les patients institutionnalisés et ambulants. Etant donné qu'il existe entre les diverses études des variations manifestes en ce qui concerne l'estimation de la démence légère, notamment en raison de problèmes de détection et de pose de diagnostic, nous définirons ici la démence en tant que démence modérée et grave.

La prévalence de la démence modérée et grave s'élève de manière exponentielle avec l'âge et dans l'étude pour la Belgique, elle a augmenté respectivement chez les hommes et les femmes de 0,6% et 0% dans le groupe d'âge des moins de 65 ans pour atteindre 19,7% et 30,3% dès l'âge de 85 ans (Tableau 1). A partir de 75 ans, la prévalence spécifique à l'âge de démence, de la démence vasculaire et de la maladie d'Alzheimer, est supérieure chez les femmes par rapport aux hommes, et ce pour chaque catégorie d'âge. Sur la base de cette étude, la prévalence de la démence (y compris la démence légère) en Belgique a pu être estimée à 9% des plus de 65 ans.

Tableau 2: Prévalence de la démence en fonction de l'âge exprimée en %, Heist-op-den-Berg, Belgique, 1991

Âge	HOMMES		FEMMES	
	Modérée et grave	Total	Modérée et grave	Total
< 65 ans	0,6	0,6	0	0,6
< 70 ans	4,2	5,2	3,7	4,9
< 75 ans	1,3	5,2	6,8	10,1
< 80 ans	9,3	14,4	13,0	17,9
> 85 ans	19,7	25,0	30,3	42,1

La maladie d'Alzheimer représente plus ou moins la moitié des cas au sein des deux populations. Dans 1 cas sur 3, des troubles vasculaires sont (co)impliqués. Une extrapolation à la Belgique correspond à +/- 100.000 cas de démence confirmée, dont 2 sur 3 sont des femmes. Environ la moitié des ces patients nécessiteraient des soins, tandis que l'autre moitié présente des problèmes qui ne feront qu'évoluer en termes de gravité. Ces cas ne sont pas ou moins identifiables par qui n'est pas expert. De surcroît, il est difficile d'évaluer ce chiffre de manière objective puisque des études épidémiologiques récentes font défaut. (de Lange 2003)

1.3. L'avenir

Les enfants du "baby-boom" de l'après-guerre vont vieillir et seront suivis par une forte chute de la natalité. Les personnes nées en 1945 auront 65 ans en 2010. Compte tenu d'une espérance de vie d'environ 80 ans, cela signifie que la vague principale est attendue pour 2025 et qu'elle devrait durer une quinzaine d'années. Une élévation minimale de l'espérance de vie a des retombées importantes sur le nombre de seniors très âgés, avec de lourdes conséquences sur la prévalence de la démence. Le diagnostic de la démence augmente considérablement le risque de mortalité, avec pour conséquence une élévation du nombre de déments en raison du traitement.

Compte tenu de l'effet conjugué du vieillissement et de l'allongement de l'espérance de vie, on peut estimer qu'en 2030, le nombre de personnes atteintes de démence pourrait doubler par rapport à la situation actuelle.

2. Poser le diagnostic de la démence

2.1. Le diagnostic de la démence

Le médecin généraliste étant celui qui connaît le mieux la situation familiale du patient, il est bien placé pour identifier un cas de démence possible. Son diagnostic devra éventuellement être confirmé par une équipe multidisciplinaire (comprenant, entre autres, un neurologue, un psychiatre, un gériatre, un psychologue et un ergothérapeute). De cette manière, on pourra non seulement clairement apprécier la gravité de la démence mais aussi poser le diagnostic étiologique le plus probable. Des pathologies sous-jacentes, pouvant éventuellement être associées à la démence pourront être identifiées.

Pour poser le diagnostic dans la pratique clinique sur la base des critères diagnostiques, il est nécessaire:

- de procéder à une anamnèse et à une hétéro anamnèse approfondies;
- de poser le diagnostic d'affection neurologiques, psychiatriques et internes;
- d'effectuer des test complémentaires du type MMSE, ADAS-cog, test horloge, NPI, ADL-score, échelle GDS-

La méthode de diagnostic de la démence la plus utilisée utilise les critères du DSM IV.

A. Le développement de problèmes cognitifs multiples est mis en évidence par les éléments suivants:

1. Troubles de mémoire
2. Présence d'un ou plusieurs des troubles cognitifs suivants:
 - (a) aphasie
 - (b) apraxie
 - (c) agnosie
 - (d) problèmes au niveau des fonctions exécutrices

B. Les troubles cognitifs mentionnés sous le critère A sont chacun responsables d'une limitation considérable du fonctionnement professionnel ou social et constituent une régression considérable par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. L'évolution de la maladie se caractérise par un début graduel et une détérioration progressive des fonctions cognitives.

D. Les troubles cognitifs ne sont pas provoqués par l'une des causes suivantes:

- (1) d'autres pathologies du système nerveux central qui sont responsables de problèmes progressifs de mémoire et de cognition (par exemple, une affection cérébrovasculaire, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, un hématome sous-dural, une hydrocéphalie à pression normale, une tumeur cérébrale)
- (2) des maladies systémiques dont on sait qu'elles provoquent de la démence (par exemple, une hypothyroïdie, une carence en vitamine B12 ou en acide folique, une contamination par le VIH)
- (3) des problèmes de toxicomanie

E. Les troubles ne surviennent pas uniquement durant un délire.

F. Les problèmes ne sont pas attribuables à d'autres affections du système nerveux central tel que la dépression ou la schizophrénie.

2.2. Le diagnostic étiologique

2.2.1. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer

Les **critères NINCDS-ADRDA** sont les plus utilisés. Ils ont une meilleure corrélation anatomo-clinique que les critères utilisés antérieurement.

Cette nouvelle classification apporte trois niveaux de certitude diagnostique: maladie d'Alzheimer probable, possible et définitive ou certaine.

A. Critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer **probable**

- Démence diagnostiquée sur les données de la clinique et documentée par le MMSE ou d'autre similaire et confirmé ensuite par des tests neuropsychologiques appropriés.
- Altération portant sur au moins deux fonctions cognitives.
- Altération progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives.
- Absence de trouble de la conscience.
- Début entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans et une absence d'affection systémique ou cérébrale qui pourrait directement ou indirectement rendre compte de troubles.

B. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer **probable** est basé sur:

- une détérioration progressive de fonctions cognitives spécifiques (apraxie, agnosie, trouble du langage);
- une altération dans les activités quotidiennes et des schémas comportementaux;
- des antécédents familiaux;
- des examens para-cliniques en faveur;
- EEG et LCR normaux;
- un CT-Scan cérébral montrant une atrophie cérébrale avec documentation de l'évolutivité de l'atrophie.

C. Manifestations cliniques compatibles après exclusion des autres causes de démences:

- progression en plateau;
- symptômes associés: dépression, insomnie, incontinence, délire, illusions, hallucinations, amaigrissement, manifestations verbales, émotionnelles ou psychiques exacerbées;
- à un stade avancé: hypertonie, myoclonies, troubles de la marche, crises d'épilepsie.

D. Eléments qui plaident contre le diagnostic de maladie d'Alzheimer **probable**:

- un début soudain;
- des signes neurologiques focaux;
- des troubles de la marche ou des crises d'épilepsie au début de la maladie.

E. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer **possible** est évoqué :

- lorsqu'il existe une forme atypique d'apparition, de présentation ou d'évolution;
- en présence d'une seconde affection systémique ou neurologique qui pourrait causer la démence mais n'est pas considérée dans ce cas comme responsable de la démence;
- lorsqu'un déficit cognitif isolé s'aggrave progressivement et en l'absence d'autre cause identifiable.

F. Critères pour la maladie d'Alzheimer **certaine**

- Les critères de maladie d'Alzheimer probable.
- La présence d'altérations anatomo-pathologiques caractéristiques obtenues par autopsie ou biopsie.

En pratique clinique, ces critères rencontrent des difficultés: ils sont peu opérationnels et ne précisent pas comment évaluer le patient ou quel degré de sévérité accepter pour accorder le critère. Ils n'incluent pas la place des nouvelles approches para-cliniques (dosages spécifiques dans le LCR, IRM, SPECT, PET, ...). Néanmoins aucun examen para clinique n'apporte un diagnostic de certitude.

Dans l'interprétation donnée au MMSE préconisé dans les critères, il faudra tenir compte de l'influence de l'âge (> 75 ans) et du niveau d'éducation (< 8 ans de scolarité). (Iverson 1998) Le MMSE n'a pas une fonction diagnostique mais plutôt celle d'apporter des observations sur différentes fonctions cognitives (mais moins d'interprétations), d'évaluer la sévérité des troubles cognitifs et leur évolutivité dans le temps. Le test ne permet pas de bien discriminer les déments légers des sujets normaux. Il est suggéré d'associer au test MMSE un test de fluence verbale pour améliorer la sensibilité du test.

2.2.2. Critères diagnostiques de la démence vasculaire

L'entité des démences vasculaires regroupe des catégories hétérogènes de malades souffrant de maladies cérébro-vasculaires significative. Sont exclus de ces classifications, les cas dus à une asphyxie, une insuffisance respiratoire ou les intoxications au CO.

On retrouve 5 catégories hétérogènes de patients:

1. les démences par infarctus multiples;
2. les démences liées à un infarctus dans un territoire stratégique;
3. les états liés à une atteinte des petits vaisseaux:
 - les états lacunaires,
 - les maladies diffuses de la substance blanche péri-ventriculaire;
4. les états d'hypo-perfusion;
5. les hémorragies.

L'échelle d'Hachinsky n'est plus utilisée actuellement. Les critères les plus utilisés sont les critères **NINCDS-AIREN** publiés en 1993. (Roman 1993)

Ceux-ci nécessitent la présence de trois éléments principaux:

- le patient doit souffrir d'une démence avérée;
- il doit souffrir d'une maladie cérébro-vasculaire significative soit par l'histoire clinique, l'examen clinique ou paraclinique;
- les deux désordres doivent être raisonnablement liés.

La classification répartit les malades en trois catégories: démence vasculaire probable, possible et certaine.

Présence d'une démence définie par une altération de la mémoire et d'au moins deux autres domaines cognitifs, suffisante pour interférer avec les AVJ.

Sont exclus les malades avec altération de l'état de conscience, le delirium, une aphasie sévère, une psychose, des troubles sensoriels majeurs.

A. Démence vasculaire probable: tous les éléments suivants:

- maladie cérébro-vasculaire avec signes neurologiques focaux à l'examen et des signes pertinents d'accident vasculaire au scanner ou à l'IRM;
- une relation entre la démence et la maladie cérébro-vasculaire se manifestant par le début de la démence dans les trois mois qui suivent l'AVC;
- une détérioration brutale des fonctions cognitives;
- une évolution fluctuante en marche d'escaliers.

B. Les éléments compatibles avec le diagnostic de démence vasculaire **probable** sont:

- des troubles précoces de la marche (marche à petits pas);
- une histoire d'instabilité ou de chutes non provoquées;
- une incontinence urinaire précoce;
- une paralysie pseudo-bulbaire;
- des modifications de la personnalité ou de l'humeur.

C. Le diagnostic de démence vasculaire **possible** peut être évoqué en présence d'une démence et de signes neurologiques focaux lorsque:

- aucun examen radiologique n'est disponible;
- en l'absence de relation temporelle claire entre l'AVC et la démence;
- un début insidieux et une évolution fluctuante des troubles avec présence d'une maladie cérébro-vasculaire.

D. Les éléments devant faire douter du diagnostic sont:

- des troubles précoces de la mémoire avec une détérioration progressive en l'absence de signes neurologiques focaux et de lésions vasculaires à l'imagerie.

2.2.3. Critères diagnostiques de la démence mixte

La démence mixte, associant à la fois lésions dégénératives et vasculaires est décrite depuis 1962.

Il n'existe actuellement pas de consensus sur le concept même de la démence mixte. Ceci se reflète dans la diversité des critères diagnostiques utilisés. (Zekri 2005)

2.2.4. Critères diagnostiques de la démence à Corps de Lewy

La démence à Corps de Lewy est la quatrième cause de démence. Sa prévalence parmi les patients souffrant de démence varie de 0 à 26,3% selon les études épidémiologiques. Son incidence serait de 0,1% par an dans la population générale et de 3,2% par an parmi tous les nouveaux cas de démence.

Les critères cliniques de démence à Corps de Lewy selon McKeith ont été publiés en 1996 et comportent quatre éléments: (McKeith 1996)

1. Une caractéristique centrale:

La présence d'un déclin cognitif d'amplitude suffisante pour interférer avec un fonctionnement normal social ou professionnel. Une altération mnésique au premier plan, ou persistante, peut ne pas survenir nécessairement pendant les stades précoces, mais devient habituellement patente avec l'évolution. Les déficits aux tests d'attention, de fonctions fronto-sous-corticales ou de capacités visuo-spatiales peuvent être particulièrement au premier plan.

2. La présence d'au moins deux des trois caractéristiques majeurs est requise pour le diagnostic de DCL probable. La présence d'au moins un critère majeur est nécessaire pour le diagnostic de DCL possible:

- fluctuations cognitives avec variation franche de l'attention et de la vigilance;
- des hallucinations visuelles récidivantes, typiquement très précises et détaillées;
- des caractéristiques motrices spontanées d'un syndrome parkinsonien.

3. La présence de symptômes qui plaident en faveur:

- chutes répétées,
- syncopes,
- pertes de connaissance brèves,
- sensibilité aux neuroleptiques,
- idées délirantes systématisées,
- hallucinations autres que visuelles.

4. La présence d'éléments qui rendent le diagnostic moins probable:

- un AVC révélé soit par des signes neurologiques, soit par imagerie médicale;
- la présence d'une autre affection physique ou cérébrale suffisante pour expliquer le tableau clinique.

La reproductibilité des critères est excellente ($K = 0,80$). La reproductibilité est bonne pour les critères hallucinations et signes parkinsoniens mais moins bonne pour les fluctuations. Considérant des études anatomopathologique rétrospectives, la sensibilité du test pour détecter la maladie est faible d'environ 54%. Par contre, la spécificité est élevée d'environ 90%. (Geser 2000) Ces critères sont donc bons pour confirmer le diagnostic dans une population de sujets déments (peu de faux positifs) mais souffrent d'un taux élevé de faux négatifs, les rendant moins opérationnels en screening.

Le MMSE peut confirmer la présence de troubles cognitifs mais ne permet pas de discriminer la démence à Corps de Lewy d'une autre démence. D'autres tests plus spécifiques comme Trail Marking Test, les tests de fluence verbale, les figures de CERAD et le test d'horloge sont conseillés.

2.3. Conclusions

En pratique clinique, les principaux critères utilisés sont les critères NINCDS-ADRDA pour la maladie d'Alzheimer, les critères NINCDS-AIREN pour la démence vasculaire et les critères de McKeith pour la démence à Corps de Lewy. On ne dispose pas de critères suffisamment validés à recommander pour la démence mixte. Nous recommandons quelques précautions lorsqu'on utilise le MMSE pour évaluer la sévérité et l'évolutivité des troubles.

Le diagnostic de la démence et le diagnostic étiologique sont des processus complexes. Une approche multidisciplinaire qui réservera du temps aux tests répétés des fonctions cognitives de même qu'à l'observation du comportement est nécessaire pour poser un diagnostic utilisable et correct. Une telle approche est également préconisée dans le cadre du suivi.

Recommandation: élaboration d'un itinéraire clinique et d'une clinique de la mémoire éventuellement intégrée dans un hôpital de jour gériatrique.

3. Thérapies pharmacologiques améliorant les capacités cognitives

3.1. Quelles thérapies exercent un effet prouvé sur la cognition?

Le Donépézil, la rivastigmine, la galantamine et la mémantine (en tant que thérapie adjuvante de donépézil) exercent un effet sur la cognition. La mesure de cet effet est réalisée au moyen du test ADAS-cog. (Perras 2005, Ritchie 2004)

Aucun effet sur la cognition n'a été mis en évidence pour le piracétam (Waegemans 2002) et le mésylate de co-dergocrine (Schneider 1994).

Pour l'heure, il n'est pas encore possible de se prononcer sur l'effet du Ginkgo biloba sur la cognition, des études correctement réalisées faisant encore défaut. (Birks 2002) S'agissant des autres causes de la démence, pour l'instant les preuves sont insuffisantes pour recommander le recours au Ginkgo biloba. (INAMi 2005)

3.2. Un effet clinique bénéfique est-il observable?

En raison de l'absence d'une définition concluante de ce qu'est un effet clinique bénéfique observable, il est extrêmement malaisé de répondre à cette question. Seules la FDA et l'AEEM ont défini ce concept.

La conception d'un traitement symptomatique efficace de la démence légère à modérée se fonde sur 3 critères:

1. Endpoint cognitif: amélioration de la fonction cognitive (d'un point de vue opérationnel, au minimum 4 point sur l'échelle ADAS-cog).
2. Endpoint global: amélioration ou stabilisation clinique globale observable constatée sur la base d'une évaluation clinique du patient et d'entretien avec le dispensateur de soins (par ex. CGIC ou CIBIC-plus, score 1 – 4).
3. Endpoint fonctionnel: amélioration ou stabilisation des activités de la vie journalière quotidienne (par ex. IADL, PDS).

Un endpoint primaire doit être cognitif, le second endpoint doit refléter l'aspect cognitif de la pertinence clinique (endpoint global ou fonctionnel). Les deux endpoint primaires doivent être significatifs. Dans ce cas, la réponse doit être évaluée chez chaque patient individuellement et l'effet du traitement doit être illustré en termes de la proportion de patients en ayant retiré un avantage (réponse) significatif. (Vandenbergh 2005)

Par ailleurs, il faut aussi tenir compte du fait que cet effet est difficile à quantifier de manière objective. Certains instruments (ADAS-cog, CGIC, CIBIC-plus, ...) peuvent contribuer à la quantification de cet effet, mais nous devons toujours garder à l'esprit qu'ils ne reflètent qu'une partie de la réalité.

3.2.1. Dans les formes légères à modérées de maladie d'Alzheimer chez les patients demeurant à domicile

Donépézil: Chez les personnes atteintes de démence légère, modérée ou grave due à une maladie d'Alzheimer traitées pour des périodes 12,24 ou 52 semaines, le donépézil à une dose de 10 mg par jour a induit des améliorations de la fonction cognitive, -2,9 point en moyenne pondérée (CI: -3,6 – -2,2). Les cliniciens de l'étude non informés d'autres mesures ont attribué une appréciation clinique globale plus positive chez les patients sous traitement. Les avantages du traitement ont aussi été observés sur des mesures des activités de la vie quotidienne et du comportement. Les avantages obtenus avec 10 mg par jour étaient légèrement supérieurs par rapport à la dose de 5 mg par jour, quoique le niveau d'abandon plus élevé avec la dose de 10 mg ait pu biaiser les résultats. (Birks 2005) (**niveau Ia**)

Galantamine: les résultats d'une étude laissent entendre que des doses supérieures ou égales à 16 mg par jour améliorent la fonction cognitive et améliorent ou préservent la fonction globale pendant au moins 6 mois. Ces résultats s'appliquent aux sujets atteints de déficit cognitif léger à modérément grave. On dispose de données limitées relatives à l'efficacité du traitement pour améliorer les activités de vie quotidienne ou le comportement global. La durée de l'efficacité est inconnue de même que la longueur de la période Durant laquelle les patients devraient être traités. (Loy 2005) (**niveau Ia**)

Rivastigmine: à doses élevées (6 – 12 mg par jour), induit une différence limitée mais significative sur les paramètres cognitifs fonctionnels et globaux. La faible dose n'exerce un effet que sur le test ADAS-cog. (INAMI 2005) (Birks 2000) (**niveau Ia**)

Mémantine: pas de données disponibles.

3.2.2. Dans les formes modérées à graves de maladie d'Alzheimer chez les patients demeurant à domicile

Donépézil: une seule étude réalisée avec une dose de 10 mg, a mis en évidence un effet favorable sur le CIBIC-plus. (**niveau Ib**) (Feldman 2001)

Galantamine: pas d'études disponibles.

Rivastigmine: pas d'études disponibles.

Mémantine: une seule étude a été réalisée en association avec donépézil. Par rapport avec donépézil en monothérapie, un effet significatif a été observé sur le CIBIC-plus. (**niveau Ib**) (Sastre 2005)

3.2.3. Dans les formes modérées à graves de maladie d'Alzheimer chez les patients institutionnalisés

Donépézil: une étude seulement a été retenue. Elle montrait un effet non significatif sur le NPI et un effet significatif sur le CDR-NH. (Tariot 2001)

Galantamine: pas d'études disponibles.

Rivastigmine: pas d'études disponibles.

Mémantine: pas d'études disponibles.

3.2.4. Autres formes de démence

Démence vasculaire

Donépézil: forme probable: pas d'effet significatif démontré sur le CIBIC-plus, mais mise en évidence d'un effet significatif sur l'ADAS-cog.
Forme possible : dans ce cas, l'effet n'est pas clair. (Black 2003, Wilkinson 2003)

Galantamine: une analyse de sous-groupe a montré un effet sur la forme mixte avec la maladie d'Alzheimer, mais pas dans la démence vasculaire primaire.

Rivastigmine: pas d'études disponibles.

Mémantine: une amélioration significative n'a pas été mise en évidence (CIBIC-plus), seule une moindre détérioration a été constatée (ADAS-cog). (Orgogozo 2002, Wilcock 2002)

Démence à corps de Lewy

Donépézil: pas d'études disponibles.

Galantamine: pas d'études disponibles.

Rivastigmine: on dispose d'une preuve partielle d'un effet de la rivastigmine dans cette forme de démence. (Remarque: l'étude révélatrice de cet effet présente selon la Cochrane-collaboration certaines carences méthodologiques. Ainsi, il s'avère que l'analyse statistique n'a pas été correctement réalisée.) (McKeith 2000)

Mémantine: pas d'études disponibles.

Démence secondaire à une maladie de Parkinson

Donépézil: pas d'études disponibles.

Galantamine: pas d'études disponibles.

Rivastigmine: une étude a montré une amélioration marginale discrète de l'ADAS-cog, mais pas convaincante sur le CGIC.

Mémantine: pas d'études disponibles.

3.3. Quel est l'effet sur la qualité de vie?

Seules les études effectuées avec donépézil se sont intéressées à cet aspect. La dose de 10 mg n'a induit aucun effet significatif. La dose de 5 mg a eu un effet sur la qualité de vie du patient (Rogers 1996, Burns 1999), toutefois, aucun effet significatif sur la qualité de vie des aidant naturels n'a pu être constatée. (Rogers 1996)

S'agissant de cet aspect, aucune étude n'a été réalisée avec la galantamine, la rivastigmine ou la mémantine.

3.4. Quel est l'impact sur les soins de proximité?

Une étude effectuée durant 24 semaines avec donépézil 10 mg chez 292 patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade avancé a mis en évidence une diminution de la durée des soins de 52,4 minutes par jour. (Feldman 2003)

S'agissant de cet aspect, aucune étude n'a été réalisée avec la galantamine, la rivastigmine ou la mémantine.

3.5. Chez quel type de population ces effets ont-ils été établis?

La plupart des études ont été réalisées sur des patients à domicile. Pour cette raison, il est très difficile de se prononcer sur l'effet de ces médicaments chez des autres patients que ceux à domicile.

3.6. Pendant combien de temps est-il justifié de poursuivre ces thérapies et quels sont les éventuels arguments pour en prolonger l'utilisation?

La durée de la plupart des études est limitée à 24 semaines. Sur une telle base, il est impossible de se prononcer sur l'effet à long terme d'un traitement avec ces médicaments pas plus que l'on ne peut dire s'il est souhaitable de le poursuivre sur une plus longue période.

3.7. Quels sont les effets indésirables?

Voir annexe (Perras 2005)

4. Neuroleptiques

Avant de prescrire des neuroleptiques il est nécessaire d'éliminer les étiologies suivantes:

- les facteurs de stress environnementaux;
- les maladies somatiques;
- les affections iatrogènes.

4.1. Quels sont les indications pour l'usage des neuroleptiques?

Dans la pratique courante, les neuroleptiques sont d'une grande aide pour le traitement des troubles de comportement des patients déments.

Leur administration doit être limitée aux troubles sévères, plus spécifiquement à l'agressivité, délires hallucinatoires et paranoïdes.

Ils ne sont pas indiqués dans la désorientation simple, la confusion non compliquée, les déambulations diurnes.

L'utilisation d'un neuroleptique nécessite toujours une réflexion, car aucun n'est dénué d'effets secondaires. Il importe donc de faire appel à tous les moyens non médicamenteux avant de prescrire des neuroleptiques: ces moyens permettent d'agir au niveau du patient (contact social, sollicitations sensorielles), des soignants (éducation et soutien), de l'environnement matériel (ambiance calme, permettant la déambulation).

Les directives de l'American Academy of Neurology stipulent dès lors que les neuroleptiques peuvent être utilisées chez les personnes atteintes de démence lorsque l'intervention sous forme d'adaptation de l'environnement a échoué. Les directives de l'AAN fournissent la preuve des données existantes relatives à l'utilisation des neuroleptiques traditionnels et atypiques pour l'agitation et la psychose dans la démence de classe I. Et ce en dépit du fait que, d'une part, la plupart des études montrent que l'on obtient une amélioration surtout sur l'agressivité et moins sur l'agitation et, d'autre part, que plusieurs études n'ont pas réalisé leurs endpoints primaires.

Le NICE n'a publié aucune directive sur l'utilisation des neuroleptiques typiques et atypiques dans le cas de démence.

L'AAN ne trouve que peu de preuves, voire carrément aucune, plaidant en faveur de l'utilisation des anti-épileptiques, des benzodiazépines, des antihistaminiques et de SSRI dans le traitement de ces modifications de comportement. Pour la dépression en tant que symptôme, les SSRI sont en revanche recommandés et il existe des éléments qu'ils sont mieux tolérés que les antidépresseurs traditionnels tels que l'amitriptyline.

4.2. Quels sont les effets des neuroleptiques?

4.2.1. Halopéridol

Une méta-analyse n'a révélé aucune différence entre l'halopéridol et un placebo dans le traitement de l'agitation aiguë en cas de démence. Seul un effet sur l'agressivité a été observé, mais pas sur les autres composantes de l'agitation. Les auteurs concluent que l'halopéridol peut être utile dans le traitement de l'agressivité en cas de démence, mais pas pour les autres symptômes et modifications de comportement. Ils concluent aussi que l'halopéridol ne peut pas être utilisé de manière routinière dans le traitement des personnes agitées atteintes de démence. S'il faut malgré tout administrer l'halopéridol, la dose doit être inférieure à 2 mg et le traitement doit être adapté au cas de chaque patient. (Lonergan 2001)

4.2.2. Rispéridone

Le rispéridone est un neuroleptique atypique. L'intérêt pour cette classe dans le traitement des troubles psychiatriques et comportementaux chez les déments résulte d'une incidence inférieure d'effets indésirables extrapyramidaux en comparaison avec les neuroleptiques traditionnels.

Les études et méta-analyses initiales indiquent un effet favorable de rispéridone sur l'agressivité chez les seniors atteints de démence. D'autres composantes des modifications de comportement réagissent moins au traitement. Certains éléments indiquent que ces effets interviennent également à des doses inférieures à 2 mg, ce qui a également un impact positif sur les troubles extrapyramidaux.

4.2.3. Olanzapine

Il existe peu d'études randomisées en double aveugle et contrôlées contre placebo portant sur l'olanzapine dans la démence. Le niveau de preuve pour l'utilisation de l'olanzapine à une dose de 5 à 10 mg par jour en cas d'agitation, d'agressivité, d'hallucinations et de délires dans le cadre de la démence atteint un **niveau Ib** chez les patients institutionnalisés. Pour l'heure, aucune preuve n'existe à propos des patients ambulatoires. (INAMI 2005)

4.2.4. Amisulpride et aripiprazole

Il s'agit de neuroleptiques récemment introduits dont le mécanisme d'action diffère apparemment de celui des neuroleptiques typiques et des autres neuroleptiques atypiques. Sur la base des études comparatives avec le rispéridone et l'olanzapine, il ressort que leur effet est pratiquement comparable.

Faute d'études, pour l'instant, on ne dispose encore d'aucune preuve relative à l'utilisation de ces médicaments pour l'agitation et la psychose dans la démence.

4.2.5. Quétiapine

Il n'existe qu'un seul RCT publié ayant étudié l'effet de la quétiapine dans la maladie d'Alzheimer. Par rapport à un placebo, l'étude n'a pu révéler aucun effet significatif de la quétiapine ou de la rivastigmine dans le traitement de l'agitation chez les personnes institutionnalisées atteintes de démence. En comparaison avec un placebo, la quétiapine a été associée à une détérioration plus importante des fonctions cognitives en raison de son action anticholinergique. (Ballard 2005)

4.2.6. Clozapine

A ce jour, aucun RCT n'a été effectué avec la clozapine dans la démence.

4.3. Quel est l'effet sur la qualité de vie?

Le jury dispose de trop peu d'éléments pour répondre à cette question.

4.4. Quel est l'effet sur les soins de proximité?

Il n'existe pas de données disponibles à ce propos.

4.5. Chez quel type de population ces effets ont-ils été établis ?

4.5.1. Halopéridol

La plupart des études ont été effectuées chez des patients institutionnalisés. Quelques travaux seulement ont porté sur des patients ambulatoires. Cette situation est probablement due au fait que les troubles comportementaux se produisent surtout chez les personnes atteintes de démence modérée à grave.

Chez les patients institutionnalisés, l'halopéridol exerce surtout un effet sur l'agressivité. (**niveau Ia**) Se pose la question de savoir si cette conclusion peut être généralisée à l'ensemble des troubles comportementaux survenant dans la démence ou si ces résultats sont valables tant pour les patients institutionnalisés que pour les patients ambulants, surtout si l'on tient compte de l'impact de l'environnement sur les troubles comportementaux.

4.5.2. Risperidone

La plupart des études ont été effectuées sur des patients institutionnalisés atteints de démence grave dans ses diverses formes.

4.5.3. Olanzapine

L'unique étude a été effectuée sur des patients institutionnalisés atteints de forme grave de la maladie d'Alzheimer.

4.5.4. Amisulpride, aripiprazole, quétiapine et clozapine

Il n'existe aucune étude réalisée avec l'amisulpride et la clozapine chez les patients atteints de démence.

Pour l'aripiprazole dans le traitement des psychoses chez les malades d'Alzheimer, un résumé analytique d'une étude a été retenu. L'effet du traitement n'est pas concluant, mais la tolérance est bonne. (Tariot 2004)

Un RCT a étudié l'utilisation de la quétiapine dans le cas de maladie d'Alzheimer cliniquement probable et n'a pas pu mettre en évidence de différence significative. (Ballard 2005)

4.6. Quelle est l'utilité ou la plus-value des neuroleptiques?

Les neuroleptiques ont une place dans le traitement de l'agressivité et d'autres troubles comportementaux destructeurs susceptibles de survenir chez les patients atteints de démence. Même si cette problématique n'a pas été étudiée de manière spécifique, ils peuvent améliorer la qualité de vie tant du patient que de ses dispensateurs de soins.

4.7. Quelle est la plus-value de nouveaux neuroleptiques par rapport aux anciens?

L'analyse et la comparaison des différentes études sur les neuroleptiques atypiques représentent une tâche complexe en raison de l'utilisation d'échelles et d'endpoints différents.

Dans la maladie d'Alzheimer l'échelle la plus utilisée pour les troubles comportementaux (BEHAVE-AD) comprend 25 items attribuant un score à un certain nombre de symptômes comportementaux répartis en sept champs symptomatiques: idées paranoïaques et délirantes, hallucinations, troubles moteurs agressivité, inversion des rythmes veille sommeil, désordres affectifs, anxiété et phobies. Chaque symptôme est noté sur une échelle de 4 points, par gravité croissante. Parmi les autres échelles, citons les suivantes: CMAI, NPI-NH, BRPS et CGI. Même s'il semble une bonne corrélation entre les différentes échelles, la comparabilité des études est malgré tout limitée en raison du choix d'endpoint différents.

Un second élément de complexité est l'appréciation de la réponse clinique. Dans certaines études, il est question d'une proportion de patients ayant obtenu une diminution de plus de 30% sur l'échelle BEHAVE-AD alors que d'autres études ont utilisé une diminution de 50%. De plus, les études évoquent souvent la modification dans les sous échelles en même temps que la modification du score total, par exemple, la sous échelle de BEHAVE-AD.

La fréquence d'abandon est très élevée dans toutes les études et varie entre 3 et 35% tandis que la survenue d'effets indésirables est très fréquente (>75%).

Il n'existe pas d'études comparatives des neuroleptiques atypiques entre eux.

Leur plus-value potentielle réside dans le fait qu'ils induisent moins d'effets indésirables extrapyramidaux que les neuroleptiques traditionnels.

En tout état de cause, davantage d'études seront nécessaires pour déterminer la place des neuroleptiques atypiques dans le traitement des BPSD.

4.8. Quels sont les effets indésirables et les interactions? Quelle est leur ampleur?

Les neuroleptiques sont associés aux effets indésirables potentiels suivants:

- allongement de l'intervalle QT en association avec les inhibiteurs du CYP450;
- risque accru d'AVC;
- risque accru d'hypertension orthostatique;
- problèmes métaboliques: prise de poids, diabète et dyslipidémie;
- diminution de la cognition, moins marquée avec les neuroleptiques atypiques;
- dystonie aiguë, inhibition du réflexe respiratoire.

4.8.1. Halopéridol, rispéridone, olanzapine

La Cochrane-review a aussi étudié les effets indésirables. L'analyse des données cumulées n'a pas révélé un taux d'abandon supérieur dans les groupes traités avec l'halopéridol alors que deux études distinctes avaient mis en évidence un tel effet. C'est surtout à une dose supérieure à 2 mg que l'halopéridol provoque davantage d'effets extrapyramidaux et augmente le risque de décès précoce.

Un point a retenu une attention particulière: le fait de savoir si l'utilisation des neuroleptiques atypiques dans le traitement de la démence est associée ou pas à un risque accru d'AVC. La controverse autour de cette éventuelle augmentation du risque avec les neuroleptiques atypiques par rapport aux produits conventionnels n'a pas été résolue et la question doit être étudiée plus avant. Une étude de cohorte rétrospective a observé une mortalité supérieure dans le groupe traité par neuroleptiques conventionnels. En revanche, des études rétrospectives de grande envergure infirment cette augmentation de risque alors que des études plus anciennes donnent peut-être une image faussée en raison de l'inclusion de patients présentant un risque accru d'AVC.

L'écart du risque absolu d'hémorragie cérébrale est de 1,2% (3,5% dans le groupe traité par neuroleptiques atypiques par rapport à 2,3% dans le groupe sous placebo). Pour cette raison, les neuroleptiques atypiques doivent être utilisés avec circonspection chez les patients présentant d'autres facteurs de risque, notamment une fibrillation ventriculaire.

4.8.2. Amisulpride et aripiprazole.

A ce propos, des études complémentaires sont nécessaires, en dépit du fait qu'une communication récente de la FDA affirme que chez le sujet âgé atteint de démence, l'aripiprazole augmente le risque d'AVC. (Même si cette communication de la FDA n'a pas été citée durant la réunion de consensus du 24 novembre, le jury a malgré tout estimé qu'il était souhaitable de la mentionner dans le rapport.)

4.9. CONCLUSION

Un traitement avec des neuroleptiques dans le cadre de la démence doit se limiter à des doses faibles administrées pendant une courte période. Seule l'agressivité semble réagir à ces médicaments. L'agressivité constitue fréquemment un signe d'impuissance et de frustration et est souvent réactionnelle à l'approche des dispensateurs de soins. En conséquence, la stratégie de première intention consistera à informer et à soutenir les aidants. Enfin, une évaluation personnelle régulière du patient et de sa situation constitue une nécessité absolue.

5. Médicaments à éviter chez le sujet âgé atteint de démence

5.1. Introduction

Le risque de problèmes associés à la prise de médicaments est plus élevé chez les personnes âgées par rapport au sujet jeune. Première raison à ce constat: la pratique médicale chez les patients gériatriques se caractérise par une multipathologie nécessitant une polymédication. Par ailleurs, le vieillissement induit des modifications au niveau de la pharmacocinétique / pharmacodynamique. Enfin, les seniors souffrent souvent de problèmes de vue, de coordination, de mémoire, etc.

5.2. Médicaments à éviter

Chez les personnes sensibles, pratiquement tous les médicaments peuvent provoquer une confusion aiguë. Outre cet effet à action centrale, il convient également d'éviter les réactions cardiovasculaires (risque de chutes) et anticholinergiques.

Ce sont surtout les médicaments à forte action psychoactive qui risquent d'induire une baisse de facultés mentales et une confusion aiguë. En conséquence, les classes de médicaments doivent être utilisées avec prudence chez le sujet âgé:

- **hypnotiques et sédatifs:** benzodiazépines (surtout à effet prolongé) et barbituriques;
- **médicaments ayant un puissant effet anticholinergique:** atropine, scopolamine, certains anti-histaminiques H₁, spasmolytiques, TCA, neuroleptiques et antiparkinsoniens;
- **narcotiques:** aussi bien les analgésiques que les antitussifs;
- **médicaments cardiovasculaires:** spécialités à base de digitale, anti-arythmiques (quinidine, procaïnamide et lidocaïne) et antihypertenseurs (β -bloquants en methyldopa);
- **médicaments gastro-intestinaux:** antihistaminiques H₂ et métoclopramide;
- **autres:** AINS, corticostéroïdes, anti-épileptiques et lithium.

Outre ces différents médicaments, le sevrage alcoolique ou médicamenteux (benzodiazépines ou opiacés) peut également provoquer de la confusion aiguë chez le sujet âgé. Enfin, une intoxication aiguë aux substances précitées peut aussi induire une confusion aiguë.

5.3. CONCLUSION

Les patients plus âgés sont fréquemment soignés avec des médicaments susceptibles de provoquer une altération de leurs facultés mentales. La prescription doit être élaborée avec attention en mettant en balance les avantages et les inconvénients. Les cas fréquents de multipathologie résultent facilement dans une polymédication alors que chez le sujet âgé, l'homéostasie est déjà diminuée en raison du processus de vieillissement. S'il est manifeste qu'un médicament est indispensable, le médecin doit s'assurer que le patient sait comment le prendre et connaît les effets secondaires éventuels. Pour prévenir un grand nombre d'erreurs de dosage, il convient d'expliquer les instructions d'utilisation et de les parcourir avec le patient en présence d'un membre de sa famille.

6. Traitements non pharmacologiques

Il existe deux groupes cibles auxquels sont destinés les traitements non pharmacologiques. D'abord, les personnes démentes et leur cadre vital (domicile ou institution) et ensuite, les soignants, tant les aidants que les dispensateurs de soins professionnels.

6.1. La personne démente et son cadre de vie

Différents traitements non pharmacologiques peuvent être utilisés pour les **personnes démentes**.

Par exemple:

- réhabilitation cognitive, essentiellement sous la forme d'un entraînement mnésique;
- stimulation sensori-motrice: massage, photothérapie, aromathérapie, méthode "snoezelen" et contact avec des animaux familiers;
- activités créatives, notamment le chant, la danse et la musique;
- traitements par kinésithérapie et ergothérapie;
- activité physique.

L'impact positif de ces traitements non pharmacologiques sera plus manifeste au stade initial de la maladie et plus marqué au niveau des fonctions qui sont affectées de manière spécifique. En revanche, les certitudes sont moindres quant à un effet éventuel sur la capacité de fonctionnement en général. Trois études bien réalisées d'un point de vue méthodologique – bien que présentant, il est certaines carences – mettent en évidence des effets d'entraînement positifs observables. (Ball 2002, Olazaran 2004, Loevenstein 2004)

Des interventions au niveau du **cadre de vie** comprennent, notamment, des adaptations pour influencer l'errance, mais sans garantie d'atteindre le but escompté. A ce propos, le groupe Cochrane n'a pas trouvé de RCT ni d'études contrôlées, les autres études ayant été jugées de qualité insuffisante. (Price 2005) L'admission du patient dans des centres résidentiels spécialisés (appelés 'special care units') aurait un impact sur les troubles comportementaux, l'utilisation de moyens de contention et de médicament. Doody déclare qu'il est malaisé d'évaluer l'utilité thérapeutique d'un environnement spécial. (Doody 2001) En guise de conclusion, on peut affirmer que la preuve d'un effet positif n'est pas suffisamment établie. Il convient néanmoins de souligner que cette preuve est difficile à fournir dans la pratique car, dans cette maladie, il n'est pas simple d'organiser des tests en aveugle.

L'amélioration de la qualité de vie des patients institutionnalisés justifie tous les traitements non pharmacologiques tels que:

- zone de déambulation pour les patients atteints d'errance;
- environnements des toilettes visibles pour permettre aux patients d'être moins dépendants;
- périodes de lumière "claire" pour améliorer les rythmes circadiens et permettre d'allonger leur nuit;
- environnement agréable pour le bain afin de réduire agressivité et agitation;
- salle à manger pour permettre une amélioration de l'alimentation.

6.2. Le dispensateur de soins

Des formations et des programmes spécifiques peuvent grandement améliorer la qualité de soins dispensés aux patients en réduisant l'agitation et l'agressivité. Ce qui peut avoir pour résultat que le soignant vivra de manière différente le comportement problématique de la personne démente et l'appréhendera autrement. Cette perception modifiée peut différer ou ralentir l'institutionnalisation. (Mittelman 2004)

6.3. CONCLUSION

Le traitement non pharmacologique des personnes atteintes de démence est très lourd à l'aune de la somme de travail et exige un encadrement spécialisé, aussi bien en termes de personnes que d'infrastructure.

Pour l'heure, les informations scientifiques disponibles sont encore trop parcellaires pour mettre en évidence une éventuelle utilité ou plus-value des traitements non pharmacologiques. C'est pour cette raison que de nombreux auteurs plaident en faveur de la multiplication des RCT, sans oublier toutefois que la démence, notamment en raison de son caractère progressif, pose de problèmes méthodologiques en ce qui concerne les preuves scientifiques.

7. Recommandations

7.1. Traitements pharmacologiques dans la maladie d'Alzheimer

Toutes les RCT avec les **inhibiteurs de la cholinestérase** étaient des études à court terme sur des patients non institutionnalisés. Bon nombre de ces études présentent des lacunes méthodologiques, par exemple la pertinence thérapeutique limitée des endpoint utilisés. De surcroît, il ressort des études que seul un nombre restreint des patients réagit à un traitement avec ces médicaments et qu'il est impossible de savoir à l'avance quels patients seront répondeurs et lesquels pas.

Le jury plaide dès lors en faveur de l'instauration d'un traitement avec ces médicaments associé à une période probatoire de 6 mois, dans ce cadre, des critères clairs doivent également être fixés pour l'arrêt d'un traitement si la nécessité s'en présente.

Le jury préconise également que le remboursement de ces produits par l'assurance obligatoire des soins de santé et indemnités soit accompagné d'une quantification objective de l'effet du traitement avec ces médicaments. Cette recommandation est essentiellement motivée par le fait qu'il ne ressort pas des études que ces médicaments retardent l'institutionnalisation. Un enregistrement centralisé des patients traités avec ces produits ainsi que leurs effets est donc une nécessité.

Durant la réunion de consensus, le jury a constaté qu'il subsiste encore de multiples incertitudes à propos de l'effet de ces médicaments et de l'épidémiologie de la démence. Il est dès lors de la plus haute nécessité qu'une étude indépendante se concentre sur les thèmes suivants: l'épidémiologie, l'organisation d'études à long terme sur un nombre suffisant de patients afin de déterminer la plus-value des actuels inhibiteurs de la cholinestérase, la mise au point de nouveaux médicaments et la définition de mesures préventives.

Le jury désire également insister sur le fait qu'il convient également d'accorder tout autant d'attention aux soins dispensés aux personnes démentes (ce que l'on appelle 'care' en anglais) qu'à leur traitement médicamenteux ('cure').

La nécessité d'un traitement contre l'agressivité avec des neuroleptiques doit être motivée par une évaluation individuelle régulière du patient. Un traitement éventuel doit être de courte durée et à dose aussi faible que possible.

7.2. Traitements non pharmacologiques

Tout programme de soins ciblé sur des personnes démentes, peu importe que ce soit en ambulatoire ou en institution, doit comprendre un volet non pharmacologique.

Les preuves scientifiques étant donné encore limitées, le jury plaide pour que davantage de recherches soient menées concernant l'effet de ces traitements sur la qualité de vie du patient et du dispensateur de soins (soins de proximité et professionnels).

La réhabilitation cognitive est vraisemblablement le traitement non pharmacologique qui a le plus d'effet sur la personne démente elle-même.

7.3. Autres recommandations

Le médecin généraliste joue un rôle prépondérant dans le processus diagnostique, pour de multiples raisons, notamment sa relation généralement de longue durée avec le patient, ses contacts avec le noyau familial, la famille et l'entourage, ses contacts réguliers. Il est dès lors important de souligner le fait que le médecin traitant ne doit jamais mener seul le processus de diagnostic (comme c'est pourtant l'approche aux Pays-Bas) mais qu'il doit s'effectuer dans un contexte de 'shared care' (partage des soins). Dans ce contexte, une collaboration et un soutien de différents ordres sont nécessaires, notamment les tests neuropsychologiques et les conseils de spécialistes. Il convient de se demander si et dans quelle mesure les médecins référents « démence » peuvent stimuler ce processus de diagnostic.

Avoir une personne démente dans son entourage est une lourde charge, surtout pour les aidants de proximité. A cet égard, une formation pour leur apprendre à appréhender les personnes démentes pourrait les aider. Enfin, il importe d'être conscient du fait que le soutien des dispensateurs de soins est crucial pour une prise en charge de qualité.

7.4. Les priorités des pouvoirs publics

Les pouvoirs publics doivent s'atteler à l'élaboration d'un programme de soins destiné notamment aux hôpitaux. Ce programme doit davantage mettre l'accent sur les soins ('care') et moins sur les médicaments ('cure') comme dans les soins palliatifs. Ceci implique qu'une étude soit être réalisée sur les interventions non pharmacologiques, comme nous l'avons dit à plusieurs reprises ci-dessus.

Les aidants jouent un rôle essentiel de dispensateurs de soins aux personnes atteintes de démence. L'absence d'un aidant signifie que le patient atteint de démence sera placé en établissement de façon précoce. De même, plus l'aidant perçoit sa tâche comme un fardeau, plus le patient risque d'être placé tôt. (Mittelman 1996) Jusqu'à 50% des aidants souffrent de symptômes psychiatriques notables pendant la période où ils prennent soins de la personne malade.

Les interventions auprès des aidants sont importantes en termes de soutien et d'éducation. Elles peuvent avoir un impact bénéfique sur la qualité de vie de la personne démente et de son aidant. Les informations doivent être dispensées en phases. Dans cette optique, les autorités doivent examiner la démarche des "Centres d'expertise pour la démence" tels qu'ils existent actuellement en Flandre et à Bruxelles afin de déterminer si une telle formule peut convenir. Ces centres sont une source abordable d'information et de soutien pour les aidants de proximité, qui y puisent des ressources supplémentaires. Ce sont eux qui ont développé le concept de "personne/soignant de référence™" qui constitue un moyen de soutenir la compétence dans les hôpitaux, les soins dans les MR et MRS, de même que les soins à domicile.

L'hébergement des personnes démentes doit être aussi normal que possible, en petits groupes. Des initiatives telles que les groupes de résidents en institution thérapeutique doivent être encouragées.

Les personnes présentant une démence (débutante) avec un score de 0 à A sur l'échelle de Katz se voient pour l'instant refuser l'admission dans une MR ou une MRS. L'introduction d'une nouvelle échelle s'impose.

Le rôle de la clinique de la mémoire doit être clairement défini grâce à l'introduction d'un plan par étapes clair aux fins du diagnostic. Les Nederlandse Alzheimercentra et les cliniques de la mémoire de Lille et Paris peuvent ici faire office d'exemples.

Dans les hôpitaux il est indispensable de créer une procédure pour la prise en charge de patients déments. Une attention particulière doit être donnée à la détection de la maladie et au soutien de l'aidant.

Davantage d'études épidémiologiques sur l'incidence et la prévalence de la démence en Belgique sont nécessaires, y compris sur la démence du sujet jeune ('working age dementia').

Les autorités doivent prendre conscience des différents points:

- problème éthique vis-à-vis des patients et de la famille par rapport à la problématique des soins de santé et du patrimoine des patients déments;
- information du public par rapport à la démence;
- la mise en place de formation adéquate pour le personnel rémunéré pour faire face au comportement agressif et psychotique de certains patients;
- la mise en place de soins ergothérapeutiques, kinésithérapie et de toutes autres modalités de fonctionnement non pharmacologique qui permettent une meilleure qualité de vie aux patients déments;
- la possibilité de faire des soins ambulatoires voire de centres de jours pour permettre aux familles aidantes d'être soulagées quant à la prise en charge de leur patient dément;
- envisager toutes les possibilités de traitement pharmacologique et non pharmacologique pour une meilleure qualité de vie de patients atteints de démence et de leurs familles;

- permettre aux MR, MRS, et services gériatriques des différents hôpitaux d'être subventionnés pour permettre de créer des environnements adéquats pour les patients déments tel que zone de déambulation, salle de bain, pièce de relaxation avec musicothérapie, ...;
- accompagnement psychologique des familles des patients atteints de démence;
- aide ponctuelle ou explicative quant à la pathologie, l'avenir et le soutien des familles des patients atteints de démence.

Conclusion générale

Le soutien du soignant est primordial dans la prise en charge de la démence. Plus de moyens doivent être libérés et des recherches en la matière doivent être encouragées.

Les options pharmacothérapeutiques sont relativement limitées. Le traitement de la démence chez le sujet âgé doit dès lors faire l'objet d'évaluations régulières et chez les sujets non répondeurs, un arrêt progressif du traitement doit être systématiquement envisagé.

Les études cliniques avec les inhibiteurs de la cholinestérase présentent de multiples limitations (voir conclusion 3.8.).

À propos de ces médicaments, il convient de formuler les remarques suivantes:

Aucune étude n'a pu démontrer qu'ils retardent l'institutionnalisation, notamment en raison de leur courte durée. L'étude AD2000 était à la seule à avoir choisi cet endpoint primaire. Après trois ans, cette étude n'a pu mettre en évidence aucune différence entre le groupe sous donépézil et le groupe sous placebo. Elle a toutefois dû faire face à des problèmes méthodologiques.

L'effet favorable moyen des inhibiteurs de la cholinestérase émane d'un sous-groupe ayant répondu positivement par rapport au placebo. Pour l'heure, ce sous-groupe ne peut pas être identifié mais on considère qu'environ 10% de malades d'Alzheimer sont des sujets répondeurs.

Le recours aux inhibiteurs de la cholinestérase ne modifie pas la pathologie sous-jacente. Leur action est purement symptomatique et non préventive. Dans le meilleur des cas, ces médicaments peuvent repousser de six mois une détérioration de l'état du patient.

L'effet placebo étant assez élevé dans toutes les études, un clinicien peut facilement surévaluer l'effet des inhibiteurs de la cholinestérase.

L'étude de Kaduszkiewicz a identifié de multiples problèmes méthodologiques dans les RCT effectués. Les résultats obtenus doivent en conséquence être utilisés avec toute la circonspection voulue. (Kaduszkiewicz 2005)

La qualité de vie et le fonctionnement au quotidien ont été peu étudiés.

Les connaissances sont peu nombreuses en ce qui concerne l'effet des inhibiteurs de la cholinestérase sur les problèmes de comportement. Ces troubles comportementaux sont souvent à l'origine d'une surcharge et accélèrent l'institutionnalisation.

La sécurité d'emploi à long terme des inhibiteurs de la cholinestérase n'a pas encore été examinée. Le nombre des effets indésirables n'est pas négligeable. Par ailleurs, les personnes atteintes de démence ne peuvent pas toujours communiquer à propos de certains effets indésirables. (Par ex. les nausées et les vertiges).

Un traitement avec des neuroleptiques dans le cadre de la démence doit se limiter à des faibles doses pendant une courte période. Seule l'agressivité semble réagir à ces médicaments.

Pour l'heure, les informations scientifiques disponibles sont encore trop parcellaires pour mettre en évidence une éventuelle utilité ou plus-value des traitements non pharmacologiques. Le traitement non pharmacologique des personnes atteintes de démence est très lourd à l'aune de la somme de travail et exige un encadrement spécialisé, aussi bien en termes de personnes que d'infrastructure.

Le jury est donc d'avis qu'il convient d'accorder davantage d'attention aux soins dispensés aux personnes démentes ('care') qu'à leur traitement médicamenteux ('cure'). L'attribution des ressources disponibles doit être reconsidérée et éventuellement réorientée.

Bibliographie

Ball et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2271 – 81.

Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, O'Brien J, Everatt A, Sadler S, Maddison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby R. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005; 330: 847 – doi: 10.1136/bmj.38369.459988.8F

Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (4); CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.

Birks J, Grimley EV et al. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (4); CD003120.

Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (3); CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD00190.

Black S et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003; 34: 2323 – 32.

Burns A et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease: results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 237 – 44.

de Lange J, Gijzen R, Poosen MJJC. Hoe vaak komt dementie voor en hoeveel mensen sterven er aan? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning. Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven: RIVM 2003. <http://www.nationaalkompas.nl>

Doody RS, Stevens JC, Beck C et al. Practice parameter: management of dementia (an Evidence-based Review). *Neurology* 2001; 56: 1154 – 66.

Engelborghs S. Cognition enhancing drugs dans la pratique courante. L'usage efficient des médicaments dans le traitement de la démence chez les personnes âgées. INAMI, Bruxelles, 24 novembre 2005.

Feldman H et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 613 – 620.

Feldman H et al. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden. *JAGS* 2003; 51: 737 – 44.

Geser F, Wenning GK, Poewe W et al. How to diagnose dementia with Lewy bodies: state of the art. *Movement Disorders* 2000; 20: S11 – S20.

Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao K et al. Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology* 1997; 49: 690 – 94.

Hofman A, Rocca WA, Brayne C et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. *Eurodem Prevalence Research Group. Int J Epidemiol* 1991; 20(3): 736 – 48.

INAMI. Synthèse de l'analyse systématique de la littérature scientifique disponible. Bruxelles, 24 novembre 2005.

IPH. <http://www.iph.fgov.be/epidemiolo/morbidat/NL/Zie/ZIEK13.htm>

Iverson GL. Interpretation of Mini-Mental State Examination Scores in community dwelling elderly and geriatric neuropsychiatry patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 661 – 6.

- Kaduszkiewicz, Zimmerman T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331: 321 – 27. DOI: 10.1136/bmj.331.7512.321
- Kukull WA, Larson EB, Reifler BV et al. The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer disease. *Neurology* 1990; 40: 1364 – 69.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54 (Suppl. 11): S4 – S9.
- Loewenstein DA, Acevedo A, Czaja SJ, Duara R. Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 395 – 402.
- Lonergan E et al. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002852.
- Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (4); 10.1002/14651858.CD001747.pub2.
- McKeith. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies: report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 34: 1113 – 24.
- McKeith I, Del Ser T, Spano PF, Emre M, Wesnes K, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *The Lancet* 2000; 356: 2031 – 6.
- Mittelman MS, Ferns SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 1725 – 31.
- Mittelman et al. Effects of a caregiver intervention on negative caregiver appraisals of behavior problems in patients with Alzheimer's disease. *J Gerontol Psychol Sci* 2004; 59B: 27 – 34.
- Muskens J, Huygen F, van Weel C. De prevalentie van dementie bij ouderen. Een literatuur onderzoek naar het verschil tussen gegevens uit huisartsregistratieprojecten en uit onderzoek in open populaties. *Huisarts en Wetenschap* 1991; 34: 491 – 499.
- Olazaran J et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 2348 – 53.
- Opie J, Rosewarne R, O'Connor DW. The efficacy of psychosocial approaches to behavior disorders in dementia: a systematic literature review. *Aus NZ J Psychiatry* 1999; 33: 789 – 99.
- Orgogozo J-M et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33 : 1834 – 39.
- Perras C. et al. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Technology Report n° 58*, Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2005.
- Price JD, Hermans DG, Grimley Evans J. Subjective barriers to prevent wandering of cognitive impaired people. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (3).
- Roelands M, Wostyn P, Dom H, Baro F. The prevalence of dementia in Belgium: a population based door-to-door survey in a rural community. *Neuroepidemiology* 1994; 13: 155 – 161.
- Rogers SL et al. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996; 7: 293 – 303.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 49: 690 – 4.

Ritchie CW et al. Meta-analysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 358 – 69.

Sastre A, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (4); CD003154.DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub4.

Schneider LS et al. Overview of clinical trials of hydergine in dementia. *Arch Neurol* 1994; 51: 787 – 98.

Schoevaerds D. Critères diagnostiques. L'usage efficient des médicaments dans le traitement de la démence chez les personnes âgées. INAMI; Bruxelles, 24 novembre 2005

STG. Zorgen voor geestelijke gezondheid in de toekomst. Utrecht. Bohn, Scheltema & Holkema. 1990.

Tariot PN et al. Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl. 11): 11 – 15.

Vandenberghe R. Résumé de la recherche bibliographique: cognition enhancing drugs. L'usage efficient des médicaments dans le traitement de la démence chez les personnes âgées. INAMI; Bruxelles, 24 novembre 2005

Waegemans T et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13: 217 – 24.

Wilcock G et al. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *International Clinical Psychopharmacology* 2002; 17: 297 – 305.

Wilkinson D et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 479 – 486.

Zekri D, Hauw JJ, Gold G, Kosaka K et al. Mixed Dementia: Epidemiology, diagnosis and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 50: 1431 – 38.

Annexes

1. Aperçu des conditions de remboursement

Les conditions de remboursement mentionnées ci-dessous sont celles reprises au chapitre IV de l'annexe jointe à l'AR du 21.12.2001 le 1^{er} septembre 2005. Pour la dernière version de ces conditions de remboursement, veuillez consulter le site Internet de l'INAMI.

(URL: http://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/CNS2/Pages/SpecialityCns.asp?qs_PagRtr=)

a. Aricept (5 mg et 10 mg), Exelon (1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg), Reminyl (4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg et 4mg/ml)

a) Conditions relatives à la situation clinique du patient: La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est utilisée pour le traitement symptomatique de bénéficiaires atteints des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, chez lesquels les trois conditions suivantes sont remplies simultanément :

1. Diagnostic confirmé par un psychiatre, un neuropsychiatre, un interniste gériatre, ou un neurologue, sur base des critères du DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4^{ème} édition) ;
2. Obtention d'un score égal ou supérieur à 12 au MMSE (Mini Mental State Examination), avec, lorsque le score au MMSE est supérieur à 24, confirmation du diagnostic par une évaluation neuropsychologique appropriée, validée et standardisée, réalisée par des professionnels compétents dans le domaine de la neuropsychologie;
3. Absence d'autres pathologies comme cause de la démence, confirmée par une imagerie cérébrale démonstrative par tomographie computerisée, ou par résonance magnétique nucléaire.

b) Conditions relatives à la prise en charge intégrée du patient : Le remboursement est accordé pour autant que, préalablement au début du traitement remboursé, soient réalisées à la fois :

1. une évaluation fonctionnelle du patient concerné, comprenant au moins un ADL (Activities of Daily Living) basal en utilisant les 6 items de l'échelle de Katz, un ADL instrumental en utilisant les 9 points de l'échelle de Lawton, ainsi qu'une Observation comportementale comprenant une échelle de Détérioration Globale et une échelle de Perturbation Comportementale (NPI-Q ou NeuroPsychiatric Inventory Questionnaire);
2. une proposition de structure multidisciplinaire des soins et de support de l'entourage du patient concerné, notamment en fonction des besoins constatés lors de l'évaluation fonctionnelle mentionnée à l'alinéa précédent, et des besoins spécifiques en cas de maintien à domicile ou en cas de placement en institution de soins. Cette proposition multidisciplinaire doit impliquer le médecin généraliste traitant et le médecin spécialiste visé au point a) ci-dessus.

c) Posologie maximale remboursable : Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie journalière maximale de 10 mg pour la spécialité ARICEPT, de 12 mg pour la spécialité EXELON, et de 24 mg pour la spécialité REMINYL.

- d) Première demande : Le remboursement est conditionné par la fourniture préalable au médecin-conseil d'un formulaire de première demande, dont le modèle est repris à l'annexe A du présent paragraphe. Le formulaire doit être complété par le médecin responsable du traitement, qui, ainsi, simultanément:
1. Atteste que toutes les conditions figurant au point a) ci-dessus sont remplies chez le patient concerné avant l'initiation du traitement.
 2. Atteste qu'il tient à la disposition du médecin-conseil le formulaire de description clinique, d'évaluation fonctionnelle et de proposition de structure multidisciplinaire de soins, dont le modèle figure à l'annexe B du présent paragraphe, et dont toutes les rubriques ont été dûment complétées, avec notamment l'identification du médecin généraliste traitant et la signature du médecin spécialiste, visé au point a) 1.
 3. S'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait dans la situation attestée.
 4. Mentionne le nom de la spécialité souhaitée.
 5. S'engage à ne plus demander, chez le patient concerné, le remboursement de la prescription éventuelle de la spécialité autorisée lorsque l'intensité des troubles liés à l'évolution de la maladie d'Alzheimer, mesurée par un MMSE, entraînera chez ce bénéficiaire l'obtention d'un score inférieur à 10 lors de la réalisation de ce test à deux reprises à un mois d'intervalle.
 6. S'engage à communiquer au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, les données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné, suivant les modalités décrites au point h) ci-dessous.
- e) Délivrance de la première période de remboursement de 6 mois : Sur base du formulaire de première demande dont le modèle figure à l'annexe A du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin responsable du traitement, le médecin-conseil :
1. Délivre au bénéficiaire l'attestation dont le modèle est fixé sous « b » de l'annexe III de l'arrêté royal du 21.12.2001, et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 6 mois ;
 2. Attribue au bénéficiaire concerné un numéro spécifique, unique, codé de façon à rendre impossible l'identification de ce bénéficiaire par des tiers. Dans ce numéro doit figurer l'identification de l'organisme assureur;
 3. Communique au médecin responsable du traitement de chaque bénéficiaire le numéro spécifique unique qui a été attribué à son patient;
 4. Communique au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, le numéro spécifique unique correspondant au bénéficiaire concerné, sans mentionner l'identité de celui-ci, mais avec la mention de l'identité du médecin responsable de son traitement, suivant les modalités décrites au point h) ci-dessous.
- f) Demande de prolongation après 6 mois de remboursement : Après la première période d'autorisation de six mois, le remboursement peut être autorisé pour des périodes de prolongation de 12 mois maximum, sur base chaque fois du formulaire de demande de prolongation, dont le modèle figure à l'annexe C du présent paragraphe, signé et dûment complété, par le médecin responsable du traitement, qui, ainsi, simultanément:
1. Atteste qu'au moment de la demande de prolongation, le score du patient au MMSE n'est pas inférieur à 10 ;
 2. Atteste que la poursuite du traitement est jugée utile, après évaluation par le spécialiste visé au point a)1 , comprenant au moins une échelle d'évaluation clinique globale de type Clinical Global Impression of Change (CGI-C) ;
 3. S'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait dans la situation attestée;

4. Mentionne le nom de la spécialité, le dosage, la posologie et le nombre de conditionnements souhaités ;
 5. S'engage à ne plus demander, chez le patient concerné, le remboursement de la prescription éventuelle de la spécialité autorisée lorsque l'intensité des troubles liés à l'évolution de la maladie d'Alzheimer, mesurée par un MMSE, entraînera chez ce bénéficiaire l'obtention d'un score inférieur à 10 lors de la réalisation de ce test à deux reprises à un mois d'intervalle;
 6. S'engage à communiquer au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, les données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné, suivant les modalités décrites au point h) ci-dessous.
- g) Délivrance des prolongations de remboursement : Sur base du formulaire de demande de prolongation, dont le modèle est repris à l'annexe C du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin responsable du traitement suivant la procédure visée au point f), le médecin-conseil délivre au bénéficiaire l'attestation dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III de l'arrêté royal du 21.12.2001, dont le nombre de conditionnements autorisés est limité en fonction de la posologie journalière maximum visée au point c), et dont la durée de validité est limitée chaque fois à une période maximale de 12 mois.
- h) Évaluation en fonction des besoins thérapeutiques et sociaux : Afin de permettre à la Commission de Remboursement des Médicaments, d'exécuter les missions définies à l'article 29bis et 35bis de la Loi, notamment en ce qui concerne une modification ultérieure de l'inscription des spécialités pharmaceutiques, le remboursement de la spécialité n'est accordé que pour autant que des données codées, relatives à l'évolution et au devenir des bénéficiaires recevant ce remboursement, puissent être enregistrées et puissent faire l'objet d'une évaluation. Les modalités relatives à la nature des données, à l'enregistrement, à la collecte et à l'évaluation sont fixées par le Ministre sur la proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments après avis de la Commission de la protection de la vie privée.

A cet effet, le médecin responsable du traitement visé ci-dessus aux points d) ou f), s'engage, pour ses patients qui auront reçu le remboursement, à fournir au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, les données codées relatives à l'évolution et au devenir des patients concernés, suivant les modalités fixées par le Ministre.

A cet effet également, suivant les modalités fixées par le Ministre, le médecin-conseil, pour chacune des périodes de traitement remboursé :

1. Attribue à chaque bénéficiaire concerné un numéro spécifique, unique, codé de façon à rendre impossible l'identification de ce bénéficiaire par des tiers. Ce numéro codé restera identique lors de la ou des autorisations de prolongation délivrées éventuellement à ce bénéficiaire pour une spécialité de ce paragraphe. L'identification de l'organisme assureur concerné doit apparaître clairement dans le numéro codé.
2. Communique au médecin responsable de la période de traitement remboursé de chaque bénéficiaire le numéro spécifique unique qui a été attribué à son patient.
3. Communique au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, une liste mentionnant les numéros spécifiques uniques correspondant aux bénéficiaires auxquels le remboursement aura été accordé, avec pour chacun de ces numéros, la mention de l'identité du médecin responsable du traitement, mais sans mentionner l'identité de ces bénéficiaires.

i) Intolérance à la spécialité remboursée :

- 1° Lorsque le bénéficiaire manifeste une intolérance à la spécialité autorisée pendant la première période d'autorisation de six mois, accordée suivant la procédure visée au point e), et pour autant que l'administration de cette spécialité ait été arrêtée, le bénéficiaire concerné peut recevoir le remboursement d'ARICEPT, EXELON, REMINYL pendant le reste de la période autorisée sans devoir introduire une nouvelle demande de remboursement auprès du médecin-conseil. A cet effet, lorsque le bénéficiaire dispose d'une autorisation dont le modèle est repris sous « b » de l'annexe III de l'arrêté royal du 21.12.2001, pour une des spécialités ARICEPT, EXELON, REMINYL, et que le médecin a prescrit une autre spécialité que celle qui figure sur l'autorisation, le pharmacien est autorisé à pratiquer le tiers payant pour la dispensation de la spécialité prescrite, pour autant que cette dernière soit une des spécialités mentionnées au point j).
- 2° Lorsque le bénéficiaire manifeste une intolérance à la spécialité autorisée pendant une quelconque période de prolongation, et que le médecin traitant veut poursuivre le traitement avec une autre des spécialités ARICEPT, EXELON, REMINYL, une nouvelle autorisation peut être accordée pour cette autre spécialité jusqu'à la fin de la période qui avait été initialement autorisée, sur base d'un rapport motivé du médecin traitant.
- 3° Le remboursement de l'administration simultanée de plusieurs spécialités de ce paragraphe, ou de spécialités admises sous le groupe de remboursement B-254, n'est jamais autorisé.

b. Tavonin 40 mg

a) Conditions relatives à la situation clinique du patient:

La spécialité ne fait l'objet d'un remboursement que si elle est utilisée pour le traitement symptomatique de bénéficiaires atteints des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, chez lesquels les trois conditions suivantes sont remplies simultanément:

1. Diagnostic confirmé par un psychiatre, un neuropsychiatre, un interniste gériatre, ou un neurologue, sur base des critères du DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4ème édition),
2. Obtention d'un score égal ou supérieur à 12 au MMSE (Mini Mental State Examination), avec, lorsque le score au MMSE est supérieur à 24, confirmation du diagnostic par un ADAS-cog (cognitive scale of the Alzheimer Disease Assesment Scale) ou un CAM-cog (cognitive section of the CAMDEX [Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination]),
3. Absence d'infarctus cérébral, confirmée par une imagerie cérébrale démonstrative par tomographie computerisée, ou par résonance magnétique nucléaire.

b) Conditions relatives à la prise en charge intégrée du patient :

Le remboursement est accordé pour autant que, préalablement au début du traitement, soient réalisées à la fois :

1. une évaluation fonctionnelle du patient concerné, comprenant au moins un ADL (Activities of Daily Living) basal en utilisant les 6 items de l'échelle de Katz, un ADL instrumental en utilisant les 9 points de l'échelle de Lawton, ainsi qu'une Observation comportementale comprenant une échelle de Détérioration Globale et une échelle de Perturbation Comportementale (NPI ou NeuroPsychiatric Inventory),
2. une proposition de structure multidisciplinaire des soins et de support de l'entourage du patient concerné, notamment en fonction des besoins constatés lors de l'évaluation fonctionnelle mentionnée à l'alinéa précédent, et des besoins spécifiques en cas de maintien à domicile ou en cas de placement en institution de soins. Cette proposition multidisciplinaire doit impliquer le médecin généraliste traitant et le médecin spécialiste visé au point a) ci-dessus.

c) Posologie maximale remboursable:

Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie journalière maximale de 240 mg pour TAVONIN.

d) Première demande:

Le remboursement est conditionné par la fourniture préalable au médecin-conseil d'un formulaire de première demande, dont le modèle est repris à l'annexe A du présent paragraphe. Le formulaire doit être complété par le médecin responsable du traitement, qui, ainsi, simultanément:

1. Atteste que toutes les conditions figurant au point a) ci-dessus sont remplies chez le patient concerné avant l'initiation du traitement;
2. Atteste qu'il tient à la disposition du médecin-conseil le formulaire de description clinique, d'évaluation fonctionnelle et de proposition de structure multidisciplinaire de soins, dont le modèle figure à l'annexe B du présent paragraphe, et dont toutes les rubriques ont été dûment complétées, avec notamment les signatures du médecin généraliste traitant et du médecin spécialiste, tels que visés au point b) 2.
3. S'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait dans la situation attestée.
4. Mentionne le nom de la spécialité souhaitée.
5. S'engage à arrêter, chez le patient concerné, la prescription de la spécialité autorisée lorsque l'intensité des troubles liés à l'évolution de la maladie d'Alzheimer, mesurée par un MMSE,

entraînera chez ce bénéficiaire l'obtention d'un score inférieur à 12 lors de la réalisation de ce test à deux reprises à un mois d'intervalle.

6. S'engage à communiquer au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, les données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné, suivant les modalités décrites au point i) ci-dessous.

e) Délivrance de la première période de remboursement de 6 mois :

Sur base du formulaire de première demande dont le modèle figure à l'annexe A du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin responsable du traitement, le médecin-conseil :

1. Délivre au bénéficiaire l'attestation dont le modèle est fixé sous « b » de l'annexe III de l'arrêté royal du 21.12.2001, et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 6 mois,
2. Attribue au bénéficiaire concerné un numéro spécifique, unique, codé de façon à rendre impossible l'identification de ce bénéficiaire par des tiers. Dans ce numéro doit figurer l'identification de l'organisme assureur,
3. Communique au médecin responsable du traitement de chaque bénéficiaire le numéro spécifique unique qui a été attribué à son patient,
4. Communique au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, le numéro spécifique unique correspondant au bénéficiaire concerné, sans mentionner l'identité de celui-ci, mais avec la mention de l'identité du médecin responsable de son traitement, suivant les modalités décrites au point i) ci-dessous.

f) Demande de prolongation après 6 mois de remboursement:

Après la première période d'autorisation de six mois, le remboursement peut être autorisé pour une première période de prolongation de 12 mois maximum, sur base du formulaire de demande de prolongation, dont le modèle figure à l'annexe C du présent paragraphe, signé et dûment complété, notamment au point II visant la prolongation après 6 mois de remboursement, par le médecin responsable du traitement, qui, ainsi, simultanément:

1. Atteste qu'au moment de la demande de prolongation, le score du patient au MMSE est le même, ou n'a pas diminué de plus d'un point, par rapport au score obtenu avant l'initiation du traitement, et que le score actuel n'est pas inférieur à 12,
2. Atteste qu'une nouvelle évaluation fonctionnelle telle que définie au point b) 1. , réalisée au plus tôt après les trois premiers mois de traitement, a montré chez le patient concerné une amélioration d'au moins un élément (soit l'ADL basal, soit l'ADL instrumental, soit l'Observation comportementale) par rapport à l'évaluation fonctionnelle réalisée avant l'initiation du traitement,
3. Atteste que la proposition de structure multidisciplinaire des soins et de support de l'entourage du patient concerné visée au point b) 2. a été réévaluée en fonction des besoins constatés lors de la nouvelle évaluation fonctionnelle mentionnée à l'alinéa précédent, et des besoins spécifiques en cas de maintien à domicile ou en cas de placement en institution de soins.
4. S'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait dans la situation attestée.
5. Mentionne le nom de la spécialité, le dosage, la posologie et le nombre de conditionnements souhaités;
6. S'engage à arrêter, chez le patient concerné, la prescription de la spécialité autorisée lorsque l'intensité des troubles liés à l'évolution de la maladie d'Alzheimer, mesurée par un MMSE, entraînera chez ce bénéficiaire l'obtention d'un score inférieur à 12 lors de la réalisation de ce test à deux reprises à un mois d'intervalle.
7. S'engage à communiquer au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, les données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné, suivant les modalités décrites au point i) ci-dessous.

g) Demande de prolongation après 18 mois de remboursement :

Après les 18 premiers mois d'autorisation, le remboursement peut être prolongé par périodes de 12 mois maximum, sur base chaque fois du formulaire de demande de prolongation, dont le modèle figure à l'annexe C du présent paragraphe, signé et dûment complété, notamment au point III visant les prolongations après 18 mois de traitement, par le médecin responsable du traitement, qui, ainsi, simultanément :

1. Atteste qu'au moment de la demande de prolongation concernée, le score du patient au MMSE n'est pas inférieur à 12,
2. Atteste qu'une nouvelle évaluation fonctionnelle telle que définie au point b) 2. , a été réalisée chez le patient concerné avant la rédaction de la demande de prolongation concernée,
3. Atteste que la proposition précédente de structure multidisciplinaire des soins et de support de l'entourage du patient concerné a été réévaluée en fonction des besoins constatés lors de la nouvelle évaluation fonctionnelle mentionnée à l'alinéa précédent, et des besoins spécifiques en cas de maintien à domicile ou en cas de placement en institution de soins.
4. S'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait dans la situation attestée.
5. Mentionne le nom de la spécialité, le dosage, la posologie, et le nombre de conditionnements souhaités ;
6. S'engage à arrêter, chez le patient concerné, la prescription de la spécialité autorisée lorsque l'intensité des troubles liés à l'évolution de la maladie d'Alzheimer, mesurée par un MMSE, entraînera chez ce bénéficiaire l'obtention d'un score inférieur à 12 lors de la réalisation de ce test à deux reprises à un mois d'intervalle.
7. S'engage à communiquer au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, les données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné, suivant les modalités décrites au point i) ci-dessous.

h) Délivrance des prolongations de remboursement :

Sur base du formulaire de demande de prolongation, dont le modèle est repris à l'annexe C du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin responsable du traitement, soit suivant la procédure visée au point f) , soit, le cas échéant, suivant celle visée au point g), le médecin-conseil :

1. Délivre au bénéficiaire l'attestation dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III de l'arrêté royal du 21.12.2001, dont le nombre de conditionnements autorisés est limité en fonction de la posologie journalière maximum visée au point c), et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 12 mois,
2. Attribue au bénéficiaire concerné un numéro spécifique unique, identique à celui attribué lors de la délivrance à son égard de la ou des autorisations précédentes.
3. Communique au médecin responsable du traitement de chaque bénéficiaire le numéro spécifique unique qui a été attribué à son patient,
4. Communique au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, le numéro spécifique unique correspondant au bénéficiaire concerné, sans mentionner l'identité de celui-ci, mais avec la mention de l'identité du médecin responsable de son traitement, suivant les modalités décrites au point i) ci-dessous.

i) Évaluation en fonction des besoins thérapeutiques et sociaux :

Afin de permettre à la Commission de Remboursement des Médicaments, d'exécuter les missions définies à l'article 29bis et 35bis de la Loi, notamment en ce qui concerne une modification ultérieure de l'inscription des spécialités pharmaceutiques, le remboursement de la spécialité n'est accordé que pour autant que des données codées, relatives à l'évolution et au devenir des bénéficiaires recevant ce remboursement, puissent être enregistrées et puissent faire l'objet d'une évaluation. Les modalités relatives à la nature des données, à l'enregistrement, à la collecte et à l'évaluation sont fixées par le Ministre sur la proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments après avis de la Commission de la protection de la vie privée.

A cet effet, le médecin responsable du traitement visé ci-dessus aux points d), f) ou g), s'engage, pour ses patients qui auront reçu le remboursement, à fournir au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, les données codées relatives à l'évolution et au devenir des patients concernés, suivant les modalités fixées par le Ministre.

A cet effet également, suivant les modalités fixées par le Ministre, le médecin-conseil :

1. Attribue à chaque bénéficiaire concerné un numéro spécifique, unique, codé de façon à rendre impossible l'identification de ce bénéficiaire par des tiers. Ce numéro codé restera identique lors de la ou des autorisations de prolongation délivrées éventuellement à ce bénéficiaire pour une spécialité mentionnée au point k). L'identification de l'organisme assureur concerné doit apparaître clairement dans le numéro codé.
2. Communique au médecin responsable du traitement de chaque bénéficiaire le numéro spécifique unique qui a été attribué à son patient.
3. Communique au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, une liste mentionnant les numéros spécifiques uniques correspondant aux bénéficiaires auxquels le remboursement aura été accordé, avec pour chacun de ces numéros, la mention de l'identité du médecin responsable du traitement, mais sans mentionner l'identité de ces bénéficiaires.

j) Le remboursement de l'administration simultanée de Tavonin et de l'une des spécialités mentionnées au § 2230000, n'est jamais autorisé.

c. Ebixa (10 mg et 10mg/g)

a) Conditions relatives à la situation clinique du patient:

La spécialité ne fait l'objet d'un remboursement que si elle est utilisée pour le traitement symptomatique de bénéficiaires atteints des formes modérément sévères et sévères de la maladie d'Alzheimer, chez lesquels les trois conditions suivantes sont remplies simultanément:

1. Diagnostic confirmé par un psychiatre, un neuropsychiatre, un interniste gériatre, ou un neurologue, sur base des critères du DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4ème édition),
2. Obtention d'un score inférieur à 15 et égal ou supérieur à 3 au MMSE (Mini Mental State Examination)
3. Absence d'infarctus cérébral, confirmée par une imagerie cérébrale démonstrative par tomographie computerisée, ou par résonance magnétique nucléaire.

b) Conditions relatives à la prise en charge intégrée du patient:

Le remboursement est accordé pour autant que, préalablement au début du traitement, soient réalisées à la fois:

1. une évaluation fonctionnelle du patient concerné, comprenant au moins un ADL (Activities of Daily Living) basal en utilisant les 6 items de l'échelle de Katz, un ADL instrumental en utilisant les 9 points de l'échelle de Lawton, ainsi qu'une Observation comportementale comprenant une échelle de Détérioration Globale et une échelle de Perturbation Comportementale (NPI ou NeuroPsychiatric Inventory),
2. une proposition de structure multidisciplinaire des soins et de support de l'entourage du patient concerné, notamment en fonction des besoins constatés lors de l'évaluation fonctionnelle mentionnée à l'alinéa précédent, et des besoins spécifiques en cas de maintien à domicile ou en cas de placement en institution de soins. Cette proposition multidisciplinaire doit impliquer le médecin généraliste traitant et le médecin spécialiste visé au point a) ci-dessus.

c) Posologie maximale remboursable :

Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie journalière maximale de 20 mg pour la spécialité EBIXA.

d) Première demande :

Le remboursement est conditionné par la fourniture préalable au médecin-conseil d'un formulaire de première demande, dont le modèle est repris à l'annexe A du présent paragraphe. Le formulaire doit être complété par le médecin responsable du traitement, qui, ainsi, simultanément:

1. Atteste que toutes les conditions figurant au point a) ci-dessus sont remplies chez le patient concerné avant l'initiation du traitement;
2. Atteste qu'il tient à la disposition du médecin-conseil le formulaire de description clinique, d'évaluation fonctionnelle et de proposition de structure multidisciplinaire de soins, dont le modèle figure à l'annexe B du présent paragraphe, et dont toutes les rubriques ont été dûment complétées, avec notamment les signatures du médecin généraliste traitant et du médecin spécialiste, tels que visés au point b) 2.
3. S'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait dans la situation attestée.
4. Mentionne le nom de la spécialité souhaitée.

5. S'engage à arrêter, chez le patient concerné, la prescription de la spécialité autorisée lorsque l'intensité des troubles liés à l'évolution de la maladie d'Alzheimer, mesurée par un MMSE, entraînera chez ce bénéficiaire l'obtention d'un score inférieur à 3 lors de la réalisation de ce test à deux reprises à un mois d'intervalle.
6. S'engage à communiquer au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, les données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné, suivant les modalités décrites au point i) ci-dessous.

e) Délivrance de la première période de remboursement de 6 mois :

Sur base du formulaire de première demande dont le modèle figure à l'annexe A du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin responsable du traitement, le médecin-conseil :

1. Délivre au bénéficiaire l'attestation dont le modèle est fixé sous « b » de l'annexe III de l'arrêté royal du 21.12.2001, et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 6 mois,
2. Attribue au bénéficiaire concerné un numéro spécifique, unique, codé de façon à rendre impossible l'identification de ce bénéficiaire par des tiers. Dans ce numéro doit figurer l'identification de l'organisme assureur ;
3. Communique au médecin responsable du traitement de chaque bénéficiaire le numéro spécifique unique qui a été attribué à son patient,
4. Communique au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, le numéro spécifique unique correspondant au bénéficiaire concerné, sans mentionner l'identité de celui-ci, mais avec la mention de l'identité du médecin responsable de son traitement, suivant les modalités décrites au point i) ci-dessous.

f) Demande de prolongation après 6 mois de remboursement :

Après la première période d'autorisation de six mois, le remboursement peut être autorisé pour une première période de prolongation de 12 mois maximum, sur base du formulaire de demande de prolongation, dont le modèle figure à l'annexe C du présent paragraphe, signé et dûment complété, notamment au point II visant la prolongation après 6 mois de remboursement, par le médecin responsable du traitement, qui, ainsi, simultanément:

1. Atteste qu'au moment de la demande de prolongation, le score du patient au MMSE est le même, ou n'a pas diminué de plus d'un point, par rapport au score obtenu avant l'initiation du traitement, et que le score actuel n'est pas inférieur à 3,
2. Atteste qu'une nouvelle évaluation fonctionnelle telle que définie au point b) 1. , réalisée au plus tôt après les trois premiers mois de traitement, a montré chez le patient concerné une amélioration ou stabilisation d'au moins un élément (soit l'ADL basal, soit l'ADL instrumental, soit l'Observation comportementale) par rapport à l'évaluation fonctionnelle réalisée avant l'initiation du traitement,
3. Atteste que la proposition de structure multidisciplinaire des soins et de support de l'entourage du patient concerné visée au point b) 2. a été réévaluée en fonction des besoins constatés lors de la nouvelle évaluation fonctionnelle mentionnée à l'alinéa précédent, et des besoins spécifiques en cas de maintien à domicile ou en cas de placement en institution de soins.
4. S'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait dans la situation attestée.
5. Mentionne le nom de la spécialité, le dosage, la posologie et le nombre de conditionnements souhaités ;
6. S'engage à arrêter, chez le patient concerné, la prescription de la spécialité autorisée lorsque l'intensité des troubles liés à l'évolution de la maladie d'Alzheimer, mesurée par un MMSE, entraînera chez ce bénéficiaire l'obtention d'un score inférieur à 3 lors de la réalisation de ce test à deux reprises à un mois d'intervalle.

7. S'engage à communiquer au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, les données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné, suivant les modalités décrites au point i) ci-dessous.

g) Demande de prolongation après 18 mois de remboursement :

Après les 18 premiers mois d'autorisation, le remboursement peut être prolongé par périodes de 12 mois maximum, sur base chaque fois du formulaire de demande de prolongation, dont le modèle figure à l'annexe C du présent paragraphe, signé et dûment complété, notamment au point III visant les prolongations après 18 mois de traitement, par le médecin responsable du traitement, qui, ainsi, simultanément :

1. Atteste qu'au moment de la demande de prolongation concernée, le score du patient au MMSE n'est pas inférieur à 3,
2. Atteste qu'une nouvelle évaluation fonctionnelle telle que définie au point b) 2. , a été réalisée chez le patient concerné avant la rédaction de la demande de prolongation concernée,
3. Atteste que la proposition précédente de structure multidisciplinaire des soins et de support de l'entourage du patient concerné a été réévaluée en fonction des besoins constatés lors de la nouvelle évaluation fonctionnelle mentionnée à l'alinéa précédent, et des besoins spécifiques en cas de maintien à domicile ou en cas de placement en institution de soins.
4. S'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait dans la situation attestée.
5. Mentionne le nom de la spécialité, le dosage, la posologie, et le nombre de conditionnements souhaités ;
6. S'engage à arrêter, chez le patient concerné, la prescription de la spécialité autorisée lorsque l'intensité des troubles liés à l'évolution de la maladie d'Alzheimer, mesurée par un MMSE, entraînera chez ce bénéficiaire l'obtention d'un score inférieur à 3 lors de la réalisation de ce test à deux reprises à un mois d'intervalle.
7. S'engage à communiquer au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, les données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné, suivant les modalités décrites au point i) ci-dessous.

h) Délivrance des prolongations de remboursement :

Sur base du formulaire de demande de prolongation, dont le modèle est repris à l'annexe C du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin responsable du traitement, soit suivant la procédure visée au point f) , soit, le cas échéant, suivant celle visée au point g), le médecin-conseil :

1. Délivre au bénéficiaire l'attestation dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III de l'arrêté royal du 21.12.2001, dont le nombre de conditionnements autorisés est limité en fonction de la posologie journalière maximum visée au point c), et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 12 mois,
2. Attribue au bénéficiaire concerné un numéro spécifique unique, identique à celui attribué lors de la délivrance à son égard de la ou des autorisations précédentes.
3. Communique au médecin responsable du traitement de chaque bénéficiaire le numéro spécifique unique qui a été attribué à son patient,
4. Communique au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, le numéro spécifique unique correspondant au bénéficiaire concerné, sans mentionner l'identité de celui-ci, mais avec la mention de l'identité du médecin responsable de son traitement, suivant les modalités décrites au point i) ci-dessous.

i) Évaluation en fonction des besoins thérapeutiques et sociaux :

Afin de permettre à la Commission de Remboursement des Médicaments, d'exécuter les missions définies à l'article 29bis et 35bis de la Loi, notamment en ce qui concerne une modification ultérieure de l'inscription des spécialités pharmaceutiques, le remboursement des spécialités mentionnées au point k) n'est accordé que pour autant que des données codées, relatives à l'évolution et au devenir des bénéficiaires recevant ce remboursement, puissent être enregistrées et puissent faire l'objet d'une évaluation. Les modalités relatives à la nature des données, à l'enregistrement, à la collecte et à l'évaluation sont fixées par le Ministre sur la proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments après avis de la Commission de la protection de la vie privée.

A cet effet, le médecin responsable du traitement visé ci-dessus aux points d), f) ou g), s'engage, pour ses patients qui auront reçu le remboursement, à fournir au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, les données codées relatives à l'évolution et au devenir des patients concernés, suivant les modalités fixées par le Ministre.

A cet effet également, suivant les modalités fixées par le Ministre, le médecin-conseil :

1. Attribue à chaque bénéficiaire concerné un numéro spécifique, unique, codé de façon à rendre impossible l'identification de ce bénéficiaire par des tiers. Ce numéro codé restera identique lors de la ou des autorisations de prolongation délivrées éventuellement à ce bénéficiaire pour une spécialité mentionnée au point k). L'identification de l'organisme assureur concerné doit apparaître clairement dans le numéro codé.
2. Communique au médecin responsable du traitement de chaque bénéficiaire le numéro spécifique unique qui a été attribué à son patient.
3. Communique au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, une liste mentionnant les numéros spécifiques uniques correspondant aux bénéficiaires auxquels le remboursement aura été accordé, avec pour chacun de ces numéros, la mention de l'identité du médecin responsable du traitement, mais sans mentionner l'identité de ces bénéficiaires.

j) Le remboursement de l'administration simultanée de EBIXA et de l'une des spécialités mentionnées aux § 2230000 et 2520000 n'est jamais autorisé.

d. Tanakan (40 mg et 40 mg/ml)

a) Conditions relatives à la situation clinique du patient:

La spécialité ne fait l'objet d'un remboursement que si elle est utilisée pour le traitement symptomatique de bénéficiaires atteints des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, chez lesquels les trois conditions suivantes sont remplies simultanément:

1. Diagnostic confirmé par un psychiatre, un neuropsychiatre, un interniste gériatre, ou un neurologue, sur base des critères du DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4ème édition),
2. Obtention d'un score égal ou supérieur à 12 au MMSE (Mini Mental State Examination), avec, lorsque le score au MMSE est supérieur à 24, confirmation du diagnostic par un ADAS-cog (cognitive scale of the Alzheimer Disease Assesment Scale) ou un CAM-cog (cognitive section of the CAMDEX [Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination]),
3. Absence d'infarctus cérébral, confirmée par une imagerie cérébrale démonstrative par tomographie computerisée, ou par résonance magnétique nucléaire.

b) Conditions relatives à la prise en charge intégrée du patient :

Le remboursement est accordé pour autant que, préalablement au début du traitement, soient réalisées à la fois :

1. une évaluation fonctionnelle du patient concerné, comprenant au moins un ADL (Activities of Daily Living) basal en utilisant les 6 items de l'échelle de Katz, un ADL instrumental en utilisant les 9 points de l'échelle de Lawton, ainsi qu'une Observation comportementale comprenant une échelle de Détérioration Globale et une échelle de Perturbation Comportementale (NPI ou NeuroPsychiatric Inventory),
2. une proposition de structure multidisciplinaire des soins et de support de l'entourage du patient concerné, notamment en fonction des besoins constatés lors de l'évaluation fonctionnelle mentionnée à l'alinéa précédent, et des besoins spécifiques en cas de maintien à domicile ou en cas de placement en institution de soins. Cette proposition multidisciplinaire doit impliquer le médecin généraliste traitant et le médecin spécialiste visé au point a) ci-dessus.

c) Posologie maximale remboursable:

Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie journalière maximale de 240 mg pour les spécialités à base d'extrait standardisé de Ginkgo biloba.

d) Première demande :

Le remboursement est conditionné par la fourniture préalable au médecin-conseil d'un formulaire de première demande, dont le modèle est repris à l'annexe A du présent paragraphe. Le formulaire doit être complété par le médecin responsable du traitement, qui, ainsi, simultanément:

1. Atteste que toutes les conditions figurant au point a) ci-dessus sont remplies chez le patient concerné avant l'initiation du traitement;
2. Atteste qu'il tient à la disposition du médecin-conseil le formulaire de description clinique, d'évaluation fonctionnelle et de proposition de structure multidisciplinaire de soins, dont le modèle figure à l'annexe B du présent paragraphe, et dont toutes les rubriques ont été dûment complétées, avec notamment les signatures du médecin généraliste traitant et du médecin spécialiste, tels que visés au point b) 2.
3. S'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait dans la situation attestée.
4. Mentionne le nom de la spécialité souhaitée.
5. S'engage à arrêter, chez le patient concerné, la prescription de la spécialité autorisée lorsque l'intensité des troubles liés à l'évolution de la maladie d'Alzheimer, mesurée par un MMSE,

entraînera chez ce bénéficiaire l'obtention d'un score inférieur à 12 lors de la réalisation de ce test à deux reprises à un mois d'intervalle.

6. S'engage à communiquer au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, les données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné, suivant les modalités décrites au point i) ci-dessous.

e) Délivrance de la première période de remboursement de 6 mois :

Sur base du formulaire de première demande dont le modèle figure à l'annexe A du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin responsable du traitement, le médecin-conseil :

1. Délivre au bénéficiaire l'attestation dont le modèle est fixé sous « b » de l'annexe III de l'arrêté royal du 21.12.2001, et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 6 mois,
2. Attribue au bénéficiaire concerné un numéro spécifique, unique, codé de façon à rendre impossible l'identification de ce bénéficiaire par des tiers. Dans ce numéro doit figurer l'identification de l'organisme assureur,
3. Communique au médecin responsable du traitement de chaque bénéficiaire le numéro spécifique unique qui a été attribué à son patient,
4. Communique au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, le numéro spécifique unique correspondant au bénéficiaire concerné, sans mentionner l'identité de celui-ci, mais avec la mention de l'identité du médecin responsable de son traitement, suivant les modalités décrites au point i) ci-dessous.

f) Demande de prolongation après 6 mois de remboursement :

Après la première période d'autorisation de six mois, le remboursement peut être autorisé pour une première période de prolongation de 12 mois maximum, sur base du formulaire de demande de prolongation, dont le modèle figure à l'annexe C du présent paragraphe, signé et dûment complété, notamment au point II visant la prolongation après 6 mois de remboursement, par le médecin responsable du traitement, qui, ainsi, simultanément:

1. Atteste qu'au moment de la demande de prolongation, le score du patient au MMSE est le même, ou n'a pas diminué de plus d'un point, par rapport au score obtenu avant l'initiation du traitement, et que le score actuel n'est pas inférieur à 12,
2. Atteste qu'une nouvelle évaluation fonctionnelle telle que définie au point b) 1. , réalisée au plus tôt après les trois premiers mois de traitement, a montré chez le patient concerné une amélioration d'au moins un élément (soit l'ADL basal, soit l'ADL instrumental, soit l'Observation comportementale) par rapport à l'évaluation fonctionnelle réalisée avant l'initiation du traitement,
3. Atteste que la proposition de structure multidisciplinaire des soins et de support de l'entourage du patient concerné visée au point b) 2. a été réévaluée en fonction des besoins constatés lors de la nouvelle évaluation fonctionnelle mentionnée à l'alinéa précédent, et des besoins spécifiques en cas de maintien à domicile ou en cas de placement en institution de soins.
4. S'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait dans la situation attestée.
5. Mentionne le nom de la spécialité, le dosage, la posologie et le nombre de conditionnements souhaités ;
6. S'engage à arrêter, chez le patient concerné, la prescription de la spécialité autorisée lorsque l'intensité des troubles liés à l'évolution de la maladie d'Alzheimer, mesurée par un MMSE, entraînera chez ce bénéficiaire l'obtention d'un score inférieur à 12 lors de la réalisation de ce test à deux reprises à un mois d'intervalle.
7. S'engage à communiquer au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, les données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné, suivant les modalités décrites au point i) ci-dessous.

g) Demande de prolongation après 18 mois de remboursement :

Après les 18 premiers mois d'autorisation, le remboursement peut être prolongé par périodes de 12 mois maximum, sur base chaque fois du formulaire de demande de prolongation, dont le modèle figure à l'annexe C du présent paragraphe, signé et dûment complété, notamment au point III visant les prolongations après 18 mois de traitement, par le médecin responsable du traitement, qui, ainsi, simultanément :

1. Atteste qu'au moment de la demande de prolongation concernée, le score du patient au MMSE n'est pas inférieur à 12,
2. Atteste qu'une nouvelle évaluation fonctionnelle telle que définie au point b) 2. , a été réalisée chez le patient concerné avant la rédaction de la demande de prolongation concernée,
3. Atteste que la proposition précédente de structure multidisciplinaire des soins et de support de l'entourage du patient concerné a été réévaluée en fonction des besoins constatés lors de la nouvelle évaluation fonctionnelle mentionnée à l'alinéa précédent, et des besoins spécifiques en cas de maintien à domicile ou en cas de placement en institution de soins.
4. S'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait dans la situation attestée.
5. Mentionne le nom de la spécialité, le dosage, la posologie, et le nombre de conditionnements souhaités ;
6. S'engage à arrêter, chez le patient concerné, la prescription de la spécialité autorisée lorsque l'intensité des troubles liés à l'évolution de la maladie d'Alzheimer, mesurée par un MMSE, entraînera chez ce bénéficiaire l'obtention d'un score inférieur à 12 lors de la réalisation de ce test à deux reprises à un mois d'intervalle.
7. S'engage à communiquer au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, les données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné, suivant les modalités décrites au point i) ci-dessous.

h) Délivrance des prolongations de remboursement :

Sur base du formulaire de demande de prolongation, dont le modèle est repris à l'annexe C du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin responsable du traitement, soit suivant la procédure visée au point f) , soit, le cas échéant, suivant celle visée au point g), le médecin-conseil :

1. Délivre au bénéficiaire l'attestation dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III de l'arrêté royal du 21.12.2001, dont le nombre de conditionnements autorisés est limité en fonction de la posologie journalière maximum visée au point c), et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 12 mois,
2. Attribue au bénéficiaire concerné un numéro spécifique unique, identique à celui attribué lors de la délivrance à son égard de la ou des autorisations précédentes.
3. Communique au médecin responsable du traitement de chaque bénéficiaire le numéro spécifique unique qui a été attribué à son patient,
4. Communique au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, le numéro spécifique unique correspondant au bénéficiaire concerné, sans mentionner l'identité de celui-ci, mais avec la mention de l'identité du médecin responsable de son traitement, suivant les modalités décrites au point i) ci-dessous.

i) Évaluation en fonction des besoins thérapeutiques et sociaux :

Afin de permettre à la Commission de Remboursement des Médicaments, d'exécuter les missions définies à l'article 29bis et 35bis de la Loi, notamment en ce qui concerne une modification ultérieure de l'inscription des spécialités pharmaceutiques, le remboursement de la spécialité n'est accordé que pour autant que des données codées, relatives à l'évolution et au devenir des bénéficiaires recevant ce remboursement, puissent être enregistrées et puissent faire l'objet d'une évaluation. Les modalités relatives à la nature des données, à l'enregistrement, à la collecte et à l'évaluation sont fixées par le Ministre sur la proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments après avis de la Commission de la protection de la vie privée.

A cet effet, le médecin responsable du traitement visé ci-dessus aux points d), f) ou g), s'engage, pour ses patients qui auront reçu le remboursement, à fournir au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, les données codées relatives à l'évolution et au devenir des patients concernés, suivant les modalités fixées par le Ministre.

A cet effet également, suivant les modalités fixées par le Ministre, le médecin-conseil :

1. Attribue à chaque bénéficiaire concerné un numéro spécifique, unique, codé de façon à rendre impossible l'identification de ce bénéficiaire par des tiers. Ce numéro codé restera identique lors de la ou des autorisations de prolongation délivrées éventuellement à ce bénéficiaire pour une spécialité qui est remboursable selon le présent paragraphe. L'identification de l'organisme assureur concerné doit apparaître clairement dans le numéro codé.
2. Communique au médecin responsable du traitement de chaque bénéficiaire le numéro spécifique unique qui a été attribué à son patient.
3. Communique au collège de médecins, désigné par la Commission de Remboursement des Médicaments, une liste mentionnant les numéros spécifiques uniques correspondant aux bénéficiaires auxquels le remboursement aura été accordé, avec pour chacun de ces numéros, la mention de l'identité du médecin responsable du traitement, mais sans mentionner l'identité de ces bénéficiaires.

j) Le remboursement de l'administration de cette spécialité et de l'une des spécialités, remboursables selon le § 2230000, § 2520000 ou le présent paragraphe 3100000, n'est jamais autorisé.

2. Aperçu des études effectuées avec des médicaments améliorant les capacités cognitives

Nom principe actif	Effet ADAS -cog		Effet CIBIC-plus ou CGIC		Autres résultats primaires	Niveau de preuve	Effet sur la qualité de vie		Gravité et type	Logement	Période max. de teste	Effets indésirables (NNH)	Observ.
		NNT ⁹		NNT			patient	aidant					
Donépézil													
5 mg	-	7		7 – 14		la	positif	NS	L – M AD	D	24	Diarrhée 15 Céphalées 27 Anorexie 30 Vomissements 31 Amaigrissement ³⁸ Vertiges 40 Nausées 49	Effet bénéficiaire disparaît 6 semaines après l'arrêt du traitement
10 mg	-	5 – 7		7 – 9		la	NS	-	L – M AD	D	24		
10 mg	-	-		9		lb	-	-	M – G AD	D	24		
5 of 10 mg?	-	-		NS	NPI-NH = NS	lb	-	-	L – G AD	MRS	24		
10 mg	- 2,7	-		7 – 14		2	-	-	VD	?	24		
Galantamine													
8 mg	-	NS		-	-	-	-	-	L – M AD	D	24	Nausées 5 Vomissements 9 Anorexie 11 Céphalées 15 Vertiges 16 Diarrhée 29	1. En comparaison avec donépézil effet plus petit et plus d'effets indésirables. 2. Pas de données pour VD et M – G AD.
16 mg	-	6		6		la	-	-	L – M AD	D	24		
24 mg	-	6 – 7		6 – 9		la	-	-	L – M AD	D	24		
32 mg	-	-				la	-	-	L – M AD	D	24		
Rivastigmine													
6 – 12 mg	-0,8 à -2,1	17		-	-	la	-	-	L – M AD	D?	26	Nausées 3 Vomissements 4 Diarrhée 13 Anorexie Céphalées Syncope Douleur Abdominale Vertiges	1. pertinence clinique? 2. pas de données pour VD
9 mg	pos?	-		NS	-	2	-	-	M – G AD ¹⁰	?	24		
3 – 12 mg	-	-		pos?	-	lb	-	-	DCL	?	20		
3 – 12 mg	pos	-		NS	-	lb	-	-	Parkinson	?	20		
				NS	-					?			

⁹ Ces chiffres sont basés sur la différence entre le nombre de répondants comme défini dans le Cochrane Systematic Reviews correspondant (Birks (2x), Loy en Sastre)

¹⁰ Analyse sous-group

Nom principe actif	Effet ADAS -cog		Effet CIBIC-plus ou CGIC		Autres résultats primaires	Niveau de preuve	Effet sur la qualité de vie		Gravité et type	Logement	Période max. de teste	Effets indésirables (NNH)	Observ.
		NNT		NNT			patient	aidant					
Mémantine 20 mg monother.	-	-	-	NS	ADCS-ADL = S	lb	-	-	M – G AD	D	28	Hallucinations 1,3% Confusion 1% Vertiges 0,7% Céphalées 0,3% Fatigue 0,7%	Pas de données chez L – M AD
	pos	-	-	NS		lb	-	-	VD	D	28		
Add-on avec donépézil	-	-	-	10	ADCS-ADL = S	lb?	-	-	M – G AD	D	24		
Ginkgo biloba 80 – 600 mg	-	NS	-	NS		-	-	-	heterogène	?	12 – 24	Non mentionné	Bonne tolérance
Mesylate de corderocrine		NS		NS									Pas de bonnes études
Piracetam		NS		NS									Pas de bonnes études