# La Banque Nationale de Données Alzheimer comme outil épidémiologique : état des lieux et perspectives

Karim Tifratène

▶ **To cite this version:**

Karim Tifratène. La Banque Nationale de Données Alzheimer comme outil épidémiologique : état des lieux et perspectives. Santé publique et épidémiologie. Université de Bordeaux, 2016. Français. NNT : 2016BORD0214 . tel-01508529

**HAL Id: tel-01508529**
**https://theses.hal.science/tel-01508529**

Submitted on 14 Apr 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

THÈSE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

# DOCTEUR DE

# L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE : Sociétés, Politique, Santé Publique

SPÉCIALITÉ : Santé publique – Option : Epidémiologie

Par Karim TIFRATENE

## La Banque Nationale Alzheimer comme outil épidémiologique : état des lieux et perspectives

Sous la direction de : Jean-François DARTIGUES
(co-directeur : Philippe ROBERT)

Soutenue le11 octobre 2016

Membres du jury :

| | | | |
|---|---|---|---|
| Mme Claudine BERR | Directrice de recherche | Montpellier | Rapporteur |
| Mme. Catherine FEART | Chargée de recherche | Bordeaux | Examinateur |
| M. Christian PRADIER | Professeur – Praticien hospitalier | Nice | Rapporteur |
| Mme. Nicole RASCLE | Professeur | Bordeaux | Examinateur |
| M. Philippe ROBERT | Professeur – Praticien hospitalier | Nice | Co-directeur de thèse |
| M. Jean-François DARTIGUES | Professeur – Praticien hospitalier | Bordeaux | Directeur de thèse |

# Titre : La Banque Nationale Alzheimer comme outil épidémiologique : état des lieux et perspectives

## Résumé :

Le plan Alzheimer 2008-2012 prévoyait la création d'une base de données nationale recueillant des données d'activité de l'ensemble des centres mémoire français. La banque nationale Alzheimer (BNA) s'est vu assignée un double objectif : contribuer à adapter l'offre de soins spécialisés et générer des données épidémiologiques sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Les bases de données médico-administratives sont utiles dans le champ de l'épidémiologie car les effectifs sont importants, les données reflètent les pratiques quotidiennes et le suivi longitudinal est le plus souvent possible. Des problèmes spécifiques se posent également car elles n'ont en général pas été conçues dans un objectif de recherche, manquent d'informations spécifiques d'une problématique donnée et présentent des limites en termes de validité. L'objectif de ce travail est d'étudier la BNA comme outil épidémiologique. Pour ce faire nous avons effectué des travaux relatifs à la qualité des données et à la validité externe de la base de données, nous avons également mené un travail spécifique sur l'atrophie corticale postérieure afin de montrer les possibilités de la BNA comme outil pour l'étude des affections neuro-dégénératives rares. Notre travail montre que la qualité des données est perfectible par la mise en place d'un contrôle qualité plus structuré. La BNA est actuellement capable de reproduire des résultats de recherche décrits dans la littérature et semble sensible aux grandes tendances décrites dans l'environnement. Nous proposons une série de mesures qui permettrait à la BNA d'être un meilleur outil pour la recherche en épidémiologie.

**Mots clés :** Maladie d'Alzheimer ; base de données administrative ; banque nationale Alzheimer ; démence ; troubles cognitifs légers ; atrophie corticale postérieure ;

# Title : The French Alzheimer database (BNA) as an epidemiologic tool : current status and perspectives


## Abstract :

The French Alzheimer database (BNA) is part of the third French plan against Alzheimer's disease and related disorders. The objective of this database is to collect activity data of all French memory centers in order to help health authorities to organize the care offer and to generate epidemiologic knowledge on dementia. Administrative database have advantages and drawback in terms of medical research. It can gather data related to a large population, reflects the "real life" of patients and medical practices and allows longitudinal follow-up. On this other side some specific problems exists among them validity is a real concern. The objective of this work was to assess the BNA as an epidemiologic tool. We performed quality analyses and external validity studies in this perspective and initiated a research on posterior cortical atrophy to illustrate the potential of the database for the study of rare conditions. Our work shows that quality can be increased by the setup of a more structured quality program. The BNA is currently able to reproduce known published results and is sensitive to the environment. In this work we give some recommendations to increase the value of the BNA for epidemiological research.



## Keywords :

Alzheimer's disease ; administrative database ; French Alzheimer database ; dementia ; mild cognitive impairment ; posterior cortical atrophy


---


## Unité de recherche

EA 7276, Cognition, Technology and Behaviour, Université Nice Sophia Antipolis

## REMERCIEMENTS

Au Professeur Jean-François DARTIGUES, ce fut un honneur de vous avoir comme directeur de thèse. Je vous remercie sincèrement pour votre totale disponibilité à partager votre grande connaissance de l'épidémiologie des démences et pour votre bienveillance tout au long de ce travail. J'ai beaucoup appris auprès de vous.

Au Professeur Philippe ROBERT, un grand merci d'abord pour m'avoir accompagné avec tant de gentillesse pendant cette thèse et pour ton enthousiasme communicatif. Je retiendrai également de toi ta grande ouverture d'esprit ce fut une réelle leçon pour moi pendant ces années de travail commun.

Au Professeur Christian PRADIER, merci de m'avoir ouvert les portes de ton service et de m'avoir permis d'être dans les meilleures conditions possibles pour cette thèse. Merci également d'avoir partagé avec moi tes connaissances sur la mise en place, la gestion et la valorisation scientifique des bases de données médico-administratives. Enfin merci pour les encouragements incessants que tu m'as témoignés tout au long de ce travail.

Au docteur Claudine BERR, merci d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail et merci pour votre patience. C'est un honneur de vous avoir dans le jury de cette thèse.

Au Professeur Nicole RASCLE, merci d'avoir avec disponibilité et bienveillance assuré le tutorat de cette thèse et d'avoir accepté de participer à ce jury.

A madame Catherine FEART, merci d'avoir accepté de faire partie du comité de thèse et du jury de cette thèse.

Au professeur Joël MENARD, merci d'avoir gardé un œil bienveillant sur mes travaux, merci pour votre disponibilité à relire certains des travaux présentés dans cette thèse et pour vos remarques et conseils éclairés. J'espère que j'aurais réussi à servir un peu cette BNA en laquelle vous croyez tant, en tout cas j'ai fait de mon mieux et j'espère que d'autres porteront plus haut cette base de données.

A madame Roxane FABRE pour son aide précieuse et sa réactivité.
A monsieur Roland CHEVRIER pour sa disponibilité.

Aux collègues de l'Agence Nationale de Santé Publique, Mesdames Nathalie BELTZER, Anne THURET et Laure CARCAILLON merci d'avoir nourri ce travail et d'avoir apporté votre professionnalisme et un regard nouveau sur cette base de données.

A ma femme Farida et mes enfants Nélia, Izya et Samuel pour avoir m'avoir soutenu et supporté, je vous dédie ce travail.

## VALORISATION SCIENTIFIQUE

### Publications:

- David R, Manera V, Fabre R, Pradier C, Robert P, **Tifratene K.**

Evolution of the rate of antidepressant prescriptions in Alzheimer's disease and related disorders Between 2010 and 2014: Results from the French National Database on Alzheimer's disease (BNA). *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;53(4):1365-73]

- **Tifratene K**, Robert P, Metelkina A, Pradier C, Dartigues JF.

Progression of mild cognitive impairment to dementia due to AD in clinical settings. *Neurology*. 2015;85(4):331-8.

- Anthony S, Pradier C, Chevrier R, Festraëts J, **Tifratene K**, Robert P.

The French National Alzheimer database: a fast growing database for researchers and clinicians. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2014;38(5-6):271-80

- **Tifratene K**, Krolak-Salmon P, Robert P, Pradier C, David R, Dartigues JF.

Posterior cortical atrophy and educational level: evidence from the French Alzheimer Database. *Soumis à Neurology.*

- **Tifratene K**, Manera V, Fabre R, Thummler S, Pradier C, Robert P, David R.

Antipsychotic prescribing for Alzheimer's disease and related disorders in specialized settings from 2010 to 2014 in France: a repeated cross sectional study. *Soumis à European Journal of Epidemiology.*

### Communications orales ou affichées :

- **Tifratene K**, Robert P.

La banque nationale Alzheimer: hier, aujourd'hui et demain : La BNA et les principes de la révision 2016. *13ème réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés*. Lyon 2016

- **Tifratene K**, Pradier C, Balandier B, Vellas B, Robert R.

French national Alzheimer database as a tool to improve recruitment and retention of clinical trials. *Clinical Trials Alzheimer Disease*. Philadelphia, November 20-22, 2014.

- **Tifratene K**, Pradier C, Robert PH, Dartigues JF.

Evolution du score MMSE au moment du diagnostic de maladie d'Alzheimer à partir des données de la BNA (Banque Nationale Alzheimer). *12ème réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés*. Montpellier 2014.

### Autres :

- Robert P, Chevrier R, **Tifratene K**. La Banque Nationale Alzheimer. In Guide Pratique du Vieillissement. Aquino JP. Pages 246-249. Editions Elsevier Masson. 2016.

# Table des matières

1. Introduction ..... 8
1.1. La base nationale Alzheimer comme mesure des plans nationaux Alzheimer 2008-2012 et 2014-2019 ..... 8
1.1.1. Les sources de données épidémiologiques sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés en France ..... 8
1.1.2. La création et les objectifs de la BNA ..... 10
1.2. L'utilisation des bases de données médico-administrative pour la recherche épidémiologique : intérêts, biais et limites ..... 11
1.3. Problématique et objectifs ..... 14
2. Méthodes ..... 16
2.1. Présentation générale de la BNA ..... 16
2.1.1. Population inclue ..... 16
2.1.2. Information recueillie ..... 17
2.1.3. Organisation de la circulation des données ..... 21
2.2. Données utilisées ..... 23
3. Qualité des données ..... 24
3.1. Collaboration avec Santé Publique France (Institut de Veille Sanitaire) ..... 24
3.2. Résultats ..... 25
3.3. Discussion ..... 31
4. Eléments de cohérence externe de la base nationale Alzheimer ..... 44
4.1. Taux de progression des patients Mild Cognitive Impairment vers la démence de type Alzheimer ..... 44
4.1.1. Introduction ..... 44
4.1.2. Méthodes ..... 44
4.1.3. Article publié dans Neurology ..... 45
4.1.4. Discussion ..... 54
5. Sensibilité aux changements dans l'environnement ..... 55
5.1. Analyse longitudinales de l'utilisation des psychotropes chez les patients atteints de démence de type Alzheimer, de démences mixtes et de démences vasculaires ..... 55
5.1.1. Introduction ..... 55

5.1.2. Méthodes ..... 56
5.1.3. Evolution des prescriptions d'antipsychotiques entre 2009 et 2014 (Article soumis à European Journal of Epidemiology) ..... 57
5.1.4. Evolution de la prescription des antidépresseurs entre 2009 et 2014 (Article publié dans Journal of Alzheimer's Disease) ..... 78
5.1.5. Discussion ..... 100
5.2. Score du Mini Mental Examination au moment du diagnostic de maladie d'Alzheimer (présenté en congrès en cours d'écriture) ..... 102
5.2.1. Introduction ..... 102
5.2.2. Méthodes ..... 102
5.2.3. Résultats ..... 103
5.2.4. Discussion ..... 111
6. Génération d'hypothèses étiologiques : Niveau d'éducation et atrophie corticale postérieure ..... 113
6.1. Introduction ..... 113
6.2. Méthodes ..... 115
6.3. Article soumis à PlosOne ..... 117
6.4. Discussion ..... 135
7. Discussion générale et perspectives ..... 136
7.1. Résumé des travaux ..... 136
7.2. Perspectives ..... 138
7.2.1. Les évolutions au niveau de la base de données ..... 138
7.2.2. Une base de données plus intégrée dans le système de santé ..... 139
Références ..... 141
Annexe 1 : compte rendu du workshop Innovation Alzheimer du 6 novembre 2014 ..... 149
Annexe 2 : modalités des 24 variables sélectionnées dans le cadre de l'évaluation des potentialités de la BNA pour la surveillance de la MA et des autres démences ..... 155
Annexe 3 : description de la population à partir des 24 variables sélectionnées pour l'analyse de qualité ..... 163
Annexe 4 : exemple de lettre de la BNA (Mars 2014) ..... 168

# 1. Introduction

## 1.1. La base nationale Alzheimer comme mesure des plans nationaux Alzheimer 2008-2012 et 2014-2019

### 1.1.1. Les sources de données épidémiologiques sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés en France

Il existe une réelle difficulté à apprécier la réalité épidémiologique de la maladie d'Alzheimer (MA) en France, notamment en termes d'incidence et de prévalence. Un rapport d'expertise commune de l'Inserm [1] pointait ce fait soulignant qu'« il n'y a pas d'étude permettant de donner des chiffres de prévalence et d'incidence spécifiques de la maladie d'Alzheimer en France ».

Les explications sont de plusieurs natures. Premièrement il n'existe pas à ce jour de registre à visée exhaustive tel qu'il peut en exister dans d'autres domaines de la médecine comme la cancérologie, la génétique ou certaines maladies rares. Deuxièmement à ce jour les modalités diagnostiques de la maladie d'Alzheimer restent présomptives. Le diagnostic de certitude étant anatomopathologique il ne peut être réalisé qu'en des circonstances exceptionnelles ou bien post-mortem. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est basé sur des signes cliniques positifs, des éléments paracliniques plus ou moins disponibles et/ou facile à mettre en œuvre selon le contexte de prise en charge (biochimie du sang ou du liquide céphalo-rachidien, imagerie cérébrale, recherches génétiques) et sur l'exclusion des autres causes possibles. Par ailleurs, les classifications et tentatives de définitions de cadres nosologiques évoluent dans le temps. Troisièmement à ces difficultés diagnostiques se rajoute la forte proportion de cas non diagnostiqués. Une étude à partir de la cohorte des Trois Citées (3C) montre en effet que 35% des déments ne consultent pas pour leurs problèmes cognitifs et seulement 31% consultent un spécialiste [2]. Les raisons avancées sont liées aux caractéristiques propres de la maladie notamment troubles de la mémoire et anosognosie. Mais également à l'absence de test de dépistage, de traitement réellement efficace ou encore aux représentations sociales associées à la maladie et son diagnostic (incurabilité, isolement, dépression, déchéance…).

Les autres sources de données nationales comme le PMSI (programme de médicalisation du système d'information) ou le SNIIR-AM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie), outre les problèmes de validité diagnostique présentent des éléments limitant leur exploitation à des fins épidémiologiques comme le faible recours à l'hospitalisation en dehors des complications aigues de la fin de vie, la faible efficacité de la prise en charge médicamenteuse ou encore la possible faible déclaration en affection longue durée (ALD) dans un contexte de personne âgée polymorbide. Le PMSI et les données de l'Assurance Maladie ne sont donc encore pas à ce jour d'une aide décisive dans l'appréciation de la réalité épidémiologique de la maladie.

Les principales estimations de prévalence et d'incidence dont la France dispose proviennent de l'étude de cohorte PAQUID [3] dont l'objectif principal était de décrire la phase prodromale des démences, d'augmenter ainsi le niveau de connaissance de la maladie et d'identifier de possibles leviers accessibles à une action préventive. La prévalence ainsi estimée en France était de 850 000 personnes atteintes par la MA en 2008 avec une incidence annuelle de 225 000 [3]. Une actualisation de ces données déterminait à environ 996 000 le nombre de personnes concernées en 2010 (9,8% des plus de 65 ans) et plus de 1,5 million attendue en 2030 [4]. La France se situant dans la fourchette haute de la moyenne de prévalence des pays européen à structure de population et niveau de vie comparables [5].

Les bases de données sur la MA ou les maladies apparentées sont nombreuses dans le monde mais de natures très variées. Plusieurs approches sont possibles : mise en commun de données d'études longitudinales, base de données individuelles axées une approche particulière (imagerie, biomarqueurs, génétique essentiellement), mise en commun de ressources (bibliographiques notamment), ou encore recueil d'activité de centre de prise en charge du vieillissement cérébral. Dans cette dernière catégorie, la plus importante en termes de population, de génération de projets et de publications est la National Alzheimer Disease Coordinating Center (NACC) database [6, 7]. Cette base de données recueille depuis 1984 des données individuelles de 29 centres mémoires du National Institue on Aging américain. L'un des buts de cette initiative a été de « promouvoir la recherche collaborative des centres mémoire du réseau à travers le financement de la recherche et le support technique ». Cette base de données s'est enrichie dans le temps avec le recueil données démographique, diagnostiques, neuropsychologiques puis de données sur les biomarqueurs ou de neuropathologie autopsique. En 2012, l'initiative avait généré 180 projets de recherche et 125 publications. Cette base de

données très riche n'a cependant pas été pensée comme un outil épidémiologique mais plutôt comme une base permettant des travaux collaboratifs sur des thématiques liées au diagnostic, à la prise en charge et à l'évolution des patients.

### 1.1.2. La création et les objectifs de la BNA

En février 2008, les pouvoirs publics français ont lancé le 3ème plan Alzheimer 2008-2012 doté de moyens spécifiques. Ce plan avait pour objectif de fournir un effort en termes de structuration de la recherche, d'améliorer la qualité de vie des patients et des aidants et de mobiliser la société autour de l'enjeu que constituent ces affections. Il comportait 44 mesures.

La mesure 34 du Plan de lutte contre la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées avait pour objectif la mise en place au niveau national d'un système de recueil d'activité et de suivi épidémiologique au sein des consultations spécialisées (Consultations mémoire, CM ; Centres mémoires de ressources et de recherche, CMRR ; centres libéraux volontaires). La mesure s'est concrétisée à travers la construction d'une base de données. Cette base de données Alzheimer (BNA) recueille un corpus minimum d'information contenant des données suffisamment informatives pour pouvoir apprécier l'activité des centres mais suffisamment simples pour ne pas générer une surcharge trop importante de travail. Ainsi à l'issue de chaque consultation le praticien complète le corpus minimum d'information dans le système informatique de son centre et ce corpus est transmis et intégré de façon anonyme à la BNA.

Dans le plan Alzheimer 2008-2012, 2 types d'objectif étaient formulés pour la BNA :
- contribuer à adapter l'offre de soins spécialisés « mémoire » à travers les schémas régionaux d'organisation des soins et d'apprécier la qualité de leur fonctionnement.
- permettre de disposer également de données épidémiologiques et d'activités des centres spécialisés

Le texte du plan Alzheimer 2008-2012 précisait : « Il importe que chaque région dispose de données d'activités (nombre de patients examinés, nombre de nouveaux patients), de données concernant les caractéristiques des patients (diagnostic porté, gravité de la maladie, type de soutien dont dispose le malade), et d'indicateurs de qualité de prise en charge ».

En juin 2013, le rapport d'évaluation du plan Alzheimer 2008-2012 [8] établi par les professeurs Joël Ankri et Christine Van Broeckhoven recommandait de « Poursuivre l'obligation de recueil d'une information minimale dans la banque nationale Alzheimer (BNA) au sein des consultations mémoire (CM) et en faire un outil épidémiologique utilisable par tous ».

Les 2 objectifs décrits seront repris à l'identique dans le plan maladie neurodégénératives 2014-2019 [9].

## 1.2. L'utilisation des bases de données médico-administrative pour la recherche épidémiologique : intérêts, biais et limites

Les bases de données médico-administratives disposent de masses de données de santé colletées à différentes fins. En France, de nombreuses et volumineuses bases de données médico-administratives existent et constituent une particularité au niveau mondial [10]. Le Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI) a pour objectif de produire des information à contenu médical sur le fonctionnement de l'hôpital et sert de base à l'allocation de ressources dépendant de l'activité hospitalière. Le Système National d'Information-Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM) lui est une base de données individuelle anonyme collectée par l'ensemble des régimes d'assurance maladie ainsi que des données relatives à l'activité hospitalière. Les données collectées au sein du SNIIR-AM sont des données liées aux remboursements de soins de ville ou de soins en établissement. La connaissance du diagnostic est conditionnée à l'existence d'une ALD, d'un remboursement de soins très spécifique du diagnostic ou d'un chainage avec le PMSI et dans ces cas des algorithmes doivent être mis en œuvre pour obtenir un diagnostic le plus valide possible. Le SNIIR-AM a plusieurs objectifs dont le suivi et l'analyse des dépenses pour une meilleure gestion de l'Assurance Maladie et des politiques de santé [11].

Si les informations rassemblées dans ces bases de données médico-administratives ne sont initialement planifiées dans un objectif de recherche scientifique, elles présentent un intérêt théorique pour la recherche, en particulier épidémiologique, important. Les études épidémiologiques ont pour but de produire une information la plus précise possible et valide sur la distribution des états de santé dans une population et des déterminants de cet état de santé [12]. Elles mettent en œuvre dans l'idéal des études observationnelles devant acquérir de

nombreuses données sur un échantillon large et représentatif de la population et nécessitent une « infrastructure » conséquente permettant : le recrutement de la population d'étude, le recueil d'informations (démographiques, cliniques, paracliniques, environnementales…), le suivi et le stockage d'information ou de matériel. Cette recherche étant couteuse et les ressources à disposition limitées, les bases de données médico-administratives peuvent être des alternatives cout-efficaces. Les bases de données médico-administratives sont utiles dans ces cadres et présentent certaines qualités [13] :

- leur taille permet l'étude de phénomènes rares
- elles sont en général représentatives des pratiques cliniques de routine et permettent des études en situation réelle
- elles disposent de données sur des populations classiquement exclues des essais thérapeutiques (personnes âgées, fragiles, enfants, personnes institutionnalisées, précaires…)
- elles sont peu couteuses par rapport aux études qui peuvent être spécifiquement mises en place (cohortes ou cas-témoins)

Compte tenu des ressources mobilisées en termes de temps et de finances, la mise en place d'études ou de systèmes de surveillance répond à une priorisation (quelle de soit la base de cette priorisation : santé publique, politique, économique…). Cette priorisation exclue du champ de l'étude ou de la surveillance des problématiques plus rares ou ayant moins d'intérêt pour le « grand public ». Le caractère systématique et exhaustif de certaines bases de données administratives permet de s'intéresser à des phénomènes de santé moins fréquents. Enfin, la participation de « volontaires » aux études épidémiologiques introduit des biais de sélection que n'ont pas les bases administratives compte tenu de leur caractère systématique et de l'absence de nécessité d'investissement personnel du participant (déplacement, questionnaires et autres procédures propres à l'étude).

Les bases de données médico-administratives présentent également des biais d'information, de sélection et de confusion pouvant impacter la validité interne des données et la validité externe des résultats.

La validité interne correspond à la capacité de la mesure de refléter effectivement et correctement ce qu'elle est sensé mesurer [12]. La validité interne peut être affectée par des biais.

Les biais d'information concernent la maladie (ou l'élément de santé étudié) et les expositions. Ainsi, il a été montré que les diagnostics du PMSI n'étaient pas toujours fiables [14]. De même des questions peuvent se poser sur la qualité du codage des ALD dans le SNIR-AM [10]. Plus

globalement le bon reporting des maladies et des expositions et leurs exactitudes sont étroitement dépendantes de l'incitation à compléter la base de données [15]. Ainsi dans le cadre d'une base de données servant à l'attribution des ressources une attention particulière sera portée par le participant à rapporter le bon diagnostic. De même les procédures diagnostiques ou thérapeutiques couteuses seront mieux reportées que celles qui le sont moins. Un travail important de définition des questions et variables, de construction de documentation et de formation des acteurs amenés à renseigner la base de données est donc essentiel. De même des vérifications sur site avec confrontation du dossier clinique et des données intégrées dans la base de données médico-administratives sont indispensables pour s'assurer de la validité interne des données. Ces vérifications devant être réalisées périodiquement et de façon systématisée.

La validité externe de la base de données répond à la question : à quelle population les résultats issus de travaux à partir de la base de données peuvent-ils être extrapolés ? Il s'agit autrement dit de la généralisation des résultats, les résultats obtenus sont-ils transférable à une population d'intérêt ? Selon certains auteurs il existerait une tension entre validité interne et externe [16-18] avec un focus de la recherche notamment en santé publique sur la validité interne (bonne mesure en situation la plus contrôlée possible) plutôt que la validité externe. La généralisation des résultats d'une étude à une population plus large est notamment fonction des critères d'inclusion dans l'étude, moins on utilise de critère d'inclusion, et moins on définit de manière étroite les expositions, plus on se situe en « conditions réelles » plus la validité externe augmente possiblement au détriment de la validité interne. Néanmoins cette généralisation des résultats passe également une optimisation de la validité interne.

La généralisation des résultats dépend également de la bonne connaissance sociodémographique de la population décrite par la base de données et la reproduction de résultats comparables d'une étude à l'autre est un élément permettant d'évaluer la validité externe d'une base de données [19].

Sur le plan statistique, la principale difficulté vient de l'influence de la taille de l'échantillon sur la significativité des tests statistiques et de la fréquence de la significativité statistique pour de très petites différences avec des échantillons importants. Il est donc fondamental dans ces situations de tenir compte de la signification clinique pour l'interprétation des résultats. Ainsi les présentations uniquement univariées des résultats ont un intérêt plus discutable.

Méthodologiquement, il peut être utile dans ces circonstances de spécifier à l'avance l'ampleur de la différence cliniquement significative, comme cela peut être fait dans le cadre des essais

thérapeutiques comparatifs [15]. Néanmoins ceci peut être difficile à faire dans le cadre des études épidémiologiques ou de santé publique

Un autre problème à traiter est celui des variables d'exposition dépendantes du temps menant au biais de temps immortel (« immortal-time bias »). La variable à expliquer va influencer la valeur de la variable dépendante du temps, ainsi les personnes présentant l'évènement d'intérêt (maladie par exemple) tôt dans le suivi sont moins susceptibles d'être exposées. Il en résulte que le taux d'évènements des personnes non exposées est plus important que les personnes exposées, faisant apparaitre l'exposition comme protectrice [20]. Les études issues des bases de données administratives sont plus susceptibles que d'autres d'être exposées à ce biais car elles contiendraient plus de données d'exposition post baseline que les autres études [21]. Une des solutions consiste à identifier ces variables d'exposition et de les traiter comme covariables dépendantes du temps dans les modèles de survie.

Enfin ces bases de données manquent de variables d'intérêt sur des sujets de recherche précis. Il est donc préférable de considérer ces données comme susceptibles de déterminer des tendances et des hypothèses de recherche. Il est également possible de pallier partiellement à ce défaut en liant les bases de données entre elles ou aux données des cohortes [11].

Il reste que ce manque de variables est également à l'origine de confusion résiduelle ce d'autant que les bases de données ne sont pas orientées initialement pour répondre à une question de recherche précise. Il est donc nécessaire de faire preuve de prudence lors de l'interprétation des analyses statistiques, qui bien que pouvant présenter des mesure d'associations significatives statistiquement avec un intervalle de confiance resserré, et cliniquement plausibles, peuvent être sujettes à caution [15].

## 1.3. Problématique et objectifs

Contrairement aux bases de données médico-administratives dont nous avons parlé plus haut la BNA a été conçue à l'origine dans un objectif de contribuer au pilotage de la politique d'offre sanitaire par un recueil systématisé de l'activité des centres mémoire et d'apprécier la qualité de leur fonctionnement mais aussi dans le but de disposer de données épidémiologiques sur les troubles de la mémoire et les affections neurodégénératives.

Pour des raisons pratiques et pour permettre son implémentation rapide, la constitution de la base de données s'est appuyée sur les divers systèmes d'information des centres mémoire qui

n'étaient pas conçus pour la recherche mais à des fins de pilotage d'activité médicale et pour répondre aux demandes des tutelles. Un comité de pilotage a été mis en place afin de réfléchir à la mise en place du système d'information et à sa diffusion aux centres mémoire pour implémentation. Le travail du comité a permis la mise en production rapide de la BNA avec un délai de moins de 2 ans entre la publication des objectifs du plan 2008-2012 et la production effective des premières données enregistrées dans la base.

Après 3 années de recueil effectif des données auprès d'un nombre croissant de structures, des travaux décrivant la base de données ont été publiés [22, 23] ainsi qu'un premier travail sur l'utilisation des médicaments anti-démentiels dans la maladie d'Alzheimer [24]. Ce premier travail apportait quelques éléments de validité externe de la BNA.

En l'absence d'une démarche standardisée évaluant la qualité des données et les éléments de validité de la base, la BNA ne peut répondre à son objectif de production de connaissances épidémiologiques utiles aux chercheurs, aux cliniciens, aux tutelles et in fine aux patients.

Nous nous sommes donc proposés dans le présent travail d'évaluer la BNA comme outil épidémiologique et de proposer des évolutions qui lui permettraient de remplir au mieux cette fonction.

Dans une première partie nous relaterons un travail commun avec Santé Publique France (SFP), l'Agence Nationale de Santé Publique (anciennement Institut de Veille Sanitaire) sur la qualité des données de la BNA. Ce travail s'inscrit dans le cadre des missions de surveillance de l'agence. Il s'agissait d'évaluer les potentialités de la BNA pour la surveillance de la MA et des maladies apparentées.

Dans un second temps nous présentons un programme de recherche concernant la validité externe de la BNA et sa sensibilité aux changements de l'environnement. Nous nous sommes appuyés sur les variables qui nous paraissaient les moins biaisées a priori dans la BNA (avant le travail sur la qualité des données qui chronologiquement s'est fait en fin de thèse). Nous nous sommes donc intéressés aux diagnostics dans la BNA malgré les réserves évoquées plus haut au sujet du flou de certains cadres nosologiques, et avons choisi de travailler sur les taux de progression des patients diagnostiqués Mild Cognitive Impairment (MCI) vers la MA dans l'objectif de voir si la BNA était capable de reproduire les taux de progression en milieux spécialisés décrits dans la littérature. Nous nous sommes également intéressés à l'évolution dans le temps du score de MMSE au moment du diagnostic de MA dans le but de voir si une tendance pouvait être décrite. Enfin nous avons travaillé sur les prescriptions de psychotropes pour établir notamment quel était la sensibilité de la BNA aux changements dans l'environnement.

Dans la troisième partie de ce travail nous souhaitions illustrer les capacités de la BNA comme outil épidémiologique appliqué aux maladies rares et avons travaillé sur les liens entre le niveau d'éducation et l'atrophie corticale postérieure.
Enfin nous attacherons dans la discussion qui clôture ce travail à proposer des pistes d'améliorations pour rendre la BNA plus performante comme outil épidémiologique.

# 2. Méthodes

## 2.1. Présentation générale de la BNA

Le comité de pilotage de la BNA est composé de la DGOS, du CHU de Nice et d'un représentant des spécialistes libéraux participant au recueil.
Un comité scientifique de la BNA a été créé en septembre 2014. Son objectif est de valoriser scientifiquement la base de données à travers des recherches. Ce comité peut initier des recherches et émettre un avis sur toute demande de recherche lui parvenant. Ce comité est composé de représentant des structures suivantes : CM, CMRR, DGOS, Inserm, SPF et CHU de Nice.

La BNA fait l'objet d'un financement de la DGOS Le budget alloué a été de 0,8 millions d'euros (M€) lors de son installation et de 1,2 M € de fonctionnement de 2008 à 2012. Depuis 2012, le budget de fonctionnement est de 0,3 M € par an.

### 2.1.1. Population inclue

La consultation mémoire (CM) constitue en France un 2ème niveau de soin et dispose de compétences médicales et paramédicales spécialisées, d'un accès aux plateaux techniques (examens biologiques et radiologiques) et d'une offre de prises en charges spécifiques variables selon les centres (ateliers mémoires, prises en charge et orientation des aidants de personnes atteintes de démences…).
Les CM sont donc des structures de diagnostic et de prise en charges des patients atteints de troubles de la mémoire et cognitifs.
Les CMRR ont une partie de leur activité comme 2ème niveau de soin et assurent également le 3ème niveau de soin (recours pour les CM) ainsi que des missions d'animation de réseau des CM, d'enseignement et de recherche.

Les modes d'adressages sont multiples et comprennent notamment : la venue directe sans adressage par un médecin, l'adressage par le médecin généraliste, par un spécialiste (notamment neurologues, gériatres et psychiatres), l'adressage par une structure : hôpital pour les patients hospitalisés ou vus en service d'urgence (dont l'hôpital pouvant héberger le CM), EHPAD (établissement hébergeant des personnes âgées dépendantes), maison de retraite, services sociaux, CM vers CMRR.

La totalité des consultations mémoire labellisées ont l'obligation de participer au recueil de données dans le cadre de la BNA et un financement a été octroyé aux ARS depuis 2009 pour accompagner cette tâche.
Les centres concernés sont donc l'ensemble des CMRR (centre mémoire de ressources et recherche) et des CM (centre mémoire). Certains médecins spécialistes libéraux participent au recueil sur la base du volontariat ou de le cadre de réseaux labellisés par les ARS (par exemple le réseau de consultation mémoire « de ville » Aloïs Alzheimer).

Il n'y a pas de critères d'inclusion, de non inclusion ou d'exclusion dans la BNA.
En particulier il n'y a pas de critères d'inclusion basés sur l'âge ou l'état de santé de la personne qui consulte, ni de critères d'exclusion concernant l'affiliation à un régime de sécurité sociale ou la participation à un programme de recherche.

En fonction du contexte clinique et social du patient, les structures participant au recueil peuvent être amenées à suivre le patient dans le temps ou à réaliser des consultations (ou actes) uniques pour un patient donné.
A chaque consultation (ou acte) un enregistrement est généré, transféré puis implémenté dans la base de données. Ainsi un même patient peut avoir un ou plusieurs enregistrements (lignes) dans la BNA. Une clef d'appariement unique (voir plus bas) propre à chaque patient permet de rattacher l'ensemble des enregistrements possibles relatifs à une même personne. Ceci permet théoriquement le suivi longitudinal du patient dans la BNA.

### 2.1.2. Information recueillie

Les données recueillies par la BNA ont été définies par consensus. Le corpus d'information sur la maladie d'Alzheimer est soumis à deux contraintes très générales : il doit contenir des informations pertinentes pour permettre des traitements statistiques de qualité et il doit être

suffisamment court pour ne pas être une charge trop importante pour les centres. Un Corpus Minimum d'information Alzheimer (CIMA) a été défini en concertation avec les CM et CMRR français et validé par la DGOS en 2008 avant la mise en place effective du recueil.
Le CIMA est composé de 33 variables systématiquement transmises lorsqu'un acte (consultation) est réalisé, ces variables sont de nature démographique, diagnostique, clinique et de prise en charge (encadré 1).
Certaines variables doivent être obligatoirement complétées et d'autres sont facultatives (en ce cas il n'y pas de blocage de la transmission à la BNA par le logiciel utilisé par la centre ou par l'application BNA du CHU de Nice).
Les variables facultatives sont :
- le score de MMSE (Mini-Mental State Examination)
- les scores aux IADL (Instrumental Activities of Daily Living ou échelle de Lawton)
Certaines variables du CIMA sont fixes et d'autres actualisables par l'opérateur de saisie du dossier dans le centre participant.

Encadré 1 : variables du Corpus Minimum d'Information Alzheimer (CIMA)

**DONNEES LIEES AU PATIENT**

1. Nom d'usage (DF)
2. Nom de naissance (DF)
3. Prénom (DF)
4. Date de naissance (DF)
5. Département de naissance (DF)
6. Code de la commune de naissance (DF)

Ces 6 variables servent à l'anonymisation et à la création de la clef d'appariement unique par patient, elles ne sont pas transmises sous leur forme initiale à la BNA

7. Sexe (DF)
8. Nouveau patient (DF)
9. Mode d'adressage (DF)
10. Caractéristiques de l'accompagnant (DR)
11. Mode de vie actuel (DR)
12. Situation géographique des patients par rapport à la localisation du centre (DR)
13. Niveau d'études (DF)
14. A.P.A (DR)
15. A.L.D (DR)
16. Mesure de protection (DR)
17. Diagnostic Niveau 1 (DR)
18. Diagnostic Niveau 2 (DR)
19. Profession (ou dernier profession exercée) (DF)

**DONNÉES LIÉES A L'ACTE**

20. Date de l'acte (DR)
21. Type d'acte (DR)
22. L'acte est réalisé dans le cadre de la mission de recours (pour CMRR uniquement) (DR)
23. si oui : Type de recours (DR)
24. L'acte en cours est réalisé dans le cadre d'un protocole de recherche: (DR)
25. si oui : Type de protocole de recherche (DR)
26. Score du Mini Mental Test (DR)
27. Score des IADL (DR)
28. Traitements pharmacologiques (DR)
29. Effet indésirable grave (DR)
30. Interventions psycho sociales et de réhabilitations (DR)
31. Etat du suivi (DR)
32. Date d'entrée en institution (si entrée) (DR)
33. Date de décès, si décès (DR)

DF : donnée fixe ; DR : donnée réactualisable ; APA : Allocation Personnalisée d'Autonomie ; ALD : Affection Longue Durée ; IADL : Instrumental Activities of Daily Living (échelle d'activité instrumentales de la vie courante ou échelle de Lawton)

Deux niveaux de diagnostic sont demandés :
- niveau 1 : absence de troubles, trouble cognitif, démence, autres cas
- niveau 2 : diagnostic nosologique basé sur la codification de la CIM 10 (Classification Internationales des Maladies 10ème version).

Pour le diagnostic de niveau 2, il est à noter qu'en l'attente d'éléments contributifs pour le diagnostic (examens neuropsychologiques, biologiques ou imagerie), la transmission du CIMA peut se faire avec un diagnostic de niveau 2 codé en « diagnostic en attente' ». Une fois le diagnostic établi et le patient revu un deuxième CIMA pourra être adressé avec le diagnostic de niveau 2 correspondant à l'état du patient.

Les informations recueillies sur les traitements concernent la présence au moment de la consultation :
- d'une prescription ou non d'un anti-démentiel avec la distinction entre inhibiteur d'acétylcholinestérase (IACH) et bloqueur de récepteurs NMDA (NMDA)
- d'une prescription de psychotrope avec les distinctions suivantes : antidépresseur, anxiolytique, hypnotique, antipsychotique, agent nootrope.
Aucune information relative à la DCI (dénomination commune internationale) ou à la posologie ne sont recueillies dans la BNA. Aucun élément concernant les raisons de la prescription ou l'observance du traitement ne sont demandés.

En complément du CIMA, des informations sur le centre participant sont collectées dans la BNA. Lors de l'inclusion d'un centre dans la BNA et selon un rythme d'actualisation préconisé annuel, 49 variables renseignent sur
- l'identification du centre (adresse, type de centre (CM, CMRR, spécialiste libéral), nom du responsable du centre…)
- sa structuration (multisite, inclusion dans un réseau de soin, hôpital de jour, type d'application utilisée pour la transmission des données BNA…)
- son personnel (qualifications et nombre d'équivalent temps plein par type de personnel)
- ses activités (recherche, enseignement, soutien des aidants…)
De la même façon que pour le CIMA les variables se différencient par leur caractère obligatoire ou facultatif (seules les données concernant l'identification du centre sont obligatoires).

S'il est attendu de la BNA qu'elle reflète l'activité des centres participant, cette activité évolue également avec les connaissances médicales et les consensus. C'est probablement sur le plan du diagnostic que ces évolutions sont les plus marquées avec des regroupements ou des distinctions diagnostiques ou encore l'identification de nouvelles entités.
Dans ce cadre le comité scientifique de la BNA dont il est fait mention plus bas s'est saisi de la question de l'harmonisation diagnostique dans la BNA. L'enjeu est double : il s'agit d'une part de « coller » le plus possible à la nosologie faisant le plus largement consensus dans la communauté scientifique mais également de faire en sorte que l'ensemble des centres participant au recueil saisisse les diagnostic de la même façon (un même patient qui serait vu à différent endroit aurait le même diagnostic dans la BNA).
Les révisions sont prévues pour être implémentées dans la BNA courant 2016.

### 2.1.3. Organisation de la circulation des données

Le comité de pilotage de la BNA a fait le choix en 2008 de s'appuyer sur les systèmes de recueil de données existant au sein des centres et de ne pas mettre en place de dispositif unique de saisie des données nécessaires à la BNA dans chaque centre participant. Ce choix a été fait car la quasi-totalité des centres disposait en 2008 de systèmes de recueil des données patients (notamment à des fins de dossier patient).

Même si plusieurs logiciels différents étaient utilisés, il est apparu plus raisonnable de ne pas imposer un nouvel outil pour alimenter une base de données naissante mais de s'appuyer sur les systèmes existants.

Les spécifications de la BNA (variables, modalités de réponses, caractère obligatoire ou optionnel) ont donc été transmises aux différents fournisseurs de logiciels et une interface web a été créée par le CHU de Nice pour la transmission des données après anonymisation (figure 1).

En 2014, 12 logiciels différents étaient utilisés par les centres pour alimenter la BNA.

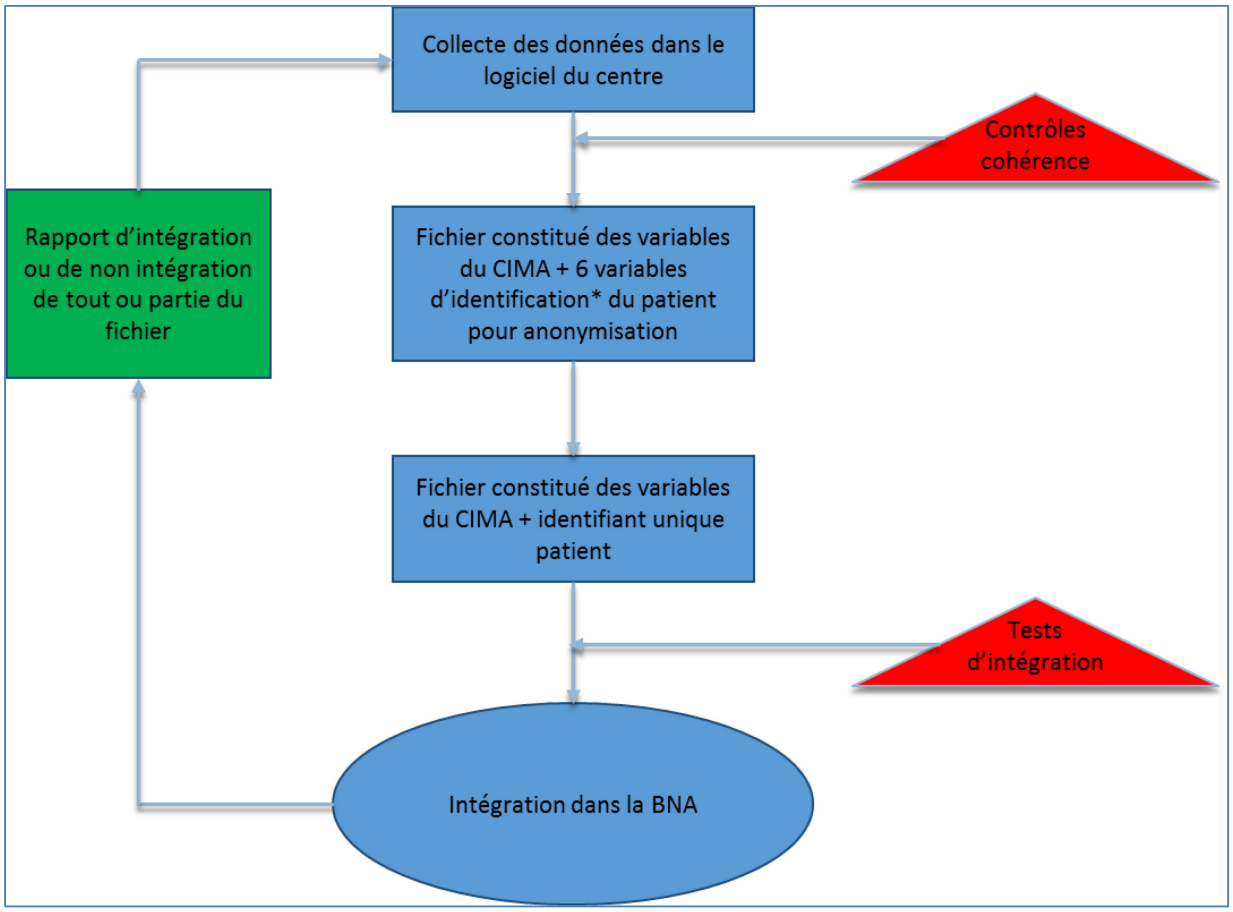
En pratique, le médecin ou plus souvent l'utilisateur non médecin (secrétaire, attaché de recherche clinique, technicien de recherche clinique, infirmière) saisit ses données

normalement pendant la consultation ou après celle-ci et valide la transmission des données à la BNA. Un rapport de transmission est adressé en retour avec soit une information de bonne transmission soit un rapport d'erreur précisant les raisons de l'échec d'importation des données dans la BNA.

Le serveur qui héberge la BNA est localisé dans les locaux du CHU de Nice sous le contrôle de la Direction des Systèmes d'Information, agréée pour l'hébergement de données de santé à caractère personnel, elle assure ainsi la protection nécessaire à ce type d'information.

La mise à disposition d'outils d'exploitation en ligne pour tous les centres participants est effective depuis le 20 mai 2010. Chaque centre possède ses identifiants personnels lui permettant de requêter la base nationale et de disposer pour son propre compte de données agrégées et anonymisées à partir du site www.banque-nationale-alzheimer.fr.

Figure 1 : schéma du flux de données entre le centre mémoire et la base de données




* variables d'identification : date de naissance, nom de naissance, prénom, code département, code commune, nom de famille (ou nom usuel)

## 2.2. Données utilisées

Pour les études présentées dans ce travail des extractions complètes (tous les actes et toutes les variables) de la base de données ont été effectuées à différentes dates, ces dates sont précisées pour chacun des travaux.
Les données étaient extraites au format SAS puis intégrées dans les logiciels SAS ou SPSS.

Un dédoublonnage était systématiquement réalisé et était basé sur la concordance de l'ensemble des variables sur au moins 2 lignes (une ligne = un acte).

Selon l'étude, les données d'un même patient pouvaient être agrégées pour qu'un patient ne corresponde qu'à une ligne dans la base de travail. Diverses règles d'agrégation étaient employées selon les besoins de l'étude (exemple : prise en compte du seul premier score de MMSE disponible sur un temps déterminé).

Les critères d'inclusion et de non-inclusion sont décrits pour chaque étude.

Avant le travail réalisé en collaboration avec Santé Publique France (ancien Institut de Veille Sanitaire), la qualité des données a été appréciée par des requêtes spécifiques sur la base de données (distribution de la variable, contrôles cohérences).
Nous avons a priori évalué la validité interne de certaines variables sur les résultats de ces requêtes mais également selon le principe cité plus haut décrivant que la qualité des données dépendait entre autres de la finalité de la base de données et des caractéristiques de la maladie. Ainsi nous avions par exemple estimé que la qualité du diagnostic et notamment celui de MA devait être bonne car ce paramètre est essentiel au propre pilotage du centre mémoire comme ainsi qu'au pilotage par l'autorité de tutelle. A l'inverse compte tenu de l'historique de la variable IADL (introduction secondaire de la variable dans le recueil de données et confusion initiale sur les modalités de détermination du score) et de son caractère non essentiel au diagnostic et à la prise en charge immédiate, nous n'avons pas utilisé cette variable dans nos études (cf partie 3.2).

# 3. Qualité des données

## 3.1. Collaboration avec Santé Publique France (Institut de Veille Sanitaire)

Santé Publique France (SFP) a entre autres pour missions l'observation et la surveillance de l'état de santé de la population. Le contrat d'objectifs et de performance 2014-2017 de l'anciennement nommé Institut de veille sanitaire précisait comme objectif n°2 d'« exploiter l'ensemble des données pertinentes à des fins de surveillance et d'alerte » notamment en « intensifiant » l'utilisation des bases de données médico-administrative [25].
Par ailleurs, la mesure 16 du plan Maladies Neuro-Dégénératives 2014-2019 indique au sujet de la BNA qu'il faut « améliorer » la base de données et encourage à « poursuivre (…) le développement vers un outil intéressant pour la recherche épidémiologique (…) utilisable par tous ».

Le département des maladies chroniques et des traumatismes de SPF a donc travaillé avec le département de santé publique et le CMRR du CHU de Nice dans l'objectif de produire un rapport sur les potentialités de la BNA pour la surveillance épidémiologique de la MA et des autres démences avec une attention particulière aux possibilités de production d'indicateurs. Trois réunions de travail ont eu lieu :

- 5 décembre 2014 au département de santé publique du CHU de Nice
- 6 décembre 2014 (présentation de la BNA lors du workshop Innovation Alzheimer organisé au CMRR de Nice le 6 décembre 2014 au cours duquel nous avons animé un atelier intitulé « Banque Nationale Alzheimer : quelles potentialités ? à quelles conditions ? » (Compte rendu en annexe 1).
- 16 février 2015 dans les locaux de l'InVS.

**Nota bene** : A la date de la rédaction de la thèse le rapport final n'était pas complètement rédigé et les modalités de sa diffusion non définies. Sont donc présentés ci-dessous les principaux résultats. La discussion qui s'en suit ne se substituant en rien aux conclusions et préconisations qui seront produite dans le rapport final et n'engage que le doctorant.

## 3.2. Résultats

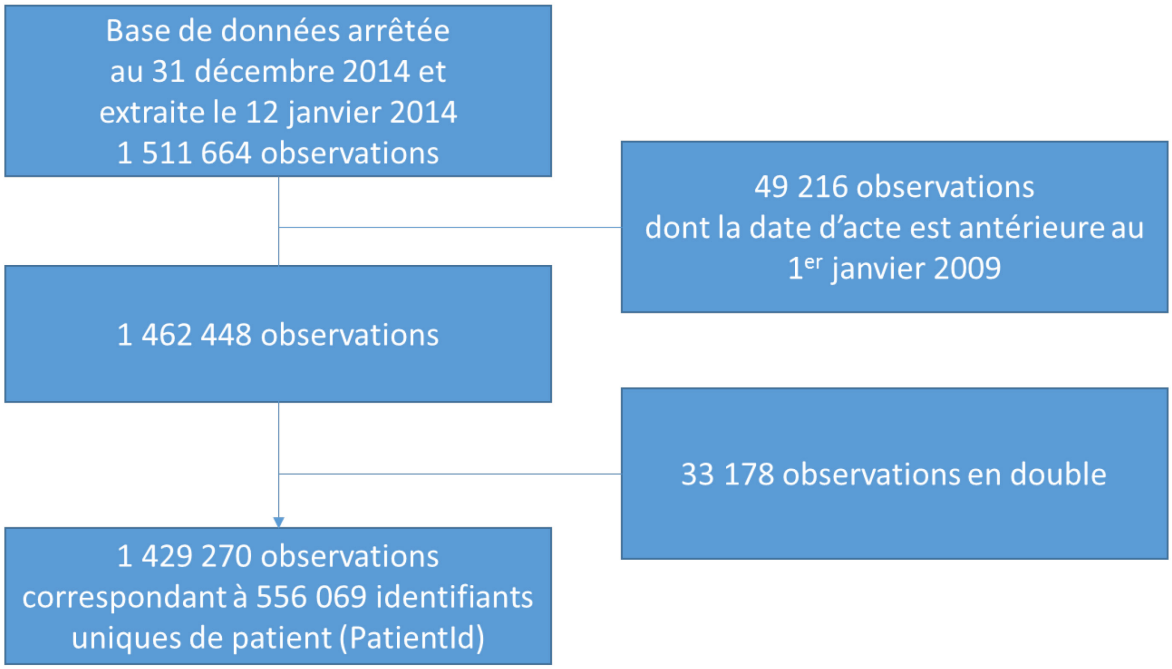
Le travail a été réalisé à partir d'une extraction de la base de données réalisée en janvier 2015 et contenant les données enregistrées jusqu'au 31 décembre 2014. Nous présentons ci-dessous les principaux résultats obtenus concernant la recherche de doublons, la détermination de l'unicité de l'identifiant unique utilisé dans la BNA et l'examen de 24 variables sélectionnées sur la base de leur intérêt potentiel pour la surveillance de la MA et des autres démences (tableau 1 et annexe 2). Pour des raisons de cohérence les observations datées d'avant le 1er janvier 2009, c'est-à-dire avant la mise en place de la BNA n'ont pas été conservées pour l'analyse de qualité (un recueil rétrospectif des données présentes dans les logiciels utilisés par les centres a été possible lors de la première transmission de données). Les analyses ont été effectuées à SFP à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide version 4.3.0.0.

La figure 2 présente le flow chart de l'analyse. Les données descriptives des 556 069 patients inclus sont présentées en annexe 3.

Tableau n°1: liste des 24 variables sélectionnées sur la base de leur intérêt potentiel pour la surveillance de la MA et des autres démences

| **Nom de la Variable** | **Libellé** | **Obligatoire pour chaque acte saisi** |
|---|---|---|
| CentreRegion | Région du centre mémoire | Oui |
| CentreDepartement | Département du centre mémoire | Oui |
| PatientId | Identifiant unique du patient | Oui |
| PatientSexe | Sexe du patient | Oui |
| PatientAnneeNaissance | Année de naissance du patient | Oui |
| DclAnneePremierDiag | Année de première consultation pour trouble cognitif | Oui |
| DclALD | Affection longue durée | Oui |
| DclAPA | Allocation personnalisée d'autonomie | Oui |
| PatientAccompagnant | Type d'accompagnant en consultation | Oui |
| PatientEnvoyePar | Adressage du patient au centre mémoire | Oui |
| PatientNiveauEtudes | Niveau d'étude du patient | Oui |
| PatientProfession | Profession ou dernière profession exercée | Oui |
| DclDateActe | Date de l'acte | Oui |
| DclTypeActe | Type d'acte réalisé | Oui |
| DclEtatDemence | Etat de démence | Oui |
| DclDiagnostic | Diagnostic | Oui |
| DclIADLDetection | Score IADL | Non |
| DclMMSE | Score MMSE | Non |
| DclMesureProtection | Mesure de protection du patient | Oui |
| DclModeDeVie | Mode de vie du patient | Oui |
| DclPCAucun | Examens dont les résultats ont été consultés le jour de l'acte | Oui |
| DclTPAucun | Traitement pharmacologique | Oui |
| DclFinSuivi | Type de fin de suivi | Oui |

Figure n°2: flow chart de l'analyse de qualité des données de la BNA




*Existence de doublons*

Etaient considérées comme observations doublonnées celles qui étaient identiques sur les 113 variables non considérées comme variables identifiantes d'acte. Sur 1 462 448 observations, 33 178 (2,27%) observations étaient présentes au moins en double dans la base de travail.

*Unicité de l'identifiant patient « PatientId »*

Chaque patient se voit attribuer un identifiant unique sur la base des informations suivantes : la date de naissance, le nom de naissance, le prénom, le code département, le code commune et le nom de famille (ou nom usuel).
Il apparaissait que 667 patients sur 556 069 soit 0,12% avait un même PatientId alors que le sexe et l'année de naissance diffèrent.
Il n'était pas possible de déterminer dans le cadre de l'analyse si un même patient pouvait avoir 2 PatientId différents. Cela est théoriquement possible notamment quand le patient se présente dans un autre centre mémoire et que les variables nécessaires à l'anonymisation sont saisies différemment.

*Valeurs manquantes*

Le tableau 2 présente la proportion de valeurs manquantes pour les 24 variables sélectionnées ainsi que la proportion d'observations avec la modalité « sans information » renseignée (lorsque la variable prévoit cette modalité).

Tableau 2 : proportion de valeurs manquantes (VM) pour les 24 variables sélectionnées (n=556 069)

| **Nom de la Variable** | **Libellé** | **% de VM au 1er acte pour chaque patient** | **% de VM au dernier acte pour chaque patient** | **% d'observations codées « sans information » (si modalité de la variable)** |
|---|---|---|---|---|
| CentreRegion | Région du centre mémoire | 0 | 0 | - |
| CentreDepartement | Département du centre mémoire | 0 | 0 | - |
| PatientId | Identifiant unique du patient | 0 | 0 | - |
| PatientSexe | Sexe du patient | 0 | 0 | - |
| PatientAnneeNaissance | Année de naissance du patient | 0 | 0 | - |
| DclAnneePremierDiag | Année de première consultation pour trouble cognitif | 0 | 0 | - |
| DclALD | Affection longue durée | 0 | 0 | 30 |
| DclAPA | Allocation personnalisée d'autonomie | 0 | 0 | 32 |
| PatientAccompagnant | Type d'accompagnant en consultation | 0,1 | 0,3 | 65 |
| PatientEnvoyePar | Adressage du patient au centre mémoire | 0 | 0 | - |
| PatientNiveauEtudes | Niveau d'étude du patient | 0 | 0 | 12 |

| Nom de la Variable | Libellé | % de VM au 1er acte pour chaque patient | % de VM au dernier acte pour chaque patient | % d'observations codées « sans information » (si modalité de la variable) |
|---|---|---|---|---|
| PatientProfession | Profession ou dernière profession exercée | 0,1 | 0,3 | 68 |
| DclDateActe | Date de l'acte | 0 | 0 | - |
| DclTypeActe | Type d'acte réalisé | 0 | 0 | - |
| DclEtatDemence | Etat de démence | 0 | 0 | - |
| DclDiagnostic | Diagnostic | 0 | 0 | - |
| DclIADLDetection | Score IADL | 55 | 59 | - |
| DclMMSE | Score MMSE | 21 | 32 | - |
| DclMesureProtection | Mesure de protection du patient | 0 | 0 | - |
| DclModeDeVie | Mode de vie du patient | 0 | 0 | - |
| DclPCAucun | Examens dont les résultats ont été consultés le jour de l'acte | 0 | 0 | - |
| DclTPAucun | Traitement pharmacologique | 0 | 0 | - |
| DclFinSuivi | Type de fin de suivi | 2 | 2 | - |

Les variables présentant le plus de valeurs manquantes : score aux IADL et score de MMSE sont des variables facultatives. Pour un patient donné et lorsque est pris en compte l'ensemble des enregistrements qui lui sont relatifs sur la période d'étude, le pourcentage de valeurs manquantes s'établit à 15% pour le score de MMSE et 47% pour les IADL.

*Incohérences*

Le tableau 3 répertorie les constatations d'incohérence :

Tableau n°3 : Incohérences constatées dans la BNA

| Variable | Libellé | Incohérence |
|---|---|---|
| PatientAnneeNaissance | Année de naissance du patient | 763 patients (0,1%) ont un age inférieur à 15 ans |
| DclAnneePremierDiag | Année de première consultation pour trouble cognitif | 337 patients (0,6%) ont une date de première consultation pour trouble cognitif postérieure à la date de première consultation dans la BNA |
| DclIADLDetection | Score IADL | 800 patients (0,1%) ont un score qui dépasse la valeur 4 ; Distribution en U des scores à la fois pour les patients atteints de démence et ceux non atteints ; la proportion de patients avec 4 atteintes n'augmente pas avec l'âge |
| DclFinSuivi | Type de fin de suivi | Parmi les cas décédés (n=1651 (0,3%)) un tiers ont des actes après la date de décès (à noter que |

## 3.3. Discussion

La qualité des données est fonction de l'utilisation qui est faite des données [26]. Ici le point de vue adopté était celui de la surveillance épidémiologique. Les variables sélectionnées l'ont donc

été selon leur utilité en termes de surveillance. Nous pensons que les résultats de l'analyse des variables sélectionnées peuvent être représentatifs des autres variables contenues dans la BNA.

De nombreux cadres permettant une évaluation structurée et systématisée de la qualité des données ont été proposés dans la littérature médicale [27-31]. Les principales dimensions de l'évaluation sont cependant très comparables d'une grille à l'autre. Nous proposons dans cette partie une lecture des résultats présentés en §3.2 selon le cadre de la qualité des données préconisé par l'Institut Canadien d'Information sur la Santé (ICIS) [26]. Dans ce document 5 dimensions de la qualité des données sont décrites, 19 caractéristiques et 61 critères, chaque critère consistant en une question sur un aspect de la base de données. Le rapport d'évaluation de la qualité des données proposé par le document est fondé sur la réponse à ces 61 critères. Le rapport est orienté vers l'amélioration et donc pour chaque dimension des propositions concrètes doivent être faites et assorti d'un délai de réalisation. Nous n'explorerons pas dans le présent travail les réponses à chacune de ces questions pour des raisons liées aux moyens à notre disposition et au temps imparti pour ce travail. Mais nous donnons pour chaque dimension de la qualité des données, nos observations et leurs conséquences sur l'exploitation de la base de données. Les 5 dimensions de la qualité des données sont présentées dans l'encadré 2.

Encadré n°2 : Dimensions de la qualité des données (cadre de la qualité des données. Institut Canadien d'Information sur la Santé) [26].

**1. Exactitude**

La dimension de l'exactitude porte sur la conformité de l'information contenue dans la banque de données, ou qui en découle, à la réalité qu'elle doit mesurer.

**2. Actualité**

L'actualité désigne principalement le caractère courant ou à jour des données au moment de leur diffusion selon l'écart entre la fin de la période de référence à laquelle les données se rapportent et la date à laquelle les données deviennent accessibles aux utilisateurs.

**3. Comparabilité**

La dimension de la comparabilité évalue le degré de cohérence des bases de données au fil du temps et leur utilisation des conventions standard (comme des éléments de données ou des périodes de référence), qui rendent ces bases comparables à d'autres bases de données.

**4. Facilité d'utilisation**

La facilité d'utilisation désigne la facilité avec laquelle on peut comprendre les données d'une banque de données et y accéder.

**5. Pertinence**

La pertinence décrit de quelle façon une banque de données répond aux besoins actuels et futurs des utilisateurs.

***Exactitude***

Il s'agit ici d'explorer le concept de validité interne.
Le cadre de la qualité des données de l'ICIS propose ici de répondre à plusieurs questions :

- *Les données appropriées sont-elles toutes présentes?*

Pour répondre à cette question il s'agit dans un premier temps de déterminer la population cible, la population sources et la base de sondage.
Dans le cas de la BNA, la transmission des données est une obligation pour les CM et CMRR, population cible et source sont donc théoriquement identiques. Néanmoins, compte tenu des nécessités de moyens techniques pour la transmission des données, on pourrait définir la population source comme les centres pouvant techniquement transmettre des données. A l'appui de cette affirmation on peut dire que la montée en charge de la BNA en termes de nombre de centres participant a été progressive et que donc des adaptations techniques ont été nécessaires. Par contre il ne nous a pas été possible de comparer les populations cible/source et la base de sondage car nous n'avons pu obtenir de document officiel décrivant le nombre de centre mémoire en France. Il est ainsi possible que certains centres ne participent pas au recueil malgré le caractère obligatoire.
Si on considère maintenant comme population cible un groupe de malade il est clair que la BNA ne peut donner d'information que sur les patients qui accèdent au système de soins et au sein du système de soins ceux qui consultent les centres mémoire (avec la limite soulignée de la question de l'exhaustivité des centres). Concernant la MA, on estime que seulement 50% des malades seraient repérés par le système de santé [32]. La part des patients BNA parmi les patients dans le système de santé est à ce jour indéterminé. Il n'est donc pas possible de décrire des taux d'incidence ou de prévalence pour cette pathologie à partir de cette base de données.
Pour un centre donné il faut également s'assurer que tous les enregistrements sont transmis, autrement dit que tous les patients vus sont bien intégrés dans la BNA. Ici encore, c'est théoriquement le cas et une incitation financière existe car l'allocation de ressources par l'Agence Régionale de Santé (ARS) dépend du volume de l'activité. Dans la réalité, il est possible que toutes les ARS ne s'appuient pas sur des rapports d'activité issus de la BNA, les centres pouvant produire ces données à partir des logiciels dont ils disposent indépendamment de la BNA.
Le moyen le plus fiable pour vérifier cette condition serait de vérifier la concordance entre le nombre d'actes dans la BNA et le nombre d'actes réellement effectués. Il nous semble que des

vérifications aléatoires sur sites pourraient être déterminantes. Néanmoins à la date de rédaction de ce travail, une telle entreprise de vérification n'a pas été faite.
De même pour un acte donné et transmis la question se pose de savoir si l'ensemble des données relatives à l'acte a effectivement été transmis à la BNA. Le pourcentage de valeurs manquantes était relativement faible dans les résultats présentés plus haut. Néanmoins pour un certain nombre d'item un paramétrage par défaut sur « NON » ou « sans information » pouvait masquer une réelle absence d'information.
On modèrera cette dernière affirmation au sujet de la modalité de réponse « sans information » qui dans le cadre de maladie neurodégénératives avec atteinte de la mémoire peut être le reflet d'une vraie information.
Nous pensons donc qu'il faut limiter les valeurs par défaut mais laisser la possibilité de cocher le choix « sans information ».

- *Les données sont-elles bonnes ?*

L'analyse a montré certaines aberrations avec une ampleur cependant limitée. Nous avons déjà commenté au-dessus la modalité « sans information » de certaines variables. Trois variables n'apparaissaient pas comme « utilisables » en l'état : les IADL, la profession du patient et la qualité de l'accompagnant. Il est possible que pour ces 2 dernières variables les questions relatives ne soient pas abordées en consultations. Une autre hypothèse serait que les contributeurs à la BNA voient moins l'intérêt de renseigner ces variables que d'autres. Nous reviendrons dans la dernière partie du travail sur les éléments de motivations des centres participants.
Ici encore le contrôle de l'exactitude de la donnée transmise trouve sa solution la plus efficace dans la vérification sur site avec dans l'idéal le dossier du patient et la correspondance BNA. Or les données étant anonymes dans la BNA, le retour à l'observation initiale est plus complexe. On pourrait recourir à une étude de 2ème saisie en sélectionnant pour un centre tous les actes d'une même journée et en saisissant les variables de la BNA dans une base de données test et confrontant les résultats. Si des différences sont observées, il s'agirait d'identifier le patient à l'aide des variables à disposition dans la BNA (diagnostic, année de naissance, sexe…) et de corriger dans la BNA. Ici cependant on contournerait l'anonymat des données. Une autre solution plus pragmatique et efficace serait de faire ces vérifications avant transmission à la BNA au niveau du logiciel local. Dans tous les cas des ressources devraient être mises en place pour assurer le contrôle de l'exactitude des données transmises.

Une difficulté supplémentaire vient de l'existence de plusieurs logiciels différents (au nombre de 12) au niveau des structures avec pour chaque logiciel une interface avec la BNA. A titre d'exemple la proportion de doublons variait d'un logiciel à l'autre de 0,2% à 5,4% des observations. Il est probable que la qualité des données transmises soit également fonction du logiciel utilisé par le centre.
Il serait souhaitable de ne disposer que d'un seul logiciel pour saisir l'activité du centre et que ce logiciel soit en parfaite interface avec la BNA. Autrement, il faudrait développer un réseau et des pratiques favorisant la collaboration entre les différents acteurs (centres, fournisseurs de logiciel, hébergeur des données BNA) pour une bonne fourniture des données.

Au niveau même de la BNA les incohérences mises en évidence interrogent sur la qualité du contrôle du set de données avant l'intégration dans la BNA.

*Y-a-t-il des erreurs de mesures ?*

La variable IADL est à ce titre particulièrement illustrative.
Son système de codage dans la BNA a fait l'objet de changements et est apparu non intuitif pour l'utilisateur.
Le diagnostic est également soumis à des erreurs de mesure liées à l'importance de l'appréciation clinique dans le diagnostic des démences. Des efforts sont régulièrement fait pour apporter le plus de précision possibles aux cadres nosologiques [33-36] et une place de plus en plus importante est faite aux moyens paracliniques (biochimie du liquide céphalo-rachidien, biomarqueurs, examens génétiques). La question se pose par contre de la pénétration de ces éléments dans la pratique quotidienne.
Dans le cadre de la BNA une réflexion a été entamée pour harmoniser les diagnostics portés par les cliniciens des centres mémoire. Au moment de la rédaction les modifications de structure de la BNA étaient en cours de mise en place.

Au final sur l'aspect de la validité interne de la BNA, il apparait que les quelques éléments à disposition sont positifs mais qu'il est difficile de statuer sans la mise en place d'une procédure de vérification des données sur site. On peut néanmoins préconiser :

- la réalisation d'une étude sur les caractéristiques sociodémographiques des personnes consultant en centre mémoire afin de pouvoir correctement situer la population de la BNA par rapport à la population générale
- la création d'une documentation claire sur les contrôles d'intégration et de cohérence des fichiers émis par les centres ainsi que sur les éléments de réponse aux problèmes identifiés
- la mise en place d'un programme de vérification sur site de la validité des données
- une incitation des ARS à utiliser les données issues de la BNA dans leur relation avec les centres (nous n'étions pas en mesure de le vérifier)
- d'éviter de recourir aux valeurs par défaut pour les variables obligatoires comme les facultatives

***Actualité***

« Le caractère actuel des données est mesuré d'après l'intervalle entre la fin de la période de référence à laquelle les données se rapportent et la date à laquelle les données ont été mises à la disposition des utilisateurs » [26].
Cet élément est difficile à apprécier ce d'autant qu'il n'y a pas d'incitation particulière à la transmission selon un timing déterminé des informations à la BNA. Dans la pratique on a observé que la base de données sur laquelle le travail avec SPF a été réalisé (base arrêtée au 31 décembre 2014 et transmise en janvier 2015) a continué à être implémentée en 2015. Ainsi environ 10 000 nouveaux enregistrements antérieurs aux 31 décembre 2014 ont été transmis et ajoutés à la BNA.
Ceci pose des problèmes en termes d'exploitation de la BNA car elle n'est jamais figée et donc susceptible d'être modifiée, en pratique à la marge mais potentiellement de façon importante pour une même période d'intérêt. Ceci constitue une limite importante pour la surveillance mais aussi pour la reproductibilité des résultats. De même geler la base de données permettrait une transmission plus ponctuelle des données.

En termes de préconisation sur l'actualité des données :
- geler la base de données selon des modalités (date limite d'envoie des données, date de gel de la base jusqu'à une certaine date) à déterminer
- produire des rapports annuels

***Comparabilité***

Dans le document de l'ICIS la comparabilité des données concerne le degré d'uniformité des bases de données entre elles à un niveau déterminé. Ce niveau peut être le pays, la comparabilité explore alors les similitudes des bases de données administratives ou médicales au niveau national ce qui facilite la compréhension, l'interprétation et la mise à jour des données.
Les bases de données comparables utilisent les mêmes définitions de données, recueillent le même type de données et peuvent être couplées à d'autres bases de données similaires, d'où la possibilité de combiner des données de différentes sources.

Prenons ces 2 aspects successivement :

- *type et définition des données*

Au niveau diagnostic la BNA utilise la nomenclature de la CIM 10 comparable à celle utilisée pour le PMSI et plus globalement dans de nombreuses autres bases de données administratives dans le monde. Les modalités de la variable profession recoupent exactement les catégories socio-professionnelles de l'INSEE (PCS 2003) (avec l'ajout de la modalité « femme au foyer » pouvant par la suite être classée dans la catégorie « Autres personnes sans activité professionnelle »). De même la variable éducation reprend les 4 premiers niveaux de la CITE (Classification Internationale Type de l'Education) : éducation de la petite enfance (pas d'études dans la BNA), enseignement primaire, enseignement secondaire premier cycle, enseignement secondaire deuxième cycle, mais le niveau secondaire non supérieur de la CITE n'est pas repris dans la BNA et les niveaux suivants (supérieur cycle court, licence, master et doctorat) sont agrégés dans une seule catégorie (études supérieures). L'exemple des IADL et des changements de modalités de codage montre que la comparabilité sur cette variable n'est pas assurée.
Il est nécessaire que la définition des variables et leurs modalités soient expliquées le plus clairement possible dans les documents relatifs à l'utilisation de la BNA. A ce jour ces documents nécessaires à la compréhension de ce qui est contenu dans la BNA (glossaire des variables, spécification d'interface, documents relatifs à l'anonymisation ou aux différentes révisions de la BNA) sont épars et peu harmonisés ou non aisément disponibles (documents relatifs aux contrôles avant intégration dans la BNA) rendant difficile l'appropriation de la base du point de vue de l'utilisateur.

Plus globalement il serait utile d'harmoniser les éléments de la BNA susceptibles d'être présents dans d'autres bases de données ou de décrire la façon dont une correspondance peut être établie.
Enfin le niveau de détail de la variable est également déterminant pour assurer la comparabilité des bases de données (il est plus aisé de confronter un âge en années qu'un âge en classes de 10 ans). On rappellera ici qu'une balance doit être respectée entre le niveau de détail et l'effort demandé au producteur de données (le centre mémoire) pour faciliter la bonne participation au recueil.

- *chainage avec les autres bases de données*

Il s'agit d'une thématique majeure de l'utilisation des bases de données administratives [10]. L'enjeu est double puisqu'il s'agit à la fois de compléter les bases entre elles avec des informations supplémentaires et de permettre la comparabilité. Nous ne discuterons pas des obstacles règlementaires mais pouvons dresser le constat d'une impossibilité de lier la BNA avec une autre base de données (PMSI, SNIIRAM ou encore CepiDC, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès) à ce jour ni directement (pas de clef d'appariement), ni par appariement probabiliste car les données importantes sont soit absentes (numéro d'inscription au répertoire, code commune de naissance, commune d'habitation) ou très incomplètes comme la date de naissance (jour et mois de naissance absents).
Il n'est pas souhaitable que la BNA soit isolée et ne puisse par exemple pas au moins récupérer les informations du CepiDC sur les décès des personnes dans la BNA (il est probable que les personnes non revues en consultation et décédées soient toujours en cours de suivi dans la base, information impossible à vérifier à ce jour).

Enfin, la dimension de comparabilité des données peut également être explorée plus macroscopiquement par des éléments de validité externe dont la comparaison des résultats issus de la BNA avec d'autres résultats épidémiologiques présents dans la littérature.
On verra dans la suite du document des études de la BNA comparant des phénomènes d'intérêt aux descriptions disponibles dans la littérature et des approches longitudinales visant à déterminer des tendances que l'on pourra comparer aux tendances naturelles à la hausse ou à la baisse en raison des politiques mises en œuvre ou des changements sociaux ou économiques.

***Facilité d'utilisation***

La facilité d'utilisation désigne la facilité avec laquelle on peut comprendre les données d'une banque de données et y accéder.

On distinguer 2 types d'utilisateurs :

- *le producteur de données (centre mémoire, médecin, opérateur de saisie)*

Le caractère obligatoire de la participation au recueil de la BNA ne garantit pas la qualité des données. Une bonne compréhension des objectifs de la base et de son fonctionnement sont essentiels pour augmenter le degré d'implication et l'intérêt pour la base.

Plusieurs leviers existent pour augmenter la participation des producteurs de données. Premièrement une documentation claire, ce qui n'est pas le cas actuellement avec la BNA. Pour les fournisseurs de données une partie de la documentation existante est disponible sur le site internet de la BNA (www.banque-nationale-alzheimer.fr/) mais n'est pas à jour (glossaire dans sa version du 3/10/2013 alors que la version en vigueur à la date de consultation du site 2 septembre 2016 est celle du 27/02/2015). Deuxièmement un retour d'information utile pour le producteur de données. Les rapports annuels de la BNA ne sont pas disponibles aisément Nous n'avons pas d'informations au sujet de l'utilisation des rapports que la BNA peut générer pour un centre donné.

Nous avons mis en place une « lettre de la BNA » de périodicité mensuelle à bimensuelle adresser à l'ensemble des acteurs impliqués (centres mémoire, tutelles, médecins libéraux participants au recueil, chercheurs) afin de partager l'actualité de la base de données et quelques éléments d'analyse de la BNA (voir Annexe 5 pour un exemple). L'utilité du retour d'information mis à disposition n'est pas non plus documentée.

- *les chercheurs*

Les travaux à partir de la BNA ont essentiellement été menés par le CHU de Nice (département de santé publique et CMRR) même si des collaborations ponctuelles avec d'autres équipes ont été faites. Dans l'optique de mettre à disposition les données aux chercheurs et de créer une animation scientifique nous avons initié un comité scientifique de la BNA avec des représentants des CM, des CMRR, de l'INSERM, de SPF (ex InVS), de la DGOS (Direction générale de l'offre de soin) et du CHU de Nice. Les missions du comité scientifique sont les suivantes :

- La mission générale est l'animation scientifique autour de la BNA
- Traitement des demandes d'analyses reçues
- Définition d'un programme de recherche et initiation de travaux
- Edition d'un rapport annuel

Une première réunion a eu lieu en septembre 2014 puis sur un rythme bimensuel à trimestriel. Fin 2015, seules 2 propositions d'études avaient été acceptées par le comité scientifique.

***Pertinence***

Cette dimension décrit comment une base de données répond aux besoins des utilisateurs. Sur le plan de la surveillance épidémiologique, il semble clair qu'en l'absence d'éléments sur la part de la population présente dans la BNA sur l'ensemble des malades, il est difficile de produire des indicateurs d'incidence et de prévalence. La BNA peut néanmoins être utile pour détecter des tendances comme la modification des parts relatives des différents diagnostics entre eux, des évolutions des caractéristiques des patients : âge, sexe, niveau d'éducation ou encore niveau d'atteinte cognitive au moment du diagnostic comme il sera question plus bas. Il nous semble que la BNA peut apporter des éléments quant aux pratiques médicales en milieu spécialisé et à la description des maladies neurodégénératives plus rares. Le caractère longitudinal de la BNA peut aussi être utile à l'étude de l'évolution des pratiques ou du devenir des patients avec les limites d'une population non captive de la BNA pour sa prise en charge.

Au final le mandat de la BNA sur l'aspect épidémiologique (« produire des données épidémiologiques et d'activité des centres spécialisés ») vient bien combler un manque existant dans le paysage français. Néanmoins, le nombre limité de productions scientifiques et de sollicitations pour des travaux de recherche interrogent sur la capacité de l'outil tel qu'il existe à répondre aux besoins des acteurs de l'épidémiologie des troubles de la mémoire et des affections neurodégénératives. Nous pensons qu'il est important d'objectiver le niveau d'utilisation et la satisfaction des utilisateurs.

En synthèse sur cette partie nous proposons un tableau reprenant les principales propositions pour chacune des dimensions étudiées (tableau 4).

Tableau n°4 : Propositions d'amélioration de la qualité des données de la BNA

| **Dimensions de la qualité des données** | **Propositions** |
|---|---|
| **Exactitude** | Réaliser une étude sur les caractéristiques sociodémographiques des personnes consultant les centres mémoire |
| | Réaliser une étude permettant de déterminer la part des patients atteints d'une maladie (exemple malades d'Alzheimer) et présents dans la BNA (par exemple étude de type capture-recapture) |
| | Disposer d'une liste à jour des centres mémoire français |
| | Mettre en place un programme qualité avec vérifications sur site (exhaustivité des cas, exhaustivité des informations transmises, exactitude des informations) |
| | Mettre à jour et donner plus de transparence aux contrôles de données avant leur intégration dans la BNA |
| | Limiter les valeurs par défaut |
| | Uniformiser l'offre logicielle permettant d'alimenter la BNA |
| | Demander aux ARS de se baser sur les données de la BNA pour leurs relations avec les centres mémoire |
| | Continuer le travail sur l'harmonisation diagnostique en ayant le souci de conserver l'historique de la base et d'anticiper d'éventuelles modifications du cadre nosologique |
| **Actualité** | Geler la base de données selon des modalités à déterminer (date limite d'envoi des données, date de gel périodique de la base) |
| | Produire des rapports d'activité annuels |
| **Comparabilité** | Harmoniser les définitions et les modalités des variables de la BNA qui sont communes à d'autres bases de données |
| | Pour ces mêmes variables assurer le même niveau de détail ou des agrégats cohérents |
| | Donner à la BNA les moyens d'être chainée à d'autres bases de données nationales |

| | |
|---|---|
| | Ajouter des variables favorisant la comparabilité (prioritairement variable géographique précisant le lieu de vie) |
| **Facilité** | Mettre à disposition de tous les fournisseurs de données et utilisateurs de la BNA une documentation claire, détaillée, accessible et pédagogique (manuel utilisateur et métadonnées) |
| | Disposer d'un site internet à jour et plus orienté vers l'apport d'information aux producteurs de données et aux utilisateurs |
| | Evaluer l'utilisation des rapports d'activité générés par le site internet |
| | Evaluer l'intérêt de la lettre de la BNA pour les centres mémoire |
| **Pertinence** | Donner une existence et des mandats plus officiels au comité scientifique de la BNA |
| | Evaluer la satisfaction des différents utilisateurs potentiels (centres mémoire, chercheurs, tutelles) |

# 4. Eléments de cohérence externe de la base nationale Alzheimer

## 4.1. Taux de progression des patients Mild Cognitive Impairment vers la démence de type Alzheimer

### 4.1.1. Introduction

Le concept de Mild Cognitive Impairment (MCI) (troubles cognitifs légers) est controversé mais a généré un nombre croissant de publication depuis ses premières descriptions [37]. Il permet de caractériser un patient dont l'état cognitif est plus dégradé que la normale à âge et niveau d'éducation données mais dont le retentissement sur la vie quotidienne ne permet pas le diagnostic de démence [38, 39]. Il peut s'entendre comme un état à risque de transition vers une démence.

La définition du MCI est toujours en évolution et est essentiellement basée sur l'examen clinique du patient et l'exploration neuropsychologique [33]. In fine le jugement clinique du médecin reste essentiel dans la différentiation entre état normal et MCI d'une part et MCI et démence d'autre part. Il en résulte que de nombreuses études ont soulevées le caractère hétérogène de ces patients dont l'évolution ne se fait pas systématiquement vers un diagnostic de démence [40] mais peut dans une part non négligeable être stable ou même revenir à la normale jusque dans près de 50% des cas à 1 an dans une étude [41]. Avec le temps le concept de MCI est progressivement passé du domaine de la recherche à la pratique clinique [42].

Les taux annuels de progression vers la MA se situe entre 5 et 20% personnes-année avec les taux les plus élevés constatés lorsque le diagnostic de MCI est réalisé en milieu spécialisé [43].

Nous souhaitions dans le présent travail comparer le taux de progression annuelle des patients MCI vers le diagnostic de maladie d'Alzheimer dans la BNA aux données de la littérature.

### 4.1.2. Méthodes

Nous avons travaillé sur une extraction en date du 20 janvier 2014. Tous les patients diagnostiqués comme MCI et ayant au moins deux actes avec ce diagnostic ont été inclus dans l'étude. La BNA permet la distinction entre MCI de type amnésique et MCI non amnésique

(différence nosologique faite sur la prédominance ou non du tableau amnésique dans la présentation clinique). Compte tenu du caractère insidieux de la maladie nous avons considéré la date du premier acte avec diagnostic de MA comme date d'évènement. Le taux de progression vers la MA était défini comme le rapport du nombre de patient ayant progressé sur le nombre total de patient divisé par la durée moyenne de suivi et exprimé pour 100 personnes-année.

Un modèle de Cox a été réalisé pour expliquer le passage de MCI à MA. La proportionnalité des hasard ratio était vérifiée par méthodes graphiques (log(-log(estimateur de la probabilité de survie)).

### 4.1.3. Article publié dans Neurology

# Progression of mild cognitive impairment to dementia due to AD in clinical settings

Karim Tifratene, MD
Philippe Robert, MD, PhD
Asya Metelkina, PhD
Christian Pradier, MD, PhD
Jean François Dartigues, MD, PhD

Correspondence to Dr. Tifratene: tifratene.k@chu-nice.fr

## ABSTRACT

**Objectives:** To describe the positive predictive value of mild cognitive impairment (MCI) and the factors associated with progression in routine practice.

**Methods:** A retrospective cohort study was conducted from the French National Alzheimer Database. Among 446,439 patients cared for in the participating centers between January 2009 and January 2014, 45,386 (10.2%) were classified as having MCI and 23,676 had at least one follow-up visit. Annual progression rate was used to describe the progression of patients with MCI to dementia due to Alzheimer disease. Hazard ratios of dementia due to Alzheimer disease were estimated using Cox regression model.

**Results:** Annual progression rate (95% confidence interval) was 13.7% person-years (py) (13.5%–13.9%) with higher rate for amnestic MCI (aMCI) (18.2% py [17.9%–18.5%]) than for nonamnestic MCI (naMCI) (9.5% py [9.3%–9.6%]). Separate regression models were performed for each MCI subtype. Higher education, older age, female sex, and lower Mini-Mental State Examination score were associated with an increased risk of progression for both subtypes. Use of anxiolytics (adjusted hazard ratio [95% confidence interval]: 0.77 [0.66–0.91]) was a protective factor for aMCI whereas antidepressant drugs (1.16 [1.04–1.29]) were associated with an increased risk. For naMCI, prescriptions of antidepressants (0.85 [0.74–0.98]) and antipsychotics (0.55 [0.32–0.93]) were protective for progression.

**Conclusions:** Under circumstances emulating routine clinical practice, the positive predictive value of an MCI diagnosis is in line with previous clinical studies and the external validity of the concept is strengthened. Distinguishing between aMCI and naMCI is particularly relevant.
*Neurology*® 2015;85:1–8

## GLOSSARY

**AD** = Alzheimer disease; **aMCI** = amnestic mild cognitive impairment; **APR** = annual progression rate; **BNA** = Banque Nationale Alzheimer; **CI** = confidence interval; **CMRR** = center of memory resources and research; **HR** = hazard ratio; ***ICD-10*** = *International Classification of Diseases, Tenth Revision*; **MC** = memory center; **MCI** = mild cognitive impairment; **MMSE** = Mini-Mental State Examination; **naMCI** = nonamnestic mild cognitive impairment; **py** = person-years.

The diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) can be considered a means to identify persons at high risk of progression to dementia due to Alzheimer disease (AD) or other etiologies at short term (1–3 years),[1] but it is also characterized by its variability. Estimations of its prevalence, incidence, and conversion rates vary widely from one study to another.[2–4] Studies reported variable progression rates depending on the diagnostic criteria, the MCI subtype, the setting (community vs clinic), the duration of follow-up, and the sample size.[5–7] In a recent review, the annual progression rates (APRs) ranged from 5.4% to 16.5% person-years (py).[6]

In daily practice, an additional potential factor contributing to variability is that the diagnosis is ultimately based on clinical judgment rather than strict criteria.[8]

Given the variability associated with MCI, evaluating its positive predictive value on a daily practice basis (i.e., without applying uniform and standardized diagnostic criteria) is of interest both conceptually and for the practitioner. Our aim was to determine how the progression rate

**Supplemental data at Neurology.org**

From the Department of Public Health (K.T.) and CMRR de Nice (P.R.), CHU de Nice and EA Cobtek, Université de Nice Sophia Antipolis, Nice; Laboratoire d'Informatique (A.M.), Signaux et Systèmes de Sophia-Antipolis (I3S), UMR 7271, UNS CNRS; Department of Public Health (C.P.), CHU de Nice; and ISPED (J.F.D.), Université de Bordeaux, INSERM U897, France.

Go to Neurology.org for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

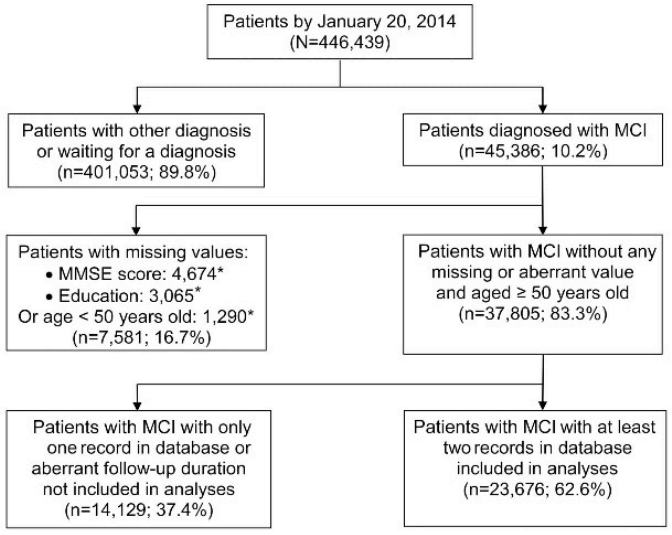
© 2015 American Academy of Neurology


© 2015 American Academy of Neurology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

and the progression-associated factors identified through a clinical and administrative database are comparable to those highlighted by cohorts and specific studies in more controlled situations.

**METHODS** **Database sources and study population.** The French Alzheimer Databank (Banque Nationale Alzheimer [BNA]) contains demographic, diagnostic, and treatment information of persons consulting a memory center (MC) or a private specialist (neurologists, psychiatrists, or geriatricians) (both considered as secondary care levels) or who are managed by the 28 centers of memory resources and research (CMRR) (tertiary care level). Each time a patient consults a center, a minimum dataset summarizing the appointment is integrated anonymously in the BNA.[9] Diagnoses in the BNA are collected according to the *ICD-10* (table e-1 on the *Neurology*® Web site at Neurology.org). The definition of AD dementia was based on the corresponding *ICD-10* code F00.9 and MCI was based on code F06.7. According to a BNA steering committee decision based on clinical considerations, the database distinguishes between 2 subtypes of MCI: amnestic MCI (aMCI) if memory impairment is present, and nonamnestic MCI (naMCI) if not.[10] No mandatory criteria are requested by the system to complete a diagnosis in the BNA. As long as the patients receive their care in the network, it is possible to use the BNA to conduct longitudinal research and follow patients over serial evaluations. We conducted a retrospective cohort analysis of all patients diagnosed with MCI by medical doctors in the BNA since its inception (January 2009) to January 20, 2014. To maintain a homogeneous group of patients, we excluded patients younger than 50 years. We did not include patients with only one visit and no follow-up visits. We did not specify a minimum duration between 2 records because it varied according to particular physician–patient relationships.

**Figure 1** Flowchart of the study




*One patient can have missing or aberrant value for several variables. MCI = mild cognitive impairment; MMSE = Mini-Mental State Examination.

**Standard protocol approvals, registrations, and patient consents.** The BNA is fully compliant with the conditions of the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) responsible in France for data protection and use regarding human identity and human rights. Because all patient-level data are certified anonymous, institutional review board approval and patient informed consents were not required for this study.

**Statistical analysis.** Patients with MCI who progressed to the diagnosis of AD dementia during the follow-up visits were considered as MCI progressors. We compared patients who were excluded to those included in the analysis. We tested for associations between the progression to AD dementia and the baseline characteristics of patients using the Pearson $\chi^2$ test for categorical variables and variance analysis or Wilcoxon test for continuous variables.

Because it is difficult to define the exact date of onset of dementia, which is generally insidious, the date of first AD dementia diagnosis reported in the database was used as the date of occurrence of the event. APRs were estimated with the following formula: (Pmci/Tmci)/D, where Pmci denotes the number of progressors, Tmci the total number of MCI, and D the mean follow-up time. APRs are reported as per 100 py.

Survival intervals were measured from first appointment as an MCI to progression to dementia due to AD. Patients evolving to other types of dementia were censored at the date of new diagnosis. Data for patients in whom the progression or death was not reached were censored as of the last follow-up. Kaplan–Meier analysis was performed to report survival times and associations between progression, and variables were tested with log-rank and Wilcoxon tests. We also calculated estimated progression rates with 95% confidence interval (CI) at 1 and 3 years.

We used a Cox proportional hazards regression model to examine simultaneously the effects of multiple covariates on progression. According to the different models considered, we introduced available variables of interest in the BNA: sex, age, Mini-Mental State Examination (MMSE) score, education level, center type (private specialist, MC, CMMR), MCI subtypes, antidementia medications, psychotropic medications, and lifestyle.

We checked the adequacy of all models using graphical techniques. A test for interaction between pairs of variables in the final models was performed. For covariates strongly associated with time, we modeled discrete time-covariate associations, tested with likelihood and Wald tests for its significance. The effect of each variable in these models was assessed with the use of the Wald test and described by the hazard ratio (HR), with CI. Patients with missing MMSE scores or education values were excluded and there were no missing values for previously considered variables.

The final models were developed by introducing all variables of interest in a stepwise backward multivariate analysis. We used a significance level of 0.05 as the cutoff to exclude a variable from the model and described HR with a 95% CI. All reported $p$ values are 2-sided. Statistical analyses were performed with SAS software version 4.1 (SAS Inc., Cary, NC).

**RESULTS** **Population.** The study flowchart is presented in figure 1. Among the 45,286 patients with MCI, 44.5% (20,195) where recorded with the diagnosis of aMCI and 55.5% (25,191) as naMCI. After the selection process, 23,676 patients with MCI (52.2% of initial patients) were followed up at least one time and included in the analyses. Among them, 11,451 patients (48.4%) were classified as aMCI and 12,225 patients (51.6%) as naMCI. Patients who



© 2015 American Academy of Neurology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

were excluded were older (mean age 75.7 vs 73.8 years, $p < 0.001$), had a lower mean MMSE score, and took more drugs (except neuroleptics) than those included in the analyses. Mean MMSE scores were clinically similar although significantly different (25.5 for included population and 25.4 for the excluded one, $p = 0.004$). Characteristics of the included population are shown in tables 1 and e-2.

**Progression rates and APRs per 100 py.** Mean follow-up time was 405.6 days (1.1 years) and ranged from 1 to 1,882 days (5 years). The mean follow-up duration was slightly higher in aMCI (406.5 days) than in naMCI (404.3 days). During the study, 3,603 patients (15.2%) progressed to AD dementia.

Global APR was 13.7% py (13.5%–13.9%). Patients diagnosed with aMCI had higher APR than patients with naMCI (18.2% py [17.9%–18.5%] vs 9.5% py [9.3%–9.6%]). Progression rates respectively at 1 and 3 years were as follows: 12.7% (12.2%–13.2%) and 34.3% (33.1%–35.4%) for all patients with MCI, 15.8% (15.0%–16.7%) and 44.0% (42.3%–45.8%) for aMCI, and 9.4% (8.8%–10.1%) and 23.9% (22.5%–25.4%) for naMCI. There was a tendency for increase in APR with worse MMSE score levels and lower education levels. Tables 2 and e-2 show separate APRs for patients with aMCI and naMCI. APRs to other dementias were 9.9% py (9.6%–10.2%) globally, 6.6% py (6.3%–7.0%) for aMCI, and 13.0% py (12.5%–13.6%) for naMCI. Some patients were reclassified as having a memory complaint (3%, 723). Among patients initially diagnosed as aMCI, 598 patients (5.2%) converted to naMCI. Similarly, among patients diagnosed with naMCI, 483 patients (3.9%) converted to aMCI. Death during follow-up was collected in 105 patients (0.4%).

**Regression models.** We created 2 separate models for aMCI and naMCI because the proportional hazard assumption was not met for the MCI subtype covariate. The 2 models for each MCI subtype are reported in tables 3 and e-3. The regression models identified common and distinctive factors associated with progression. Common risk factors were female sex, older age, lower MMSE score, higher education, and MC location. Among medications, antidepressants were associated with increased risk for patients with aMCI and anxiolytics were protective. For patients with naMCI, antidepressants and antipsychotics lowered the risk and anti-AD drug increased it. Adjusted survival curves of aMCI and naMCI from the 2 Cox models are shown in figure 2.

**Table 1** Baseline characteristics of the included population by MCI subtypes

| Characteristic | aMCI (n = 11,451) | naMCI (n = 12,225) | All patients (n = 23,676) |
|---|---|---|---|
| Sex, female, n (%) | 6,568 (57.4) | 7,360 (60.2) | 13,928 (58.8) |
| Age group,[a] y, n (%) | | | |
| 50–59 | 413 (3.6) | 912 (7.5) | 1,325 (5.6) |
| 60–69 | 1,549 (13.5) | 2,196 (18) | 3,745 (15.8) |
| 70–79 | 4,982 (43.5) | 4,860 (39.8) | 9,842 (41.6) |
| 80–89 | 4,293 (37.5) | 4,020 (32.9) | 8,313 (35.1) |
| ≥90 | 214 (1.9) | 237 (1.9) | 451 (1.9) |
| Age, y, mean (SD) | 76.5 (7.8) | 74.8 (9) | 75.7 (8.5) |
| MMSE score group, n (%) | | | |
| ≤18 | 518 (4.5) | 645 (5.3) | 1,163 (4.9) |
| 19–23 | 2,165 (18.9) | 2,188 (17.9) | 4,353 (18.4) |
| 24–27 | 5,719 (49.9) | 5,364 (43.9) | 11,083 (46.8) |
| 28–30 | 3,049 (26.6) | 4,028 (33) | 7,077 (29.9) |
| MMSE score, mean (SD) | 25.3 (3.2) | 25.5 (3.4) | 25.4 (3.2) |
| Education, y, n (%) | | | |
| 0–5 | 5,270 (46) | 5,830 (47.7) | 11,100 (46.9) |
| 6–9 | 2,775 (24.2) | 2,980 (24.4) | 5,755 (24.3) |
| 10–12 | 1,697 (14.8) | 1,641 (13.4) | 3,338 (14.1) |
| ≥13 | 1,709 (14.9) | 1,774 (14.5) | 3,483 (14.7) |
| Lifestyle, n (%) | | | |
| Living alone | 3,766 (33.9) | 4,243 (34.7) | 8,009 (33.8) |
| Living with family | 7,169 (62.6) | 7,342 (60.1) | 14,511 (61.3) |
| Other living arrangement | 516 (4.5) | 640 (5.2) | 1,156 (4.9) |

Abbreviations: aMCI = amnestic mild cognitive impairment; MCI = mild cognitive impairment; MMSE = Mini-Mental State Examination; naMCI = nonamnestic mild cognitive impairment.
[a] Age was determined at first consultation with a diagnosis of MCI.

**DISCUSSION** In this large retrospective cohort study based on a national medical database, we showed that the APR to dementia due to AD of MCI was 13.7% py with higher progression risks for patients with aMCI than patients with naMCI. Second, a small proportion of patients with MCI converted to the other subtype or reverted to subjective memory complaint but a significant proportion progressed to other dementias. Third, our study confirmed the role of some well-known risk factors and showed that patients with higher education consulting memory clinics had an increased rate of progression.

Existing guidelines for the diagnosis of MCI allow considerable latitude for clinical judgment.[8,11,12] Extrapolation of studies conducted in research environments to current clinical practice is difficult because of the differences in how the diagnosis of MCI is made. The current study reflects the use and predictive value of MCI diagnostic in current specialized practice where contact with the system is initiated by the patient or their family. To our knowledge, this large study is unique in this context.

The reported APR % py is in line with previously reported studies in research settings but without the



© 2015 American Academy of Neurology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

**Table 2** Annual progression rate among specified subgroups

| Characteristic | aMCI (n = 11,451) | naMCI[a] (n = 12,225) | All patients (n = 23,676) |
|---|---|---|---|
| All patients | 18.2 | 9.5 | 13.7 |
| Sex | | | |
| Female | 19.8 | 10.3 | 14.8 |
| Male | 16.1 | 8.2 | 12.2 |
| Age group, y | | | |
| 50–59 | 7.7 | 3.2 | 4.6 |
| 60–69 | 13.1 | 4.5 | 8 |
| 70–79 | 18.6 | 10.4 | 14.2 |
| 80–89 | 21.3 | 12.3 | 17 |
| ≥90 | 25.8 | 16.6 | 20.8 |
| MMSE score group | | | |
| ≤18 | 36.4 | 26.3 | 30.1 |
| 19–23 | 26.8 | 16.8 | 21.7 |
| 24–27 | 19.3 | 9.4 | 14.5 |
| 28–30 | 9.5 | 4.1 | 6.5 |
| Education, y | | | |
| 0–5 | 19.1 | 10.3 | 14.5 |
| 6–9 | 17.8 | 9.3 | 13.5 |
| 10–12 | 18.1 | 8.8 | 13.6 |
| ≥13 | 16.3 | 7.5 | 11.9 |
| Lifestyle | | | |
| Living alone | 19 | 10.8 | 14.6 |
| Living with family | 18 | 8.6 | 13.3 |
| Other living arrangement | 15.5 | 9.7 | 12.3 |

Abbreviations: aMCI = amnestic mild cognitive impairment; MMSE = Mini-Mental State Examination; naMCI = nonamnestic mild cognitive impairment.
Data represent percentage person-years.
[a] All *p* values for annual progression rate comparison between aMCI and naMCI are <0.0001.

strict MCI inclusion criteria used in those studies.[6,13,14] The prognosis for MCI varies according to the MCI subtype with aMCI having higher risk for progression to dementia due to AD than naMCI. Although most of the available studies and a theoretical rationale support aMCI as a higher risk condition for AD dementia than naMCI,[10,15–17] when adding the number of affected cognitive domains, the conversion rates to AD or to dementia become more controversial.[18,19] The classification in 4 subtypes (single or multiple-domain amnestic or nonamnestic) depends on the number and type of neuropsychological tests performed, and the slightly greater proportion of naMCI here may reflect the fact that more tests were performed in the nonmemory assessment.[20] Because a consensus concerning the appropriate tests and the operationalization of these tests has not been reached, the distinction between aMCI and naMCI seems to be the most relevant for medico-administrative databases such as the BNA. As previously described, MCI is also a risk factor for progression to non-AD dementias,[10,15] and the APR to other dementias in our study was substantial. This APR was higher for naMCI confirming the utility of subtype distinction in clinical practice.

A small proportion of patients changed from a subtype to another during the study. This instability of diagnosis is probably attributable to the proper evolution of the underlying disease and the variation of the number and type of neuropsychological investigations. Three percent of patients with MCI improved their cognitive status and were secondarily considered as having subjective memory complaints. If we consider this situation as a normal state, this proportion is in the low end of other study results in the clinical context with rates ranging from 4% to 38%[21–23] and confirms that MCI is a more stable condition in clinic settings than in population studies.[24] The low reversion rate could be explained by the relatively short follow-up, the specialty nature of the referral clinical settings, and the fact that physicians were not blinded to the previous diagnosis.

The risk difference of progression to dementia due to AD between aMCI and naMCI increased with time. We modeled each separately because we assumed that MCI subtype was an important variable with only 2 possible states and that stratification was a less informative strategy leading to difficult interpretation of HRs. Moreover, the large sample allowed us to perform separate analyses without losing power.

Some variables appeared to be common risk factors for progression in both subtypes. Older age and lower MMSE score at baseline are well-documented predictors of progression and markers of a probably more advanced disease. The issue of sex-related differences in the rate of progression has led to controversial results.[25] Our study suggests that women with MCI have higher risk of progression irrespectively of age and education. It would be of interest to further investigate this point taking into account potential explanations such as social or hormonal factors but also by selection of men with better cardiovascular risk profiles.[26] Patients with MCI with the highest levels of education were also at increased risk of progression. Education can be an indirect way to estimate the brain reserve and is usually associated with lower risk of incident AD,[27] but longitudinal studies have shown that higher educated patients with AD have a faster decline than others once the disease becomes symptomatic.[28] In this study, post hoc analysis showed that the mean MMSE score at clinical diagnosis of AD dementia was higher in highly educated patients (23.8 for higher level and 21.2 for lowest). According to the BNA data, in current practice,


© 2015 American Academy of Neurology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

**Table 3** Separate Cox regression models for aMCI and naMCI populations

| | aMCI (n = 11,451) | | naMCI (n = 12,225) | |
|---|---|---|---|---|
| Characteristic | HR (95% CI) | *p* Value | HR (95% CI) | *p* Value |
| Sex | | | | |
| Male | 1 | | 1 | |
| Female | 1.16 (1.06–1.28) | 0.001 | 1.15 (1.02–1.28) | 0.03 |
| Age group, y | | | | |
| 50–59 | 1 | | 1 | |
| 60–69 | 1.52 (1.06–2.16) | 0.022 | 1.24 (0.83–1.84) | 0.29 |
| 70–79 | 2.02 (1.44–2.83) | <0.0001 | 2.42 (1.68–3.49) | <0.0001 |
| 80–89 | 2.27 (1.62–3.19) | <0.0001 | 2.61 (1.81–3.77) | <0.0001 |
| ≥90 | 2.75 (1.76–4.32) | <0.0001 | 3.04 (1.85–5.01) | <0.0001 |
| MMSE score group | | | | |
| 28–30 | 1 | | 1 | |
| 24–27 | 1.99 (1.76–2.24) | <0.0001 | 2.15 (1.83–2.54) | <0.0001 |
| 19–23 | 2.82 (2.46–3.23) | <0.0001 | 3.86 (3.23–4.62) | <0.0001 |
| ≤18 | 3.9 (3.20–4.68) | <0.0001 | 6.31 (5.08–7.84) | <0.0001 |
| Education, y | | | | |
| 0–5 | 1 | | 1 | |
| 6–9 | 1.08 (0.98–1.20) | 0.13 | 1.25 (1.08–1.43) | 0.002 |
| 10–12 | 1.21 (1.07–1.38) | 0.002 | 1.29 (1.08–1.55) | 0.005 |
| ≥13 | 1.22 (1.07–1.39) | 0.003 | 1.38 (1.14–1.66) | 0.001 |
| Lifestyle | | | Not in the final model | |
| Living with family | 1 | | — | — |
| Living alone | 0.91 (0.84–1.00) | 0.047 | — | — |
| Other living arrangement | 0.75 (0.60–0.94) | 0.012 | — | — |

Abbreviations: aMCI = amnestic mild cognitive impairment; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; MMSE = Mini-Mental State Examination; naMCI = nonamnestic mild cognitive impairment.

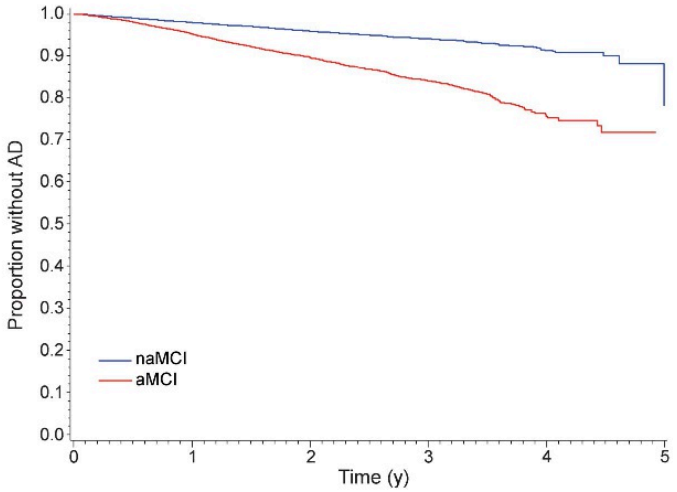
patients with MCI and high education levels who consult a specialized center can be considered more at risk than those with lower education levels. We observed a substantial reduction of the risk of progression when patients consulted a CMRR rather than an MC (table e-3). The CMRRs constitute a tertiary level of care in France with specific missions: reference for care, education, research, and network entertainment. Although specialized centers are usually associated with increased rate of progression, 2 hypotheses could explain the opposite phenomenon in CMRRs. First, it is probable that CMRRs handle different MCI populations than CMs. Second, the diagnostic modalities according to center type may vary and the validity of the diagnosis across the centers is questionable.

Treatments prescribed to patients have different roles in aMCI and naMCI. Among the psychotropic drugs, antidepressants are the most frequently prescribed drug to patients with MCI in the BNA (17.9%). This result is consistent with the fact that depressive symptom is one of the most frequent neuropsychiatric disturbances among patients with MCI.[29] Antidepressants were associated with an increased risk of progression for patients with aMCI. The role of affective symptoms as a risk factor for the progression of patients with MCI to AD dementia is still debated with studies showing that depression is an at-risk situation[30] and others failing to show any relation with progression.[31] Antidepressants can be considered a surrogate marker of depression and a recent study showed that taking an antidepressant did not modify the relation between depression and transition from MCI to AD dementia.[13] Using this model, our finding suggests that depression is a risk factor or a prodromal sign for aMCI but seems protective for patients with naMCI. Anxiety as a risk factor of progression has been less extensively studied but has also shown inconsistent results.[32,33] Taking an anxiolytic is associated with a reduced risk of progression for patients with aMCI. A rational explanation could be that anxiolytics themselves impair memory



© 2015 American Academy of Neurology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

**Figure 2** Adjusted survival curves of patients with aMCI and naMCI from the 2 different Cox models




AD = Alzheimer disease; aMCI = amnestic mild cognitive impairment; naMCI = nonamnestic mild cognitive impairment.

performance. Thus, use of anxiolytics could lead to amnestic presentation of MCI with no underlying neurodegenerative process. However, in another study, anxiety was associated with AD biomarkers (CSF β-amyloid 42 and total tau) in subjects with MCI.[34] In the current study, antipsychotics were prescribed more frequently to patients with naMCI compared with aMCI (2.3% vs 1.3%) and were an independent protective factor of progression for naMCI but not aMCI. Psychotic signs of AD are seen at a relatively advanced stage of the disease whereas nonamnestic forms of MCI evolve more frequently to other types of dementia with earlier psychotic symptoms (e.g., dementia with Lewy bodies or frontotemporal lobar degenerations).[35,36]

Our study has some potential limitations. First, the mean follow-up duration was short, and duration of observation is known to have a significant influence on the APR % py.[37] Second, we did not control for diagnosis modalities of patients with MCI included in this study and because of the clinical daily routine setting, we expected an increase of variability of the results. If the recognition of MCI as a clinical diagnosis is accepted,[11] little is known regarding the criteria used in daily practice to affirm the diagnosis and how and for what purpose the diagnosis is used by the doctors. This validity question is an issue that can limit the meaning of the presented results to a strict clinical point of view and would have to be investigated. Third, a patient with MCI who reverts to a "normal" state should be excluded from the at-risk population. Only a few reversions were registered by the BNA system, but it is probable that more arose without any information in the database because clinicians can be reluctant to diagnose "normal" once they have labeled someone as MCI. Moreover, the principle of freedom of choice in France allows the patient to consult any health provider including those not in the BNA system. Fourth, the BNA does not reflect practice in the primary care setting. In addition, because there is no registry in France collecting data on cases with AD or MCI in primary care settings, it is difficult to discuss the representativeness of the BNA. Fifth, the available variables were limited and information on specific predictors such as biomarkers was not available.[38]

The BNA database constitutes an opportunity to obtain complementary information beside specific studies and prospective cohorts.[39] By reproducing some of the main features associated with the MCI concept, this study strengthens the external validity of the MCI construct. Subtyping of amnestic and nonamnestic forms of MCI was feasible and yielded useful prognostic information.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Karim Tifratene: study concept, drafting/revising the manuscript, statistical analysis, analysis and interpretation of data. Philippe Robert: revising the manuscript. Asya Metelkina: statistical analysis of data, revising the manuscript. Christian Pradier: revising the manuscript. Jean François Dartigues: analysis and interpretation of data, revising the manuscript, study supervision.


## ACKNOWLEDGMENT

The authors thank the participating centers and professionals contributing to the BNA, Roland Chevrier (CHU de Nice) for technical assistance in data collection, and Cécile Balandier (Direction Générale de l'Offre de Soin) for general advice.

## STUDY FUNDING

The French Alzheimer Databank (Banque Nationale Alzheimer) is supported by the Direction Générale de la Santé, Ministère de la Santé.


## DISCLOSURE

K. Tifratene is a former employee of GlaxoSmithKline and served on a scientific advisory board for Lilly. P. Robert reports no disclosures relevant to the manuscript. A. Metelkina received funding from Laboratory I3S, UNS CNRS for the study of human depression and funding from INRIA Sophia Antipolis and CHU of Nice for the study of a brain–computer interface in patients with disability. C. Pradier served on a scientific advisory board for Gilead and received honoraria from MSD, ViiV Healthcare, and Pfizer. J. Dartigues received grants from Novartis and IPSEN and honoraria from Novartis, IPSEN, and Newron. Go to Neurology.org for full disclosures.


*Received December 13, 2014. Accepted in final form March 26, 2015.*


## REFERENCES


1. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7:280–292.





© 2015 American Academy of Neurology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

2. Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. Alzheimers Dement 2012;8:14–21.
3. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging. Neurology 2010;75:889–897.
4. Luck T, Luppa M, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. Dement Geriatr Cogn Disord 2010;29:164–175.
5. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia: meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. Acta Psychiatr Scand 2009;119:252–265.
6. Ward A, Tardiff S, Dye C, Arrighi HM. Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2013;3:320–332.
7. Ganguli M, Snitz BE, Saxton JA, et al. Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. Arch Neurol 2011;68:761–767.
8. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7:270–279.
9. Le Duff F, Develay AE, Quetel J, et al. The 2008–2012 French Alzheimer plan: description of the National Alzheimer Information System. J Alzheimers Dis 2012;29:891–902.
10. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med 2004;256:183–194.
11. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med 2004;256:240–246.
12. Roberts JS, Karlawish JH, Uhlmann WR, Petersen RC, Green RC. Mild cognitive impairment in clinical care: a survey of American Academy of Neurology members. Neurology 2010;75:425–431.
13. Steenland K, Karnes C, Seals R, Carnevale C, Hermida A, Levey A. Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease centers. J Alzheimers Dis 2012;31:265–275.
14. Gainotti G, Quaranta D, Vita MG, Marra C. Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2014;38:481–495.
15. Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. Neurology 2006;67:2176–2185.
16. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. Dement Geriatr Cogn Disord 2006;21:51–58.
17. Rasquin SM, Lodder J, Visser PJ, Lousberg R, Verhey FR. Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. Dement Geriatr Cogn Disord 2005;19:113–119.
18. Han JW, Kim TH, Lee SB, et al. Predictive validity and diagnostic stability of mild cognitive impairment subtypes. Alzheimers Dement 2012;8:553–559.
19. Tabert MH, Manly JJ, Liu X, et al. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. Arch Gen Psychiatry 2006;63:916–924.
20. Lee SB, Kim KW, Youn JC, et al. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes are influenced by the application of diagnostic criteria: results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). Dement Geriatr Cogn Disord 2009;28:23–29.
21. Gallassi R, Oppi F, Poda R, et al. Are subjective cognitive complaints a risk factor for dementia? Neurol Sci 2010;31:327–336.
22. Koepsell TD, Monsell SE. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. Neurology 2012;79:1591–1598.
23. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. Neuroepidemiology 2008;30:58–69.
24. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. Neurology 2002:59:1594–1599.
25. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. Clin Epidemiol 2014;6:37–48.
26. Chêne G, Beiser A, Au R, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. Alzheimers Dement 2015;11:310–320.
27. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. PLoS One 2012;7:e38268.
28. Hall CB, Derby C, LeValley A, Katz MJ, Verghese J, Lipton RB. Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. Neurology 2007;69:1657–1664.
29. Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, Ercolani S, Camarda R. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis 2009;18:11–30.
30. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. Arch Neurol 2004;61:1290–1293.
31. Palmer K, Di Iulio F, Varsi AE, et al. Neuropsychiatric predictors of progression from amnestic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. J Alzheimers Dis 2010;20:175–183.
32. Devier DJ, Pelton GH, Tabert MH, et al. The impact of anxiety on conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2009;24:1335–1342.
33. Palmer K, Berger AK, Monastero R, Winblad B, Bäckman L, Fratiglioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. Neurology 2007;68:1596–1602.
34. Ramakers IH, Verhey FR, Scheltens P, et al. Anxiety is related to Alzheimer cerebrospinal fluid markers in subjects with mild cognitive impairment. Psychol Med 2013;43:911–920.
35. Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, et al. Nonamnestic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. Neurology 2013;81:2032–2038.



© 2015 American Academy of Neurology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

36. Petersen RC. Clinical practice: mild cognitive impairment. N Engl J Med 2011;364:2227–2234.
37. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79: 1386–1391.
38. Vos SJ, van Rossum IA, Verhey F, et al. Prediction of Alzheimer disease in subjects with amnestic and nonamnestic MCI. Neurology 2013;80:1124–1132.
39. Roos LL Jr, Nicol JP, Cageorge SM. Using administrative data for longitudinal research: comparisons with primary data collection. J Chronic Dis 1987;40:41–49.



© 2015 American Academy of Neurology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

### 4.1.4. Discussion

Cette étude apporte selon nous plusieurs éléments forts de validité externe de la base de données. Premièrement elle reproduit les taux de progression connu de MCI vers la MA décrit dans la littérature dans des conditions autrement plus contrôlées : définition strict des diagnostics d'intérêt, suivi régulier des patients, investigations standardisées… Deuxièmement elle confirme le sur-risque de progression des patients MCI du sous-type amnésique par rapport aux patients non-amnésique. Enfin elle retrouve plusieurs facteurs de risque décrits dans la littérature (niveau de MMSE plus bas, sexe féminin, âge plus important).

La principale question des reviewers de la revue que nous avons eu à traiter était celle de la validité du diagnostic de MCI. Quels sont les critères appliqués en pratique clinique ? Sont-ils uniformément utilisés ? Sont-ils tous interprétés de la même façon ? Comme souligné tout au long de ce travail le problème de la validité diagnostic est central. Il eut fallu pour répondre à cette question disposer d'une étude de validation de ce diagnostic et nous proposerons plus loin de systématiser les études de validation des diagnostics de la BNA et soulignerons qu'un travail de standardisation des diagnostics est en cours en collaboration avec la fédération des CMRR. Pour répondre aux reviewers dans le temps imparti par la revue nous avons proposé une vignette diagnostique aux membres des CM/CMRR et médecins libéraux contribuant à la BNA lors des journées de neurologie comportementales qui se sont tenues à Paris les 12 et 13 février 2015. La vignette diagnostique était issue d'un article paru dans le JAMA (Journal of the American Medical Association) intitulé "The diagnosis and management of Mild Cognitive Impairment" qui présentait l'observation comme un cas typique de MCI [44]. Sur les 175 médecins présentent seule un a considéré le cas comme MCI, témoignant d'une certaine idée commune de ce qui n'est pas MCI. Cette réponse aux reviewers bien que très insatisfaisante n'a pas été plus challengée.

Il est probable que la revue ait considérée que la taille importante de l'échantillon (mentionné comme force par les reviewers à côté du caractère « vraie vie ») et les résultats de l'étude allait dans le sens d'une compréhension assez homogène du concept de MCI en France.

Enfin sur le plan des pratiques cette étude apportait une preuve de l'intérêt du concept de MCI car il était largement utilisé par les cliniciens et se montrait opérant en permettant de prédire un risque plus important de progression pour le patient.

# 5. Sensibilité aux changements dans l'environnement

## 5.1. Analyse longitudinales de l'utilisation des psychotropes chez les patients atteints de démence de type Alzheimer, de démences mixtes et de démences vasculaires

### 5.1.1. Introduction

De multiples initiatives ont été prises pour limiter la prescription de psychotropes aux patients atteints de MA. L'âge est un facteur de modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que de comorbidités exposant particulièrement aux effets indésirables des médicaments [45]. Les patients souffrant de démence sont particulièrement à risque d'effets secondaires graves des psychotropes et en particulier des antipsychotiques [46; 47]. Dans ses recommandations de bonnes pratiques dans la prise en charge des troubles du comportement perturbateurs, la HAS (Haute Autorité de Santé), invite globalement à limiter le plus possible l'utilisation des psychotropes dans la MA [48]. En particulier, les antidépresseurs ne doivent être prescrits qu'en cas de symptômes dépressifs avérés et en évitant ou limitant la co-prescription à visée sédative, anxiolytique ou hypnotique. Concernant les antipsychotiques la HAS précise que la prescription n'est envisageable « qu'en cas de trouble psychotique sévère et non contrôlable autrement, après échec des autres mesures non médicamenteuses ou en cas d'urgence ». Ces préconisations étaient reprises dans les recommandations HAS de 2011 sur la prise en charge de la MA et des démences apparentées [49].

Nous avons étudié selon les mêmes schémas d'études les prescriptions d'antidépresseurs et d'antipsychotiques sur 3 populations : malades atteints de la MA, démences vasculaires et démences mixtes entre 2010 et 2014. Le choix de s'intéresser aux antidépresseurs était guidé par la fréquence de prescription dans la BNA et dans les études à dispositions dans la population française âgée ou démente [50 ; 51], celui de travailler sur les neuroleptiques par la gravité des effets indésirables potentiels et les différentes alertes émises par les autorités sanitaires en Europe et dans le monde [52 ; 53]. Compte tenu du risque vasculaire des antipsychotiques il nous a semblé opportun d'inclure dans cette études les patients souffrant de démences vasculaire et mixte.

### 5.1.2. Méthodes

Nous avons conduit une étude transversale répétée chaque année entre 2010 et 2014. Nous avons défini la prévalence annuelle de prescription comme le rapport entre le nombre de patient avec au moins une prescription sur l'année et le nombre total de patient à risque la même année. Nous avons utilisé les tests de Khi2 et t de Student pour nos analyses univariées. Le test de tendance de Cochrane Armitage était utilisé pour déterminer s'il existait une progression linéaire de la prévalence annuelle de prescription.

Nous avons également réalisée une analyse multivariée en utilisant le modèle marginal de régression logistique afin de prendre en compte les observations corrélées entre elles afin d'expliquer la prescription par l'année en ajustant sur les facteurs suivants après contrôle de leur lien significatif au seuil de 0,05 en analyse univariée : âge, sexe, éducation type de centre mémoire, modalité d'adressage, mode de vie du patient (institutionnalisation ou vie à domicile), score de MMSE, prescriptions d'hypnotique, d'anxiolytique, antidépresseur pour l'étude neuroleptique et neuroleptique pour l'étude antidépresseur, inhibiteur d'acétylcholinestérase, antagoniste de la NMDA.

### 5.1.3. Evolution des prescriptions d'antipsychotiques entre 2009 et 2014 (Article soumis à European Journal of Epidemiology)

Title: Antipsychotic prescribing for Alzheimer's disease and related disorders in specialized settings from 2010 to 2014 in France: a repeated cross sectional study

Authors: Karim Tifratene Valeria Manera, Roxane Fabre, Susanne Thummler, Christian Pradier, Philippe Robert, Renaud David.

Abstract

Safety warnings from health authorities are currently intended to limit the use of antipsychotics (AP) in dementia-related conditions to treat neuropsychiatric symptoms, such as disturbing and/or delusional behaviors. The aim of this study is to investigate prevalence, correlates and trends of AP prescribing among people with dementia between 2010 and 2014 in the French population. AP prescribing and associated factors among individuals with AD, mixed dementia and vascular dementia in the French National Alzheimer Database between 2010 and 2014 were analyzed using multivariate generalized estimating equations models (n= 199,549). In 2014, 7.7% of demented people were prescribed an AP. Compared with 2010 there was a 16%-increase in AP use. Multivariate analysis showed a linear increase risk of prescription with an adjusted odds ratio of 1.23 [1.17-1.30] in 2014 compared to 2010. Factors associated with AP prescribing were male gender, more severe cognitive decline and living in long-term care facilities. Older age and higher education were protective towards AP prescribing. The type of dementia did not have any influence on AP prescribing. An increase in AP prescribing among individuals with dementia in French specialized settings over the last 5 years occurred despite safety warnings. This phenomenon suggests that alternative solutions for the management of behavioral and psychiatric symptoms in these populations are still urgently needed.

Introduction

Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), also known as neuropsychiatric symptoms, affect more than 90% of the individuals during the course of Alzheimer's disease (AD) [1], and are very common also in other neurodegenerative diseases.

The management of BPSD is challenging and specific pharmacological and non pharmacological approaches have been proposed [2].

Antipsychotic (AP) prescribing has frequently been recognized as a last resort solution in order to manage disturbing symptoms such as aggression and agitation, and psychotic symptoms such as delirium and hallucinations [3]. There is a general lack of evidence about their efficacy in elderly people with dementia and risks of serious adverse events, including short and long-term increased mortality rates [4;5]. Conventional AP drugs can cause extrapyramidal syndrome and tardive dyskinesia [6]. The use of atypical AP drugs can lead to acute and sub-acute side effects, in particular sedation, postural hypotension, and falls, especially at high doses. AP use is associated with greater severity of dementia and poorer medical status [7], more rapid decline in global cognitive level, as well as increased neuropsychiatric symptoms [8].

Despite this, AP prescribing remains very common to reduce BPSD. AP remain likely over-prescribed in long-term care facilities with limited alternative resources, and many elderly individuals receiving antipsychotics do often not fulfill prescription criteria approved by regulation authorities' guidelines [9]. High prevalence of AP use has been reported, in large cohorts, among elderly populations living in the community and in long-term care facilities, and concerns individuals diagnosed with and without dementia [10, 11].

The lack of evidence on AP efficacy in the management of BPSD and the numerous side effects translate at regulatory approval level in no AP drug approved for use in dementia in the US, and only Risperdone labeled in Europe, including France.

Excessive AP use in elderly populations with dementia has led several regulation authorities to publish safety warnings [6]. The impact of these warnings have been studied in different settings and showed most often a decrease, to various extents, of use of AP among elderly individuals with and without dementia. For instance, a study in Finland reported a decreased use of AP in nursing homes (between 2003 and 2011) from 42.6% to 27.8%, associated with an increase from 26.9% to 32.0% in assisted living facilities (between 2007 and 2011), with a similar trend regarding the mean number of psychotropic medications (AP, antidepressants, anxiolytics, and hypnotics) [12]. In the USA, regulatory warnings regarding the use of atypical AP in the management of dementia related-conditions showed minimal impact in non-institutionalized populations, with a compensatory shift in favor of benzodiazepines and anti-dementia medications [13]. However, another initiative in the USA allowed a 12%-decrease (21.3% to 18.7%) in AP use in nursing homes between 2012 and 2013

[14]. In France, AP use decreased in the elderly population between 2003 and 2011, especially in persons with dementia (from 14.2% to 10.2%)[15]. The timing of the decrease, however, did not coincide with safety warnings publication.

AP prescribing in individuals with dementia is still debated and recently the American Psychiatric Association issued guidelines focusing 'on the judicious use of antipsychotic medications when agitation or psychosis occurs in association with dementia' [16]. New evidence is showing that the increased risk of death after AP prescribing is present for individuals with and without dementia, with a more pronounced risk in control participants without dementia than in individuals with dementia [17]. Moreover, despite most of studies agree on the drawbacks of AP, a real benefit in the management of BPSD seems to exist for the more advanced symptomatic stages of dementia [18]. In this context, and taking into account that 1/ no major advancements in the treatment of BPSD in dementia occurred in the last decade, 2/ practitioners have, in general, a limited knowledge and/or access to alternative, non-pharmacological solutions in BPSD management [19], we hypothesized that the prevalence of use of AP prescribing in demented patients is not decreasing.

The aim of the present study was to evaluate the annual prevalence of AP prescribing in individuals with AD and related disorders in France between 2010 and 2014. We additionally explored socio-demographic and clinical factors associated with the use of AP.

## Material and Methods

### French National database for Alzheimer's disease Database (BNA)

The BNA is part of the French strategy to fight against dementia [20] and records information since end of 2009. The aim of this database is to provide information about the medical activity of the French memory centers in order to 1) adapt the healthcare provision, and 2) generate epidemiologic knowledge on the diseases and the medical practices. Information collected in the BNA consists of a limited set of data concerning demographic, diagnostic and clinical data selected by a national consensus group. The number of variables was restricted to facilitate and enhance care providers to participate in this national database. Data are collected from 427 French memory units: the 399 memory centres (local level), the 28 resource and research memory centres (regional level) and from 61 independent neurologists who expressed the willingness to participate.

Each time a patient consults a center, a record is generated and transferred to the database. Therefore, one patient can figure more than once in the BNA, depending on the number of medical acts he/she underwent.

Variables we used for this study are: gender, age, living conditions, education, type of center, referring modalities, location of the patient, Mini Mental Score Examination (MMSE) [21], date of consultation, diagnosis and treatments. The BNA differentiates 38 diagnostic groups, based on ICD-10 classification. The code related to AD is F00.1, to mixed dementia (MD) is F00.2 and F01.9 is used for vascular dementia (VD). For treatments, the BNA records the presence of a prescription at the time of the consultation for 6 groups of psychotropic drugs classified as follow: antidepressant, anxiolytic, hypnotic, antipsychotic, cholinesterase Inhibitors (ChEIs) and N-Methyl-D-aspartate receptor antagonist (NMDA antagonist). No data is available on drug generics or brand names, nor on dosage. More details on this database are described elsewhere [22].

Study design and subjects selection

A repeated cross-sectional study was conducted using data from the BNA from January 1$^{st}$ 2010 to December 31$^{th}$ 2014. Individuals who received one of the three diagnoses of interest (AD, MD and VD) at least once during the study timeframe were included in the analysis. Individuals receiving prescriptions of anti-AD agents without an associated AD diagnosis were not considered for the analysis.

A single patient could have different entries in different years of study, corresponding to different consultations. To describe the whole population included in the study, we selected the first diagnosis attributed to the patient within the study period. To describe the population according to the year of consultation we adopted the same rule, so, if an individual had two or more different diagnoses between 2010 and 2014, the first one was systematically considered. Similarly, if patients were assigned with different scores at the MMSE tests during the period of interest (single year or five years period), the first MMSE was systematically considered for the descriptive analysis. Given the importance of cognitive status only patients with at least one existing MMSE evaluation were considered in analysis.

Concerning treatments, a patient was considered as “under treatment” if at least one prescription appeared during the period of interest.

Ethics

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. According to the French law no consent was required since this study is based on an anonymous database. We checked STROBE statement in drafting the paper [23].

## Statistical analysis

Descriptive analyses were conducted using percentages. Age and MMSE scores (quantitative variables) were categorized according to the distribution observed. Annual prevalence of AP prescribing was calculated as the number of patients with at least one prescription of AP during the year divided by the number of patients with one of the 3 diagnoses of interest seen during the same year. Cochrane Armitage test for trend was used to assess a linear evolution of the annual prevalence rate of AP prescriptions between 2010 and 2014.

To analyze factors associated with AP prescribing, we performed regression analyses including baseline data (age, gender, education, type of centre, referring modality, location of the patient, diagnosis) and follow-up data (MMSE, neuroleptic, hypnotic, anxiolytic, NMDA antagonist, ChEIs, lifestyle). To account for the correlation between repeated measurements on the same individual (as a same patient can have several consultations over the period, and thus several data entries), we used logistic regression with generalized estimating equations (GEE) method.

All variables significantly associated to AP prescribing in univariate GEE models with a p-value threshold under 0.05 where included in multivariate GEE models. Backward stepwise elimination approach was used and only variables still significantly associated with the outcome variable with a p-value $<0.05$ were kept in the final model. In order to take into account an effect of the time on covariables we tested all second order interactions concerning the variable "year of consultation". Significant interactions were included in the final model. Adjusted odds ratios (adj. OR) are presented with a 95% confidence interval.

All tests were performed bilaterally. Statistical analyses were done with SAS Enterprise Guide software, version 5.1 (SAS Inc., Cary, NC).

## Results

Between 2010 and 2014, 223,073 individuals with a diagnosis of AD, MD or VD consulted one of the BNA centers. Among them, 199,549 individuals were considered for analysis as they had at least one global cognitive evaluation using the MMSE over the period

(mean of 1.7 consultations)(figure 1). The number of patients who consulted the BNA network increased from 40,781 patients in 2010 to 77,866 in 2014.

Demographic characteristics of the study population according to the diagnosis are presented in table 1. The population of individuals with dementia was mainly diagnosed as AD (65.4%), followed by MD (23.7%) and VD (10.9%). Most of individuals with dementia were female (66.7%), living in the community (83.9%), addressed by the GP (65.9%), and had a primary or lower education level (58.5%). Compared to AD and MD, VD patients appeared to be more often males, with a less advanced cognitive decline measured by MMSE and more frequently referred by a specialist.

Among all diagnostic subgroups, 17,754 individuals (8.9%) were prescribed at least one time an AP in the five years period. Annual prevalence of antipsychotic use significantly increased in a linear manner from 6.5 % to 7.7 % between 2010 and 2014 ($p<10^{-5}$) (table 2).

Considering individuals that received at least one AP prescribing, around 70% were prescribed AP with another psychotropic medication. The most frequent association prescribed was AP + antidepressant with a stable proportion over the period (around 21%). A quarter of the patients were prescribed AP with 2 other psychotropic drugs. Among individuals receiving at least one AP medication, one third received a NMDA antagonist and one half a ChEIs, with a progressive decrease from 2010 to 2013 followed by an increase as of 2014.

Table 3 shows the adjusted odds ratios (Adj OR) estimated by the final logistic multivariate GEE model for AP prescribing. The increase in AP prescribing between 2010 and 2014 was confirmed in multivariate analysis with an Adj OR of 1.2 [1.17 – 1.30] in 2014 compared to 2010. There was a systematic significant increase of the Adj OR the next year independently of the year of reference chosen in the model (results not showed). There was a gradual increased risk of AP prescribing with lower MMSE scores. Male gender and living in long-term care facilities were also associated with an increased risk of AP prescription. Additionally, the use of any other type of psychotropic drugs or anti-dementia agents (except for ChEIs) was an associated factor of AP prescribing. Younger age and high educational levels were protective against the risk of AP prescription. Compared with individuals treated in memory clinics, individuals in regional reference memory clinics and private practice neurologists were less likely to receive an AP drug.

An interaction between type of center and time was found to be significant ($p<0.001$) and was kept in the final multivariate model. It showed that AP prescribing levels increased more in regional than local centers over the time while the use of AP did not vary significantly between

2010 and 2014 for independent neurologists. The type of dementia (AD, VD, or MD) did not significantly influence AP prescribing.

## Discussion

In this large study based on the French National Alzheimer Database, the annual prevalence of AP prescribing among individuals living with dementia slightly increased from 6.5% in 2010 to 7.7% in 2014 despite safety warning issued in France (as well as in Europe and in the USA). This trend was confirmed in the multivariate analysis with a constant increased risk of prescription over time.

### Prevalence of AP use and associate factors

Our results regarding prevalence of AP use are consistent with previous studies among individuals with dementia [24;25], whereas other authors reported much higher rates of AP use [10;12;26-28]. The settings of the present analysis may explain some of the observed discrepancies. First, most of individuals were living in the community at a stage of the disease at which psychiatric symptoms do not yet imply a long-term institutionalization, which may explain lower AP prescribing [29]. Second, the study took place in specialized settings where specialists are often able to propose non-pharmacologic treatments for BPSD, and this could reduce the use of AP. This is illustrated by the fact that, in this study, an individual treated in regional center rather than local center has lower chance to receive an AP, probably because non-pharmacologic approaches are more developed in reference centers. Third, several authors also included the presence of delirium or psychotic conditions as inclusion criteria likely leading to AP use. We decided not to include individuals with ‘psychotic disorders’ as main diagnosis in our analysis whereas this ICD-10 diagnosis is also available in the BNA. Finally, the use of AP may vary across countries and different health systems as shown in De Mauleon’s study investigating AP prescribing among individuals with dementia recently admitted to long-term care facilities in eight European countries, with prevalence ranging from 12% in Sweden to 54% in Spain (with an average use of 37.4% and France at 26.5% being the second less prescribing country after Sweden) [30].

In the present study, several factors significantly associated with AP use have been identified. One of the main factors was cognitive decline as measured here with MMSE score and known to be associated with BPSD and with an increased risk of AP prescribing [7;24;31]. Younger age, male gender and institutionalization are also well-described features of the pattern of AP prescribing [7;24]. Higher education was associated with a lower probability of AP use with adj OR decreasing as educational level increased. This finding has already been reported in recent studies [32;33] and can have several explanatory hypotheses: 1/ a differential expression of symptoms in highly educated versus less educated individuals, 2/ the preference for non-pharmacologic treatments expressed by the family of highly educated patients [34], 3/ and finally the possibility of an adaptation of the physician's attitude to the educational level of the patient and its family.

Among patients with AP prescribing, about 70% were exposed to drugs' associations. Multiple psychotropic exposures in older populations with and without dementia have been widely described [35; 36] and raise the question of the appropriateness of these associations.

The etiology of dementia did not appear to be predictive of AP use. Furthermore, we did not find any decreased risk of AP prescribing for VD, as described elsewhere [7] and probably due to the cardiovascular side effects of AP.

Evolution of AP use between 2010 and 2014

Despite the safety warnings for AP published by several regulation authorities including France in 2008 [15], we did not observe any significant decrease nor stagnation in AP use in France between 2010 and 2014 among individuals diagnosed with AD, MD and VD. On the contrary, AP prescribing significantly increased of 15.6%.

The different safety warnings issued by health authorities and medical associations worldwide in the last 15 years had different effects according to the context and the period studied. Some studies reported a decrease in AP prescribing [15, 37] while other studies showed an increase or stagnation in AP use [11, 38].

Given that our results were adjusted on several confounding factors including the type of dementia, global cognitive level, age, gender, education, psychotropic drugs prescribing and social context of the patient, some explanations relative to the scientific and regulatory environment of prescribing could be advanced. First, no major advance in the treatment of BPSD or dementia that could change the management of the patients occurred since the

warnings were issued. Moreover, in France the conditions of the reimbursement of anti-AD symptomatic agents (ChEIs and NMDA antagonists) were restricted in 2011. Anti-AD agents could contribute to the management of BPSD, and their decreased use could have promoted the use of AP. Second, the way health care providers received the warning could explain their lack of long-term efficacy. For instance, a study described that professional recommendations on drugs have less impact on specialists compared to non-specialists [39]. This kind of hypothesis should be considered as this study took place in a specialized setting. Third, as mentioned earlier, AP have a proven efficacy to control psychotic symptoms and seem to be useful for the more symptomatic subset of people with dementia, and withdrawal of AP not recommended in these cases [18].

Limitations of the study

Despite the size of the population and the five years of follow-up, several limitations should be noted.

First, the study period did not include a time before and after the date of the safety warning issued by the French Drug Agency (December 2008), so we cannot strictly assess the effect of the warning on AP prescribing. However, the trend we described is on the opposite of what was expected only 2 years after the warnings. Second, the diagnoses in the BNA are entered by the physicians and reflect the real life, so it is possible that the different diagnostics are not based on the same criteria and this could introduce variability among diagnostic groups. Third, individuals included in the BNA are not fully representative of the total French population with AD and associated disorders; indeed, the BNA includes the great majority of people with AD and associated disorders that is referred to specialized centers (French memory units), but one part of the population with dementia is under GPs supervision only (GPs do not have currently access to the BNA), and another part of the population is referred to specialists (geriatricians, neurologists, psychiatrists) from private practice that are not using the BNA database. Fourth, available information on AP medications in the BNA does not provide a highly complete set of information: for instance the type of prescribed AP (i.e. first versus second generation), the drug name, the daily dose, the average treatment duration - which were all likely to change over time – were not available. Similarly, clinical reasons and context of treatment leading to AP prescriptions were not available in the BNA. So we were not able to evaluate the appropriateness of the use of AP. Finally, we had no data on the effectiveness or tolerance of

AP prescribing. We could then not assess if the drug safety warnings had an impact in terms of drug related risk minimization, which could be considered as the final objective of the safety warnings rather than modifications of the prevalence of prescribing[40].

Future studies employing different databases or cohorts would be important to verify whether the observed trend of increased AP prescribing between 2010 and 2014 does extend to non-French populations with dementia, and whether similar results can be obtained with a patient population not referred to specialized memory centers. If the efficacy of safety warnings issued by health authorities in reducing AP use is controversial, some targeted educational intervention aimed at health care professionals and at a local level have shown a relative efficacy if provided regularly [14, 25].

References

1. Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, Brodaty H, Grossberg GT, Robert P, et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. Nat Rev Neuro 2009;5(5):245-55.

2. Alzheimer's Society. Optimising treatment and care for behavioural and psychological symptoms of dementia: A best practice guide. Alzheimer's Society, London, 2011. Available at http://www.1000livesplus.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1011/Optimising treatment and care for behavioural and psychological symptoms of dementia A best practice guide. Full colour version.pdf. Accessed 08 Mar 2016.

3. Bonner AF, Field TS, Lemay CA, Mazor KM, Andersen DA, Compher CJ, et al. Rationales that providers and family members cited for the use of antipsychotic medications in nursing home residents with dementia. J Am Geriatr Soc 2015;63(2):302-8.

4. Langballe EM, Engdahl B, Nordeng H, Ballard C, Aarsland D, Selbaek G. Short- and long-term mortality risk associated with the use of antipsychotics among 26,940 dementia outpatients: a population-based study. Am J Geriatr Psychiatry 2014;22(4):321-31.

5. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. JAMA Psychiatry 2015;72(5):438-45.

6. Foebel A, Ballokova A, Wellens NI, Fialova D, Milisen K, Liperoti R, et al. A retrospective, longitudinal study of factors associated with new antipsychotic medication use among recently admitted long-term care residents. BMC Geriatr 2015;15:128.

7. Rhee Y, Csernansky JG, Emanuel LL, Chang CG, Shega JW. Psychotropic medication burden and factors associated with antipsychotic use: an analysis of a population-based sample of community-dwelling older persons with dementia. J Am Geriatr Soc 2011;59(11):2100-7.

8. Rosenberg PB, Mielke MM, Han D, Leoutsakos JS, Lyketsos CG, Rabins PV, et al. The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2012;27(12):1248-57.

9. Lucas JA, Chakravarty S, Bowblis JR, Gerhard T, Kalay E, Paek EK, et al. Antipsychotic medication use in nursing homes: a proposed measure of quality. Int J Geriatr Psychiatry 2014;29(10):1049-61.

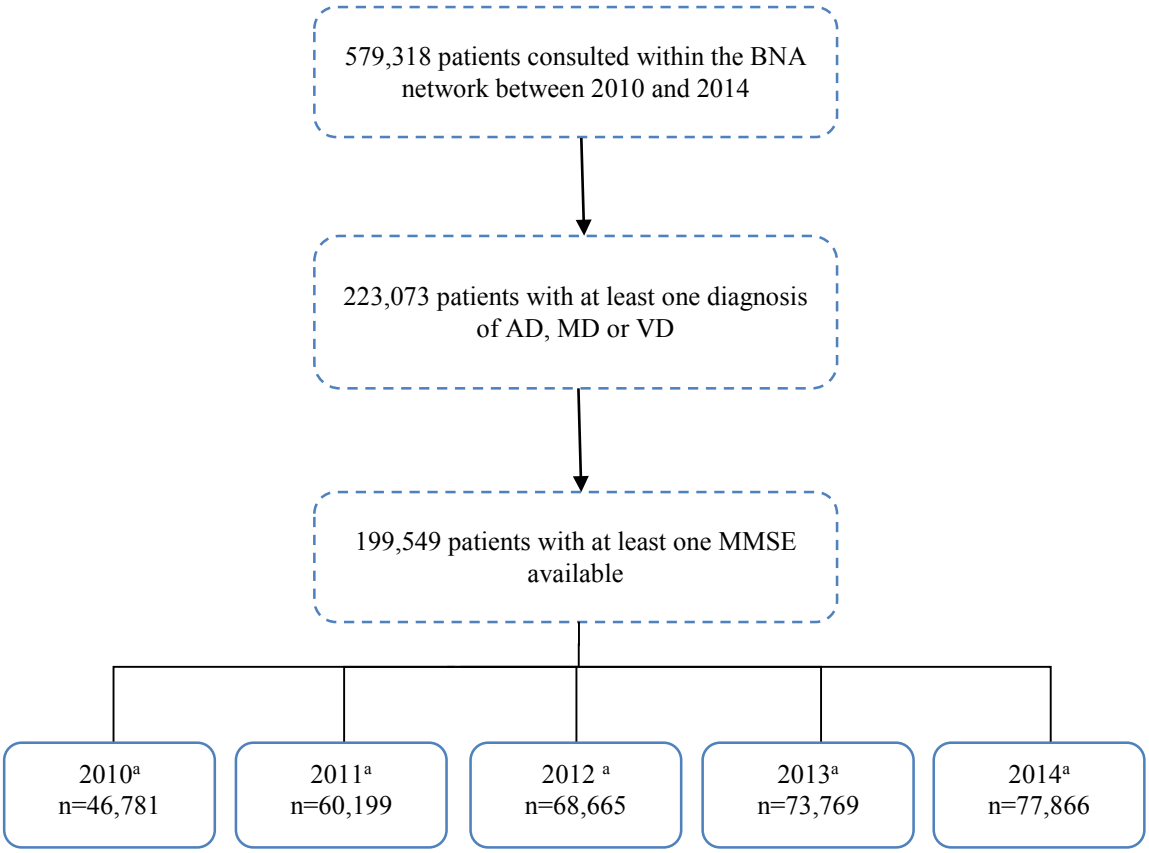
10. Alessi-Severini S, Dahl M, Schultz J, Metge C, Raymond C. Prescribing of psychotropic medications to the elderly population of a Canadian province: a retrospective study using administrative databases. PeerJ. 2013;1:e168.

11. Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, Tolppanen AM, Tiihonen J, Hartikainen S. High prevalence of psychotropic drug use among persons with and without Alzheimer's disease in Finnish nationwide cohort. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24(11):1729-37.
12. Pitkala KH, Juola AL, Hosia H, Teramura-Gronblad M, Soini H, Savikko N, et al. Eight-Year Trends in the Use of Opioids, Other Analgesics, and Psychotropic Medications Among Institutionalized Older People in Finland. J Am Med Dir Assoc 2015 Nov 1;16(11):973-8.
13. Singh RR, Nayak R. Impact of FDA Black Box Warning on Psychotropic Drug Use in Noninstitutionalized Elderly Patients Diagnosed With Dementia: A Retrospective Study. J Pharm Pract. 2015 Apr 27.[Epub ahead of print].
14. Mort JR, Sailor R, Hintz L. Partnership to decrease antipsychotic medication use in nursing homes: impact at the state level. S D Med 2014;67(2):67-9.
15. Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national safety warnings. Eur Neuropsychopharmacol 2014;24(1):95-104.
16. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. Am J Psychiatry 2016;173(5):543-6.
17. Jennum P, Baandrup L, Ibsen R, Kjellberg J. Increased all-cause mortality with use of psychotropic medication in dementia patients and controls: A population-based register study. Eur Neuropsychopharmacol 2015;25(11):1906-13.
18. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(3):CD007726.
19. Azermai M, Petrovic M, Elseviers MM, Bourgeois J, Van Bortel LM, Vander Stichele RH. Systematic appraisal of dementia guidelines for the management of behavioural and psychological symptoms. Ageing Res Rev 2012;11(1):78-86.
20. Spinney L. Alzheimer's disease funding and the French health system. Lancet Neurol 2008;7(1):26-7.
21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental test". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12:189-98.
22. Le Duff F, Develay AE, Quetel J, Lafay P, Schuck S, Pradier C, et al. The 2008-2012 French Alzheimer plan: description of the national Alzheimer information system. J Alzheimers Dis 2012;29(4):891-902.

23. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. Epidemiology. 2007;18(6):805-35.
24. Barnes TR, Banerjee S, Collins N, Treloar A, McIntyre SM, Paton C. Antipsychotics in dementia: prevalence and quality of antipsychotic drug prescribing in UK mental health services. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 2012;201(3):221-6.
25. Vida S, Monette J, Wilchesky M, Monette M, Friedman R, Nguyen A, et al. A long-term care center interdisciplinary education program for antipsychotic use in dementia: program update five years later. International psychogeriatrics. Int Psychogeriatr 2012;24(4):599-605.
26. Rattinger GB, Burcu M, Dutcher SK, Chhabra PT, Rosenberg PB, Simoni-Wastila L, et al. Pharmacotherapeutic management of dementia across settings of care. J Am Geriatr Soc. 2013;61(5):723-33.
27. Huber M, Kolzsch M, Rapp MA, Wulff I, Kalinowski S, Bolbrinker J, et al. Antipsychotic drugs predominate in pharmacotherapy of nursing home residents with dementia. Pharmacopsychiatry. 2012;45(5):182-8.
28. Lopez OL, Becker JT, Chang YF, Sweet RA, Aizenstein H, Snitz B, et al. The long-term effects of conventional and atypical antipsychotics in patients with probable Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 2013;170(9):1051-8.
29. Afram B, Stephan A, Verbeek H, Bleijlevens MH, Suhonen R, Sutcliffe C, et al. Reasons for institutionalization of people with dementia: informal caregiver reports from 8 European countries. J Am Med Dir Assoc 2014;15(2):108-16.
30. de Mauleon A, Sourdet S, Renom-Guiteras A, Gillette-Guyonnet S, Leino-Kilpi H, Karlsson S, et al. Associated factors with antipsychotic use in long-term institutional care in eight European countries: Results from the RightTimePlaceCare study. J Am Med Dir Assoc 2014;15(11):812-8.
31. Tartaglia MC, Hu B, Mehta K, Neuhaus J, Yaffe K, Miller BL, et al. Demographic and neuropsychiatric factors associated with off-label medication use in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease Alzheimer Dis Assoc Disord 2014;28(2):182-9.
32. Wastesson JW, Ringback Weitoft G, Johnell K. Educational disparities in antipsychotic drug use among older people with and without dementia in Sweden. Acta Psychiatr Scand 2015;132(1):20-8.
33. Puyat JH, Law MR, Wong ST, Sutherland JM, Morgan SG. The essential and potentially inappropriate use of antipsychotics across income groups: an analysis of linked administrative data. Can J Psychiatry 2012;57(8):488-95.

34. Bell JS, Ilomaki J, O'Connor DW. Why are more highly educated people with dementia less likely to be prescribed antipsychotics? Acta Psychiatr Scand 2015;132(1):1-3.
35. Gulla C, Selbaek G, Flo E, Kjome R, Kirkevold O, Husebo BS. Multi-psychotropic drug prescription and the association to neuropsychiatric symptoms in three Norwegian nursing home cohorts between 2004 and 2011. BMC Geriatr 2016;16(1):115.
36. Kim H, Whall AL. Factors associated with psychotropic drug usage among nursing home residents with dementia. Nurs Res 2006;55(4):252-8.
37. Franchi C, Tettamanti M, Marengoni A, Bonometti F, Pasina L, Cortesi L, et al. Changes in trend of antipsychotics prescription in patients treated with cholinesterase inhibitors after warnings from Italian Medicines Agency. Results from the EPIFARM-Elderly Project. Eur Neuropsychopharmacol 2012;22(8):569-77.
38. Sultana J, Fontana A, Giorgianni F, Pasqua A, Cricelli C, Spina E, et al. The Effect of Safety Warnings on Antipsychotic Drug Prescribing in Elderly Persons with Dementia in the United Kingdom and Italy: A Population-Based Study. CNS drugs 2016 [Epub ahead of print]
39. Reber KC, Piening S, Wieringa JE, Straus SM, Raine JM, de Graeff PA, et al. When direct health-care professional communications have an impact on inappropriate and unsafe use of medicines. Clin Pharmacol Ther 2013;93(4):360-5.
40. Sultana J, Trifiro G. Drug Safety Warnings: A message in a bottle. Journal of Drug Design and Research. 2014;1(1):1004

Figure 1: Selection of the participants included in the study




[a] A same individual could have more than one consultation each year.

Table 1: Descriptive characteristics by type of dementia.

| | All (n=199,549) | | Alzheimer Disease (n=130,442) | | Mixte Dementia (n=47,320) | | Vascular dementia (n=21,787) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** |
| **Age at first consultation with the diagnosis** | | | | | | | | |
| ≤ 75 years | 29,250 | (14.7) | 20,818 | (16.0) | 4,717 | (10.0) | 3,715 | (17.1) |
| 76-80 | 39,887 | (20.0) | 26,459 | (20.3) | 9,001 | (19.0) | 4,427 | (20.3) |
| 81-85 | 61,481 | (30.8) | 39,853 | (30.6) | 15,279 | (32.3) | 6,349 | (29.1) |
| > 85 | 68,931 | (34.5) | 43,312 | (33.2) | 18,323 | (38.7) | 7,296 | (33.5) |
| **Gender** | | | | | | | | |
| Female | 133,102 | (66.7) | 91,538 | (70.2) | 29,493 | (62.3) | 12,071 | (55.4) |
| Male | 66,447 | (33.3) | 38,904 | (29.8) | 17,827 | (37.7) | 9,716 | (44.6) |
| **Education (years)** | | | | | | | | |
| 0 | 15,955 | (8.0) | 10,351 | (7.9) | 3,750 | (7.9) | 1,854 | (8.5) |
| 1 to 5 | 100,745 | (50.5) | 64,068 | (49.1) | 25,527 | (54.0) | 11,150 | (51.2) |
| 6 to 12 | 48,163 | (24.1) | 31,965 | (24.5) | 10,809 | (22.8) | 5,389 | (24.7) |
| ≥ 13 | 14,358 | (7.2) | 9,955 | (7.6) | 2,932 | (6.2) | 1,471 | (6.8) |
| Unknown | 20,328 | (10.2) | 14,103 | (10.8) | 4,302 | (9.1) | 1,923 | (8.8) |
| **Type of centre** | | | | | | | | |
| Memory clinic | 150,404 | (75.4) | 96,381 | (73.9) | 37,242 | (78.7) | 16,781 | (77.0) |
| Regional specialized memory clinic | 43,951 | (22.0) | 30,138 | (23.1) | 9,136 | (19.3) | 4,677 | (21.5) |
| Private practice neurologist | 5,194 | (2.6) | 3,923 | (3.0) | 942 | (2.0) | 329 | (1.5) |
| **Initially refered by** | | | | | | | | |
| GP | 131,589 | (65.9) | 89,445 | (68.6) | 30,141 | (63.7) | 12,003 | (55.1) |
| Neurologist | 9,564 | (4.8) | 6,637 | (5.1) | 1,702 | (3.6) | 1,225 | (5.6) |
| Other specialist | 22,240 | (11.2) | 13,016 | (10.0) | 5,996 | (12.7) | 3,228 | (14.8) |
| Direct | 8,499 | (4.3) | 6,077 | (4.7) | 1,733 | (3.7) | 689 | (3.2) |
| Others | 27,657 | (13.9) | 15,267 | (11.7) | 7,748 | (16.4) | 4,642 | (21.3) |
| **Lifestyle at baseline** | | | | | | | | |
| Community-living | 167,324 | (83.9) | 111,034 | (85.1) | 38,602 | (81.6) | 17,688 | (81.2) |
| Long-term care facility | 32,225 | (16.2) | 19,408 | (14.9) | 8,718 | (18.4) | 4,099 | (18.8) |
| **Location of the patient at baseline** | | | | | | | | |
| Within 50 Kilometers from the memory clinic | 184,381 | (92.4) | 119,769 | (91.8) | 44,323 | (93.7) | 20,289 | (93.1) |
| > 50 Kilometers from the memory clinic | 15,168 | (7.6) | 10,673 | (8.2) | 2,997 | (6.3) | 1,498 | (6.9) |
| **MMSE at first record** | | | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0-10 | 26,451 | (13.3) | 19,074 | (14.6) | 5,585 | (11.8) | 1,792 | (8.2) |
| 11-20 | 102,300 | (51.3) | 66,727 | (51.2) | 25,916 | (55.8) | 9,657 | (44.3) |
| 21-30 | 70,798 | (35.5) | 44,641 | (34.2) | 15,819 | (33.4) | 10,338 | (47.5) |
| **At least one antipsychotic prescribing between 2010 and 2014** | | | | | | | | |
| No | 181,795 | (91.1) | 118,685 | (91.0) | 43,089 | (91.1) | 20,021 | (91.9) |
| Yes | 17,754 | (8.9) | 11,757 | (9.0) | 4,231 | (8.9) | 1,766 | (8.1) |

Table 2. Prevalence of association of antipsychotic with psychotropic medications across years from2010 to 2014.

| | | | **2010** | **2011** | **2012** | **2013** | **2014** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **At least one antipsychotic prescribing** | | | | | | | |
| | No | n | 43,742 | 55,898 | 63,758 | 68,369 | 71,853 |
| | | % | 93.5 | 92.9 | 92.9 | 92.7 | 92.3 |
| | Yes | n | 3,039 | 4,301 | 4,907 | 5,400 | 6,013 |
| | | % | 6.5 | 7.1 | 7.2 | 7.3 | 7.7 |
| | **total** | | 46,781 | 60,199 | 68,665 | 73,769 | 77,866 |
| **psychotropic associations among patients receiving at least one antipsychotic prescribing** | | | | | | | |
| Antipsychotic only | | n | 1,002 | 1,248 | 1,471 | 1,676 | 1,722 |
| | | % | 33.0 | 29.0 | 30.0 | 31.0 | 28.6 |
| Antipsychotic + hypnotic | | n | 153 | 174 | 217 | 215 | 205 |
| | | % | 5.0 | 4.1 | 4.4 | 4.0 | 3.4 |
| Antipsychotic + hypnotic + antidepressant | | n | 134 | 208 | 192 | 215 | 228 |
| | | % | 4.4 | 4.8 | 3.9 | 4.0 | 3.8 |
| Antipsychotic + antidepressant | | n | 639 | 976 | 1,070 | 1,142 | 1,285 |
| | | % | 21.0 | 22.7 | 21.8 | 21.2 | 21.4 |
| Antipsychotic + anxiolytic | | n | 377 | 531 | 619 | 680 | 739 |
| | | % | 12.4 | 12.4 | 12.6 | 12.6 | 12.3 |
| Antipsychotic + anxiolytic + hypnotic | | n | 106 | 125 | 148 | 172 | 202 |
| | | % | 3.5 | 2.9 | 3.0 | 3.2 | 3.4 |
| Antipsychotic + anxiolytic + antidepressant | | n | 463 | 767 | 895 | 982 | 1,222 |
| | | % | 15.2 | 17.8 | 18.2 | 18.2 | 20.3 |
| Antipsychotic + anxiolytic + hypnotic + antidepressant | | n | 165 | 272 | 295 | 318 | 410 |
| | | % | 5.4 | 6.3 | 6.0 | 5.9 | 6.8 |
| Anti-dementia agents among patients receiving at least one antipsychotic prescribing | | | | | | | |
| Antipsychotic + NMDA antagonist | No | n | 1,756 | 2,865 | 3,556 | 3,981 | 3,933 |
| | | % | 57.8 | 66.6 | 72.5 | 73.7 | 65.4 |
| | Yes | n | 1,283 | 1,436 | 1,351 | 1,419 | 2,080 |
| | | % | 42.2 | 33.4 | 27.5 | 26.3 | 34.6 |
| | | | | | | | |
| Antipsychotic + ChEI[a] | No | n | 1,433 | 1,981 | 2,588 | 3,323 | 3,443 |
| | | % | 47.2 | 46.1 | 52.7 | 61.5 | 57.3 |
| | Yes | n | 1,606 | 2,320 | 2,319 | 2,077 | 2,570 |
| | | % | 52.9 | 53.9 | 47.3 | 38.5 | 42.7 |
| | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Antipsychotic + ChEI + NMDA[b] antagonist | No | n | 2,473 | 3,616 | 4,345 | 4,946 | 5,227 |
| | | % | 81.4 | 84.1 | 88.6 | 91.6 | 86.9 |
| | Yes | n | 566 | 685 | 562 | 454 | 786 |
| | | % | 18.6 | 15.9 | 11.4 | 8.4 | 13.1 |
| | **total** | | 3,039 | 4,301 | 4,907 | 5,400 | 6,013 |

[a] ChEI: Cholinesterase inhibitors

[b] NMDA: N-Methyl-D-aspartate receptor

Table 3. Determinants of antipsychotic prescribing using multivariate logistic GEE estimation (N=199,549)

| | **Adjusted Odds ratio** | **[95% confidence interval]** | **p-value** |
|---|---|---|---|
| **Years** | | | |
| 2010 | 1 | | |
| 2011 | 1.10 | [1.05 ; 1.15] | <.001 |
| 2012 | 1.12 | [1.06 ; 1.17] | <.001 |
| 2013 | 1.16 | [1.10 ; 1.21] | <.001 |
| 2014 | 1.23 | [1.17 ; 1.30] | <.001 |
| **MMSE** | | | |
| 0-10 | 2.63 | [2.51 ; 2.75] | <.001 |
| 11-20 | 1.56 | [1.51 ; 1.62] | <.001 |
| 21-30 | 1 | | |
| **Age at first consultation with the diagnosis** | | | |
| ≤ 75 years | 1 | | |
| 76-80 | 0.91 | [0.86 ; 0.96] | 0.001 |
| 81-85 | 0.85 | [0.81 ; 0.90] | <.001 |
| > 85 | 0.80 | [0.76 ; 0.84] | <.001 |
| **Gender** | | | |
| Female | 1 | | |
| Male | 1.34 | [1.30 ; 1.39] | <.001 |
| **Education –(years)** | | | |
| 0 | 1 | | |
| 1 to 5 | 0.87 | [0.82 ; 0.92] | <.001 |
| 6 to 12 | 0.84 | [0.78 ; 0.89] | <.001 |
| ≥ 13 | 0.77 | [0.70 ; 0.84] | <.001 |
| Unknown | 0.96 | [0.89 ; 1.03] | 0.224 |
| **Type of centre** | | | |
| Memory clinic | 1 | | |
| Regional reference memory centre | 0.83 | [0.77 ; 0.91] | <.001 |
| Private practice neurologist | 0.60 | [0.42 ; 0.86] | 0.006 |
| **Antidepressant** | | | |
| No | 1 | | |
| Yes | 1.77 | [1.71 ; 1.84] | <.001 |
| **Hypnotic** | | | |
| No | 1 | | |
| Yes | 1.91 | [1.82 ; 2.01] | <.001 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Anxiolytic** | | | |
| No | 1 | | |
| Yes | 2.42 | [2.33 ; 2.51] | <.001 |
| **NMDA[a] antagonist** | | | |
| No | 1 | | |
| Yes | 1.32 | [1.28 ; 1.36] | <.001 |
| **Lifestyle** | | | |
| Community-living | 1 | | |
| Long-term care facility | 2.01 | [1.94 ; 2.09] | <.001 |
| **Patient's location** | | | |
| Within 50 Km from memory consultation | 1 | | |
| >50 Km from memory consultation | 0.93 | [0.87 ; 1.00] | 0.036 |
| **Years x Type of centre [a]** | | | <.001 |

[a]NMDA: N-Methyl-D-aspartate receptor

[b] significant interaction entered in the model

### 5.1.4. Evolution de la prescription des antidépresseurs entre 2009 et 2014 (Article publié dans Journal of Alzheimer's Disease)

Evolution of antidepressant prescribing in Alzheimer's disease and related disorders between 2010 and 2014: results from the French National database on Alzheimer's disease (BNA)

---

Renaud David[1,2], Valeria Manera[1], Roxane Fabre[1,3], Christian Pradier[3], Philippe Robert[1,2], Karim Tifratene[1,3]

1. EA Cobtek, University of Nice Sophia-Antipolis, Nice, France
2. Research Memory Centre, Nice University Hospital, France
3. Department of Public Health, L'Archet Hospital, Nice University Hospital, France

**Keywords**: psychotropic medication, antidepressant, Alzheimer's disease, dementia

**Abstract**

Background

Safety warnings from health authorities are currently intended to limit the use of psychotropic agents in dementia-related conditions. Evidence concerning the use of antidepressants in dementia is however scarce and contradictory.

Objective

To evaluate antidepressant use among individuals with Alzheimer's disease (AD) and related disorders in the French population between 2010 and 2014.

Method

Antidepressant prescriptions in individuals with AD, mixed dementia (MD) and vascular dementia (VD) in the French National Alzheimer Database between 2010 and 2014 were analyzed (N= 199,544).

Results

Multivariate analysis showed an annual significant increase ($p<.001$) of antidepressant prescribing rate from 26% (2010) to 31% (2014), and identified female gender, younger age, higher education, living in long-term facilities, more severe cognitive decline and presence of vascular signs (VD and MD) as associated factors for antidepressant prescribing.

Conclusion

The annual increase of antidepressant prescribing among individuals with AD, MD and VD in French specialized settings may be partially related to the lack of current valuable medications for dementia-related behavioural symptoms.

## Introduction

Antidepressant prescribing in the elderly population is mostly related to the management of depressive symptoms and of major depressive disorders, as well as to the management of several dementia-related behavioral disturbances such as anxiety, irritability and disinhibition. However, current evidence for antidepressant use in the management of depression in people living with dementia tends to be inconclusive [1]. In dementia, antidepressant use is more frequent among depressed versus non-depressed individuals, but only around sixty percent of depressed individuals with dementia is treated with antidepressant medications [2]. Additionally, rates of antidepressant use do not significantly differ between depressed individuals with and without associated dementia in long-term care facilities [3].

In large cohorts investigating the use of psychotropic medications, antidepressant use in dementia remains important. The percentage of individuals diagnosed with Alzheimer's disease (AD) or receiving at least one prescription of anti-AD symptomatic agents who received antidepressant medications ranged from 46-47% in the south of France (2010) [4] and in the

USA (2008) [5], to 53%in Finland (2005-2011)[6]. Lower percentages were found in the UK, where antidepressant average use in individuals with dementia and first-time users of anti-AD symptomatic agents between 1995 and 2011 increased from 10.7% to 26.3% [7].

Rates of antidepressant use among elderly individuals with dementia living in long-term care facilities could be even higher, up to 98% [5, 8], with several geographical discrepancies (around 30% in Switzerland [9] and 65.6% in the USA [5]) .

Psychotropic medication use is usually associated with greater severity of dementia and poorer medical status. It has also been longitudinally associated with more rapid cognitive decline. Antidepressants and selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) (as well as benzodiazepines and typical antipsychotics) have been associated with a more rapid increase in dementia severity, and SSRIs (as well as conventional and atypical antipsychotics) with a more rapid increase in neuropsychiatric symptoms [10].

Use of antidepressants could also vary according to the type of dementia. It has been previously shown that among elderly individuals with neuropathologically verified-dementia, a history of depression prior to dementia onset was more common and more therapy-resistant in vascular dementia (VD) than in AD [11]. A recent meta-analysis confirmed that late-life depression is associated with increased likelihood of dementia, but was unable to find a relationship with a specific type of dementia (AD or VD) [12].

The evolution of antidepressant use in the aging populations (with or without dementia) across years is not clear when considering the existing literature. Furthermore, despite the fact that two recent studies reported a lack of efficacy of several common antidepressants for the management of depression in AD [1, 13], to the best of our knowledge, no recent recommendations for the use of antidepressant in AD and related disorders have been proposed. On the contrary, safety warnings have been issued for other psychotropic medications, such as

antipsychotics, leading to specific recommendations for their prescribing, with governmental incentives to decrease their use. As, antidepressants efficacy for the management of behavioural and psychological symptoms of dementia has been shown to be similar to antipsychotics [14], it is possible that the reduction of antipsychotics prescribing could have promoted antidepressant use as alternative pharmacologic treatment.

The aim of the present study was to investigate the evolution of antidepressant use among individuals diagnosed with Alzheimer's disease, mixed dementia and vascular dementia in specialized settings between 2010 and 2014, using inputs from the French National database on Alzheimer's disease (BNA), in regard to the decrease of antipsychotics. The secondary aims were to investigate demographic and clinical factors associated with the use of antidepressants in dementia, and to compare the use of antidepressants between dementia with (VD and MD) or without (AD) associated vascular signs.

## 1 Materials and methods

### 1.1 French Alzheimer National database

The BNA is part of the French strategy to fight against dementia [15, 16]. The aim of this database is to provide information about the medical activity of the French memory centers in order to 1) adapt the healthcare provision, and 2) generate epidemiologic knowledge on the diseases and the medical practices. Information collected in the BNA consists of a limited set of data concerning demographic, diagnostic and clinical data selected by a national consensus group. The number of variables was restricted to facilitate and enhance care providers to participate in this national database. Participants are all the 456 French memory units (memory centres (n=399) and resource and research memory centres (regional level) (n=57)) and independent neurologists (n=61) who expressed the willingness to participate.

In the BNA, each time a patient consults a center, a record is generated and transferred to the database. Therefore, one patient can figure more than once in the BNA, depending on the number of medical acts he/she underwent.

Information we used for this study are: gender, age, living conditions, education, type of center, referring modalities, location of the patient, Mini Mental Score Examination (MMSE) [17], date of consultation, diagnosis, and treatments. The BNA differentiates 38 diagnostic groups, based on ICD-10 classification. The code related to AD is F00.1, to MD is F00.2 and F01.9 is used for VD. For treatments, the BNA records the presence of a prescription for 6 groups of psychotropic drugs classified as follow: antidepressant, anxiolytic, hypnotic, antipsychotic, cholinesterase inhibitors (ChEIs) and N-Methyl-D-aspartate receptor antagonist (NMDA). No data is available on drug generics or brand names, nor on dosage.

Please refer to [18] for a more detailed description of the BNA.

### 1.2 Subjects selection

We performed an extraction from the database with data from January 1st 2010 to December 31th 2014. Individuals who received one of the three diagnoses of interest (AD, MD and VD) at least once during the study timeframe were included in the analysis.

Individuals receiving prescriptions of anti-AD agents without an associated AD diagnosis were not considered for the analysis.

A single patient could have different entries in different years of study, corresponding to different consultations. To describe the whole population included in the study, we selected the first diagnosis attributed to the patient within the study period. To describe the population according to the year of consultation we adopted the same rule, so, if an individual had two or more different diagnoses between 2010 and 2014, the first one was systematically considered. Similarly, if patients were assigned with different scores at the MMSE tests during the study

period, the first MMSE done in the period for the analysis was systematically considered for the descriptive analysis. For the multivariate analyses, all MMSE scores were considered.

Concerning treatments, a patient was considered as "under treatment" if at least one prescription appeared each year during the study period.

### 1.3 Statistical analysis

The proposed design is a repeated cross sectional study.

Descriptive analyses were conducted using percentages for categorical variables, and mean and standard deviation for quantitative ones. If needed, quantitative variables were categorized.

To analyze factors associated with antidepressant prescribing, we performed regression analyses including baseline data (age, gender, education, type of centre, sent by, location of the patient, diagnosis) and follow-up data (MMSE, neuroleptic, hypnotic, anxiolytic, NMDA antagonists, ChEIs, lifestyle). To take into account possible repeated measures (as a same patient can have several consultations over the period, and thus several data entries), we used generalized estimating equations models (GEE).

All variables significantly associated to antidepressant prescribing in a univariate GEE model ($p<0.05$) where included in the multivariate GEE models. Only variables still significantly associated with the outcome variable with a p-value $<0.05$ were kept in the final model. We also tested all second order interactions concerning the variable "year of consultation" and significant interactions were included in the final model. Adjusted odds ratios are presented with a 95% confidence interval.

All tests were performed bilaterally. Statistics were done with SAS Enterprise Guide software, version 5.1 (SAS Inc., Cary, NC).

## 2 Results

Between 2010 and 2014, 223,073 individuals with a diagnosis of AD, MD or VD consulted one of the BNA centers. Among them, 199,544 individuals were considered for the final analysis as they had over the 2010-2014 period at least one global cognitive evaluation using the MMSE (mean of 1.7 consultations; see figure 1).

Demographic characteristics of the study population are presented in table 1.

For the three diagnostic subgroups, the majority of individuals with dementia were living in the community (more than 80%), within a 50-kilometer area from the memory clinic (more than 90%), were mainly addressed by the GP (more than 55%), and had a primary or lower education level (more than 50%).

Among all diagnostic subgroups (n=199,544), 60,913 individuals (30.3%) received at least one time antidepressant prescribing between 2010 and 2014 (30.5% for AD (n=39,720), 31.3% for MD (n=14,794), 29.4% for VD (n=6,399)). Antidepressant prescribing frequencies were respectively 29.5% for community-living individuals (29.6% for AD, 30.0% for MD and 27.8% for VD) and 35.8% for individuals from long-term care facilities (35.2% for AD, 36.8% for MD, and 36.2% for VD) (supplementary data, not shown).

Prevalence of antidepressant use had an average frequency of 25-30% per year between 2010 and 2014, with a slight tendency to increase from 2010 to 2014 (table 2).

Considering individuals that received at least one antidepressant prescribing per year, more than 50% every year were prescribed antidepressants as a single psychotropic medication. An association of antidepressant and anxiolytic was found for around 20% of patients each year. All others types of psychotropic associations were around or lower than 5%. The association between antidepressant and anti-dementia agents (NMDA antagonists and ChEIs) was between 20% and 30% for NMDA antagonists, and between 45% and 60% for ChEIs, with a decrease from 2010 to 2013 followed by an increase as of 2014.

Table 3 shows the estimated odds ratios for the multivariate GEE models for antidepressant prescription. After multivariate adjustment, we found a significant increased use of antidepressants each year, from 2010 to 2014, a significant increased prescribing for females versus males, as well as for individuals with secondary and superior educational levels, for patients from long-term care facilities versus community-living individuals, and a decreased use when age was higher. Antidepressant prescribing from neurologists from private practice was significantly lower compared to classical memory consultations and regional reference memory centres. Use of any other type of psychotropic drugs or anti-dementia agents was an associated factor of antidepressant prescribing. In addition, the use of antidepressant was significantly more important for MD and VD compared to AD. Interactions between years and gender, years and level of education, and years and age at baseline were significant and added to the final models (data not shown).

## 3 Discussion

Our main results showed a prescription rate of antidepressant use among individuals diagnosed with AD, MD or VD in France at around 25-30%, with a significant increase in antidepressant use from 2010 to 2014.

### 3.1 Prevalence of antidepressant use

Our results regarding prevalence of antidepressant use are consistent with most of previous studies on people with dementia that included several diagnostic categories, as we did [19], while studies including only people with AD found rates of antidepressant use slightly higher: 34.8% in Arbus (686 AD subjects from the REAL.fr cohort) [2], 39% in Tartaglia (3,638 AD subjects (mean age =76)) [20].

Previous studies found that several factors are associated with increased rates of psychotropic medications, including gender (female), oldest age, low income or low education level, 'not married' status or low linking social capital [21], a history of psychiatric disease [3], a longer AD duration, and a more severe AD stage [20]. Regarding antidepressants specifically, the aforementioned factors remained globally similar, including also an association between antidepressant use and higher vascular risk factors [20].

In agreement with these studies, we did find an increased antidepressant use for females vs. males, and for more cognitively impaired individuals (lower MMSE score). However, contrary to previous reports, we found that older individuals and individuals with lower education levels received significantly fewer antidepressants over the 5-year study period. Antidepressant use increased for individuals living in long-term care facilities, possibly due to the increased risk of associated behavioral and psychological symptoms in this population [22] [23].

Consistent with previous findings, the presence of vascular signs increased the likelihood for people with dementia to receive antidepressants, despite crude rates of antidepressant use for people with MD/VD were globally similar to those for people with AD (data not shown). Unfortunately, the BNA does not provide information regarding the mood status of people with dementia, and thus does not allow investigating a potential relationship between depressive symptoms and increased risk of antidepressant prescribing for individuals with vascular signs.

Between 2010 and 2014, scores of the MMSE at the first record in the BNA tended to slightly increase (data not shown). This trend was similar for all diagnostic subgroups despite people with AD were more cognitively impaired at baseline compared to people with MD and VD.

Concerning co-prescriptions, antidepressant medications were frequently associated with other psychotropic drugs, and more specifically with anxiolytic medications [24]. In the Swedish registry investigating newly diagnosed individuals with mild AD, 2.6 % concurrently used ≥3 psychotropic medications [25]. Our results are in this line with these previous studies, showing

an overall 20% frequency of the antidepressant-anxiolytic association. In the BNA, associations of 3 or more psychotropic medications were lower than 5%.

Antidepressant medications have been shown to be prescribed in dementia for different causes, from disturbing behaviors to depressive symptoms (around 25%) and major depressive disorders (around 50%) [3]. Reasons leading to antidepressant use were however not available in the BNA, that does not provide any information regarding associated disturbing behaviors and cannot report two associated diagnoses for a same patient (i.e. dementia and associated depressive syndrome).

### 3.2 Evolution of antidepressant use between 2010 and 2014

Interestingly, we did observe an overall slight increase of antidepressant medications over the last 5-year among elderly individuals diagnosed with AD, MD or VD in the French National database on Alzheimer's disease. Several hypotheses could be advanced to explain the increased prescribing rate of antidepressant from 2010 to 2014.

A first possibility, as advanced in the introduction, is that the increase in the antidepressant use reflected changes over the time in prescribing habits. Use of anti-AD symptomatic agents (ChEIs and NMDA antagonists) has decreased in France after the publication, in 2012, of several warnings against this type of pharmacologic treatments (lack of efficacy and risk of adverse events) [26]. Safety warnings for antipsychotics in dementia likely led also to a decrease in antipsychotic prescribing [27]. Both anti-AD agents and antipsychotics could contribute to the management of behavioral and psychological symptoms in dementia, and their decreased use could have promoted antidepressant use as alternative pharmacologic treatment.

A second possibility is that the increase in antidepressant use over the time could be partially explained by the progressive inclusion in the BNA of less severe stages of people with dementia, likely having early behavioral disturbances such as depressive symptoms. This is

confirmed by the evolution of the MMSE score at the first record: indeed we did observe a better cognitive status at first record between 2010 and 2014. The severity of behavioral and psychological symptoms tend to increase with the severity of the dementia [28]. However depressive symptoms are often early symptoms in the dementia process, and their prevalence remain steady during the evolution of the disease [28]. This interpretation cannot be tested directly because the BNA does not provide any specific information on the severity of depressive symptoms and their evolution over time.

### 3.3 Limitations of the present study

The BNA represents an interesting epidemiologic tool as it grants access to a large number of individuals in the field of dementia, and allows conducting follow-up analyses of the study population, as we did in the present study. Despite the size and the follow-up for the dementia population make the BNA a quite unique database, several limitations should be noted.

First, data are entered into the BNA by different physicians; despite they all follow standard criteria for diagnosis, there is no external verification that those criteria were met, and this may eventually decrease the reliability of the diagnostic code assigned to patients. Second, individuals included in the BNA are not fully representative of the total French population with AD and associated disorders; indeed, the BNA includes the great majority of people with AD and associated disorders that is referred to specialized centers (French memory units), but one part of the population with dementia is under GPs supervision only (GPs do not have currently access to the BNA), and another part of the population is referred to specialists (geriatricians, neurologists, psychiatrists) from private practice that are not using the BNA database. Finally, available information on antidepressant medications in the BNA does not provide a highly complete set of information: for instance the type of antidepressant (Tricyclic antidepressants, SSRIs, others), the daily dose, the antidepressant commercial name, and the reasons leading to

antidepressants prescribing are not available. Additionally, the history of depression and the severity of associated behavioural and psychological symptoms are not provided in the BNA. Future studies employing different databases would be important to verify whether the observed trend of increased antidepressant prescribing over time does extend to non-French populations with dementia, and whether similar results can be obtained with a patient population not referred to specialized memory centers.

**Acknowledgement**

We would like to thank all the persons involved, every year, in the implementation and the data management of the BNA.

**References**

[1] Leong C (2014) Antidepressants for depression in patients with dementia: a review of the literature. *Consult Pharm* **29**, 254-263.

[2] Arbus C, Gardette V, Bui E, Cantet C, Andrieu S, Nourhashemi F, Schmitt L, Vellas B, Group RF (2010) Antidepressant use in Alzheimer's disease patients: results of the REAL.FR cohort. *Int Psychogeriatr* **22**, 120-128.

[3] van Asch IF, Nuyen J, Veerbeek MA, Frijters DH, Achterberg WP, Pot AM (2013) The diagnosis of depression and use of antidepressants in nursing home residents with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* **28**, 312-318.

[4] Bonin-Guillaume S, Martin G, Zafack J, Gentile G, Allaria-Lapierre V, Sciortino V, Thirion X, Micallef J (2014) [Antipsychotic use in the cohort PACA-Alz in patients with Alzheimer's disease and other dementia in 2010]. *Therapie* **69**, 213-222.

[5] Rattinger GB, Burcu M, Dutcher SK, Chhabra PT, Rosenberg PB, Simoni-Wastila L, Franey CS, Walker LD, Zuckerman IH (2013) Pharmacotherapeutic management of dementia across settings of care. *J Am Geriatr Soc* **61**, 723-733.

[6] Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, Tolppanen AM, Tiihonen J, Hartikainen S (2014) High prevalence of psychotropic drug use among persons with and without Alzheimer's disease in Finnish nationwide cohort. *Eur Neuropsychopharmacol* **24**, 1729-1737.

[7] Martinez C, Jones RW, Rietbrock S (2013) Trends in the prevalence of antipsychotic drug use among patients with Alzheimer's disease and other dementias including those treated with antidementia drugs in the community in the UK: a cohort study. *BMJ Open* **3**.

[8] Rojas-Fernandez C, Mikhail M, Brown SG (2014) Psychotropic and cognitive-enhancing medication use and its documentation in contemporary long-term care practice. *Ann Pharmacother* **48**, 438-446.

[9] Lustenberger I, Schupbach B, von Gunten A, Mosimann U (2011) Psychotropic medication use in Swiss nursing homes. *Swiss Med Wkly* **141**, w13254.

[10] Rosenberg PB, Mielke MM, Han D, Leoutsakos JS, Lyketsos CG, Rabins PV, Zandi PP, Breitner JC, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Zuckerman IH, Rattinger GB, Green RC, Corcoran C, Tschanz JT (2012) The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **27**, 1248-1257.

[11] Brunnstrom H, Passant U, Englund E, Gustafson L (2013) History of depression prior to Alzheimer's disease and vascular dementia verified post-mortem. *Arch Gerontol Geriatr* **56**, 80-84.

[12] Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ (2015) Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* **5**, e008853.

[13] Banerjee S, Hellier J, Romeo R, Dewey M, Knapp M, Ballard C, Baldwin R, Bentham P, Fox C, Holmes C, Katona C, Lawton C, Lindesay J, Livingston G, McCrae N, Moniz-Cook E, Murray J, Nurock S, Orrell M, O'Brien J, Poppe M, Thomas A, Walwyn R, Wilson K, Burns A (2013) Study of the use of antidepressants for depression in dementia: the HTA-SADD trial--a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine. *Health Technol Assess* **17**, 1-166.

[14] Huang TY, Wei YJ, Moyo P, Harris I, Lucas JA, Simoni-Wastila L (2015) Treated Behavioral Symptoms and Mortality in Medicare Beneficiaries in Nursing Homes with Alzheimer's Disease and Related Dementias. *J Am Geriatr Soc* **63**, 1757-1765.

[15] Plan-Alzheimer (2008-2012), pp. http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/-44-mesures-.html.

[16] Plan-Maladies-Neurodégénératives (2014-2019), pp. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_maladies_neuro_degeneratives_def.pdf.

[17] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental test". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res* **12**, 189-198.

[18] Le Duff F, Develay AE, Quetel J, Lafay P, Schuck S, Pradier C, Robert P, French National Alzheimer d (2012) The 2008-2012 French Alzheimer plan: description of the national Alzheimer information system. *J Alzheimers Dis* **29**, 891-902.

[19] Rhee Y, Csernansky JG, Emanuel LL, Chang CG, Shega JW (2011) Psychotropic medication burden and factors associated with antipsychotic use: an analysis of a population-based sample of community-dwelling older persons with dementia. *J Am Geriatr Soc* **59**, 2100-2107.

[20] Tartaglia MC, Hu B, Mehta K, Neuhaus J, Yaffe K, Miller BL, Boxer A (2014) Demographic and neuropsychiatric factors associated with off-label medication use in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **28**, 182-189.

[21] Sundquist J, Hamano T, Li X, Kawakami N, Shiwaku K, Sundquist K (2014) Neighborhood linking social capital as a predictor of psychiatric medication prescription in the elderly: a Swedish national cohort study. *J Psychiatr Res* **55**, 44-51.

[22] Jacquin-Piques A, Sacco G, Tavassoli N, Rouaud O, Bejot Y, Giroud M, Robert P, Vellas B, Bonin-Guillaume S (2015) Psychotropic Drug Prescription in Patients with Dementia: Nursing Home Residents Versus Patients Living at Home. *J Alzheimers Dis* **49**, 671-680.

[23] Maust DT, Langa KM, Blow FC, Kales HC (2016) Psychotropic use and associated neuropsychiatric symptoms among patients with dementia in the USA. *Int J Geriatr Psychiatry*.

[24] Marengoni A, Bianchi G, Nobili A, Tettamanti M, Pasina L, Corrao S, Salerno F, Iorio A, Marcucci M, Mannucci PM, Investigators S (2012) Prevalence and characteristics of antidepressant drug prescriptions in older Italian patients. *Int Psychogeriatr* **24**, 606-613.

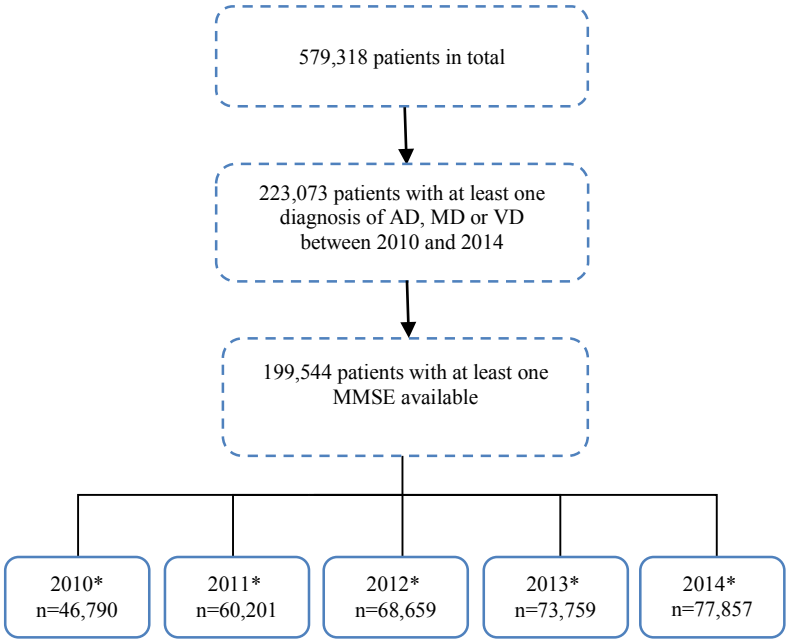
[25] Fereshtehnejad SM, Johnell K, Eriksdotter M (2014) Anti-dementia drugs and co-medication among patients with Alzheimer's disease : investigating real-world drug use in clinical practice using the Swedish Dementia Quality Registry (SveDem). *Drugs Aging* **31**, 215-224.

[26] Prescrire R (2012) Médicaments de la maladie d'Alzheimer : à éviter. *Rev Prescrire* **32**, 105.

[27] Desai VC, Heaton PC, Kelton CM (2012) Impact of the Food and Drug Administration's antipsychotic black box warning on psychotropic drug prescribing in elderly patients with dementia in outpatient and office-based settings. *Alzheimers Dement* **8**, 453-457.

[28] Gonfrier S, Andrieu S, Renaud D, Vellas B, Robert PH (2012) Course of neuropsychiatric symptoms during a 4-year follow up in the REAL-FR cohort. *J Nutr Health Aging* **16**, 134-137.

Figure 1: Selection of the participants included in the study




*number of individuals (with a diagnosis of AD, MD or VD and at least one MMSE available) each year. A same individual could have more than one consultation each year

Table 1: Demographic characteristics according the diagnosis – BNA (N=199,544).

| | All (N=199,544) | | AD (n=130,437) | | MD (n=47,318) | | VD (n=21,789) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** |
| **Age at first consultation with the diagnosis** | | | | | | | | |
| ≤ 75 years | 29,204 | (14.6) | 20,777 | (15.9) | 4,712 | (10.0) | 3,715 | (17.1) |
| 76-80 | 39,853 | (20.0) | 26,450 | (20.3) | 8,980 | (19.0) | 4,423 | (20.3) |
| 81-85 | 61,469 | (30.8) | 39,860 | (30.6) | 15,264 | (32.3) | 6,345 | (29.1) |
| > 85 | 69,018 | (34.6) | 43,350 | (33.2) | 18,362 | (38.8) | 7,306 | (33.5) |
| **Gender** | | | | | | | | |
| Female | 133,096 | (66.7) | 91,533 | (70.2) | 29,490 | (62.3) | 12,073 | (55.4) |
| Male | 66,448 | (33.3) | 38,904 | (29.8) | 17,828 | (37.7) | 9,716 | (44.6) |
| **Education** | | | | | | | | |
| No education / primary | 116,697 | (58.5) | 74,415 | (57.1) | 29,276 | (61.9) | 13,006 | (59.7) |
| Secondary 1st cycle | 31,619 | (15.9) | 20,470 | (15.7) | 7,456 | (15.8) | 3,693 | (17.0) |
| Secondary 2nd cycle | 16,543 | (8.3) | 11,494 | (8.8) | 3,353 | (7.1) | 1,696 | (7.8) |
| Superior | 14,355 | (7.2) | 9,952 | (7.6) | 2,932 | (6.2) | 1,471 | (6.8) |
| Unknown | 20,330 | (10.2) | 14,106 | (10.8) | 4,301 | (9.1) | 1,923 | (8.8) |
| **Type of centre** | | | | | | | | |
| Memory clinic | 150,409 | (75.4) | 96,378 | (73.9) | 37,249 | (78.7) | 16,782 | (77.0) |
| Regional specialized memory clinic | 43,943 | (22.0) | 30,137 | (23.1) | 9,127 | (19.3) | 4,679 | (21.5) |
| Private practice neurologist | 5,192 | (2.6) | 3,922 | (3.0) | 942 | (2.0) | 328 | (1.5) |
| **Initially refered by** | | | | | | | | |
| GP | 131,584 | (65.9) | 89,440 | (68.6) | 30,140 | (63.7) | 12,004 | (55.1) |
| Neurologist | 9,564 | (4.8) | 6,636 | (5.1) | 1,703 | (3.6) | 1,225 | (5.6) |
| Other specialist | 22,239 | (11.1) | 13,016 | (10.0) | 5,996 | (12.7) | 3,227 | (14.8) |
| Direct | 8,500 | (4.3) | 6,078 | (4.7) | 1,733 | (3.7) | 689 | (3.2) |
| Others | 27,657 | (13.9) | 15,267 | (11.7) | 7,746 | (16.4) | 4,644 | (21.3) |
| **Lifestyle at baseline** | | | | | | | | |
| Community-living | 167,319 | (83.9) | 111,046 | (85.1) | 38,589 | (81.6) | 17,684 | (81.2) |
| Long-term care facility | 32,225 | (16.2) | 19,391 | (14.9) | 8,729 | (18.5) | 4,105 | (18.8) |
| **Location of the patient at baseline** | | | | | | | | |
| Within 50 Km from the memory clinic | 184,406 | (92.4) | 119,775 | (91.8) | 44,337 | (93.7) | 20,294 | (93.1) |
| > 50 Km from the memory clinic | 15,238 | (7.6) | 10,662 | (8.2) | 2,981 | (6.3) | 1,495 | (6.9) |
| **MMSE at first record** | | | | | | | | |
| 0-10 | 24,761 | (12.4) | 17,968 | (13.8) | 5,156 | (10.9) | 1,637 | (7.5) |
| 11-20 | 103,348 | (51.8) | 67,439 | (51.7) | 26,169 | (55.3) | 9,740 | (44.7) |
| 21-30 | 71,435 | (35.8) | 45,030 | (34.5) | 15,993 | (33.8) | 10,412 | (47.8) |

AD=Alzheimer's disease, MD=mixed dementia, VD=vascular dementia; GP=General practitioner

Table 2: Frequency of antidepressant prescription and psychotropic associations across years from 2010 to 2014.

| | | | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **At least one antidepressant prescription**** | | | | | | | |
| | No | n | 34,656 | 42,692 | 48,144 | 51,737 | 53,242 |
| | | % | 74.1 | 70.9 | 70.1 | 70.1 | 68.4 |
| | Yes | n | 12,134 | 17,509 | 20,515 | 22,022 | 24,615 |
| | | % | 25.9 | 29.1 | 29.9 | 29.9 | 31.6 |
| | **total** | | 46,790 | 60,201 | 68,659 | 73,759 | 77,857 |
| | | | | | | | |
| **Psychotropic associations among patients receiving at least one antidepressant prescription** | | | | | | | |
| Antidepressant only | | n | 7,041 | 9,939 | 11,570 | 12,406 | 13,491 |
| | | % | 58.0 | 56.8 | 56.4 | 56.3 | 54.8 |
| Antidepressant + hypnotic | | n | 670 | 1,010 | 1,211 | 1,257 | 1,361 |
| | | % | 5.5 | 5.8 | 5.9 | 5.7 | 5.5 |
| Antidepressant + hypnotic + antipsychotic | | n | 134 | 208 | 193 | 214 | 228 |
| | | % | 1.1 | 1.2 | 0.9 | 1.0 | 0.9 |
| Antidepressant + antipsychotic | | n | 641 | 976 | 1,072 | 1,144 | 1,285 |
| | | % | 5.3 | 5.6 | 5.2 | 5.2 | 5.22 |
| Antidepressant + anxiolytic | | n | 2,496 | 3,527 | 4,327 | 4,732 | 5,471 |
| | | % | 20.6 | 20.1 | 21.1 | 21.5 | 22.2 |
| Antidepressant + anxiolytic + hypnotic | | n | 525 | 808 | 948 | 969 | 1,141 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | % | 4.3 | 4.6 | 4.6 | 4.4 | 4.6 |
| Antidepressant + anxiolytic + antipsychotic | | n | 463 | 769 | 898 | 982 | 1,227 |
| | | % | 3.8 | 4.4 | 4.4 | 4.5 | 5.0 |
| Antidepressant + anxiolytic + hypnotic + antipsychotic | | n | 164 | 272 | 296 | 318 | 411 |
| | | % | 1.4 | 1.6 | 1.4 | 1.4 | 1.7 |
| | **total** | | 12,134 | 17,509 | 20,515 | 22,022 | 24,615 |
| **Anti-dementia agents among patients receiving at least one antidepressant prescription** | | | | | | | |
| Antidepressant + NMDA antagonist | No | n | 8,430 | 12,895 | 15,982 | 17,279 | 17,842 |
| | | % | 69.5 | 73.7 | 77.9 | 78.5 | 72.5 |
| | Yes | n | 3,704 | 4,614 | 4,533 | 4,743 | 6,773 |
| | | % | 30.5 | 26.3 | 22.1 | 21.5 | 27.5 |
| | **total** | | 12,134 | 17,509 | 20,515 | 22,022 | 24,615 |
| Antidepressant + ChEIs | No | n | 4,450 | 6,939 | 9,297 | 11,710 | 11,991 |
| | | % | 36.7 | 39.6 | 45.3 | 53.2 | 48.7 |
| | Yes | n | 7,684 | 10,570 | 11,218 | 10,312 | 12,624 |
| | | % | 63.3 | 60.4 | 54.7 | 46.8 | 51.3 |
| | **total** | | 12,134 | 17,509 | 20,515 | 22,022 | 24,615 |
| Antidepressant + ChEIs + NMDA antagonist | No | n | 10,180 | 15,180 | 18,521 | 20,386 | 21,833 |
| | | % | 83.9 | 86.7 | 90.3 | 92.6 | 88.7 |
| | Yes | n | 1,954 | 2,329 | 1,994 | 1,636 | 2,782 |
| | | % | 16.1 | 13.3 | 9.7 | 7.4 | 11.3 |
| | **total** | | 12,134 | 17,509 | 20,515 | 22,022 | 24,615 |

ChEIs=cholinesterase inhibitors. P<.001**

Table 3: Determinants of antidepressant prescription using GEE estimation – BNA (N=199,544)

| | multivariate GEE | | |
|---|---|---|---|
| | Adjusted Odds ratio [CI 95%] | | p-value |
| **Years** | | | |
| 2010 | 1 | | |
| 2011 | 1.19 | [1.13 ; 1.26] | <.001 |
| 2012 | 1.32 | [1.24 ; 1.41] | <.001 |
| 2013 | 1.42 | [1.32 ; 1.52] | <.001 |
| 2014 | 1.59 | [1.49 ; 1.70] | <.001 |
| **MMSE** | | | |
| 0-10 | 1.06 | [1.03 ; 1.09] | <.001 |
| 11-20 | 1.04 | [1.02 ; 1.05] | <.001 |
| 21-30 | 1 | | |
| **Age at the time of the diagnosis** | | | |
| ≤ 75 years | 1 | | |
| 76-80 | 0.90 | [0.84 ; 0.96] | 0.001 |
| 81-85 | 0.82 | [0.77 ; 0.87] | <.001 |
| > 85 | 0.79 | [0.75 ; 0.84] | <.001 |
| **Gender** | | | |
| Female | 1.48 | [1.41 ; 1.54] | <.001 |
| Male | 1 | | |
| **Education** | | | |
| No education / primary | 1 | | |
| Secondary 1st cycle | 1.05 | [0.99 ; 1.11] | 0.093 |
| Secondary 2nd cycle | 1.21 | [1.12 ; 1.30] | <.001 |
| Superior | 1.15 | [1.06 ; 1.25] | 0.001 |
| Unknown | 0.90 | [0.84 ; 0.97] | 0.004 |
| **Type of centre** | | | |
| Memory clinic | 1 | | |
| Regional reference memory clinic | 1.13 | [1.10 ; 1.16] | <.001 |
| Private practice neurologist | 0.45 | [0.42 ; 0.48] | <.001 |
| **Neuroleptic** | | | |
| No | 1 | | |
| Yes | 1.56 | [1.50 ; 1.61] | <.001 |
| **Hypnotic** | | | |
| No | 1 | | |
| Yes | 1.82 | [1.76 ; 1.89] | <.001 |
| **Anxiolytic** | | | |
| No | 1 | | |
| Yes | 2.70 | [2.63 ; 2.78] | <.001 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **NMDA antagonist** | | | |
| No | 1 | | |
| Yes | 1.20 | [1.18 ; 1.22] | <.001 |
| **ChEIs** | | | |
| No | 1 | | |
| Yes | 1.33 | [1.30 ; 1.35] | <.001 |
| **Lifestyle** | | | |
| Community-living | 1 | | |
| Long-term care facility | 1.25 | [1.22 ; 1.28] | <.001 |
| **Diagnosis** | | | |
| AD | 1 | | |
| MD | 1.11 | [1.08 ; 1.13] | <.001 |
| VD | 1.17 | [1.13 ; 1.21] | <.001 |
| **Years * Gender** [1] | | | 0.006 |
| **Years * Level of education** [1] | | | 0.025 |
| **Years * Age at baseline** [1] | | | 0.006 |

[1] significant interactions entered in the model

**Supplementary data (not shown in the article)**

Prevalence of antidepressant use for dementia patients in the community and in long-term care facilities

| | Lifestyle at baseline | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Community-living | | Long-term care facility | |
| **Had received at least one time an antidepressant prescription** | n | (%) | n | (%) |
| AD + Mixed dementia + Vascular dementia | | | | |
| No | 117,930 | (70.5) | 20,701 | (64.2) |
| Yes | 49,389 | (29.5) | 11,524 | (35.8) |
| AD | | | | |
| No | 78,150 | (70.4) | 12,567 | (64.8) |
| Yes | 32,896 | (29.6) | 6,824 | (35.2) |
| Mixed dementia | | | | |
| No | 27,009 | (70.0) | 5,515 | (63.2) |
| Yes | 11,580 | (30.0) | 3,214 | (36.8) |
| Vascular dementia | | | | |
| No | 12,771 | (72.2) | 2,619 | (63.8) |
| Yes | 4,913 | (27.8) | 1,486 | (36.2) |

Evolution of the MMSE according to the type of dementia between 2010 and 2014

| | 2010 | | 2011 | | 2012 | | 2013 | | 2014 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **MMSE at first time** | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | p-value |
| AD + Mixed dementia + Vascular dementia | | | | | | | | | | | <.001 |
| 0-10 | 7,324 | (15.4) | 5,126 | (13.8) | 5,002 | (13.3) | 4,583 | (12.1) | 4,422 | (11.3) | |
| 10-20 | 23,786 | (50.0) | 18,817 | (50.5) | 19,394 | (51.7) | 19,875 | (52.4) | 20,456 | (52.1) | |
| 21-30 | 16,514 | (34.7) | 13,292 | (35.7) | 13,122 | (35.0) | 13,446 | (35.5) | 14,385 | (36.6) | |
| AD | | | | | | | | | | | <.001 |
| 0-10 | 5,498 | (16.7) | 3,740 | (15.0) | 3,564 | (14.6) | 3,228 | (13.4) | 3,036 | (12.6) | |
| 10-20 | 16,439 | (50.0) | 12,672 | (50.8) | 12,595 | (51.7) | 12,633 | (52.3) | 12,426 | (51.6) | |
| 21-30 | 10,963 | (33.3) | 8,512 | (34.2) | 8,205 | (33.7) | 8,315 | (34.4) | 8,611 | (35.8) | |
| Mixed dementia | | | | | | | | | | | <.001 |
| 0-10 | 1,468 | (13.6) | 1,050 | (12.3) | 1,091 | (12.3) | 979 | (10.8) | 1,007 | (10.1) | |
| 10-20 | 5,702 | (52.7) | 4,563 | (53.3) | 4,878 | (54.8) | 5,126 | (56.6) | 5,640 | (56.6) | |
| 21-30 | 3,661 | (33.8) | 2,952 | (34.5) | 2,926 | (32.9) | 2,955 | (32.6) | 3,320 | (33.3) | |
| Vascular dementia | | | | | | | | | | | <.001 |
| 0-10 | 358 | (9.2) | 336 | (9.0) | 347 | (8.2) | 376 | (8.1) | 379 | (7.3) | |
| 10-20 | 1,645 | (42.3) | 1,582 | (42.2) | 1,921 | (45.1) | 2,116 | (45.3) | 2,390 | (45.8) | |
| 21-30 | 1,890 | (48.6) | 1,828 | (48.8) | 1,991 | (46.8) | 2,176 | (46.6) | 2,454 | (47.0) | |

### 5.1.5. Discussion

Les estimations du niveau de prescriptions d'antidépresseurs et d'antipsychotiques chez les patients atteints de démence sont légèrement inférieures aux données françaises disponibles dans la littérature et qui situent la prescription d'antidépresseurs entre 35 et 45% [51, 54, 55] et de neuroleptiques à 15% [51]. Cependant ces études ne se situaient pas en conditions de prise en charge spécialisée. De même les patients de la BNA sont peu institutionnalisés et représentent certainement une population de stade moins avancé que la population française atteinte de démence et dans le système de soin. Il serait utile comme nous le proposons en fin de ce travail de disposer d'une étude décrivant les caractéristiques sociodémographiques des patients consultant les centres BNA.

Les tendances étudiées montrent pour chaque classe de médicament étudié une légère augmentation de la prescription entre 2010 et 2014 et une augmentation du risque de prescription sur cette même période en analyse multivariée. Si on adopte une position prudente par rapport à la significativité des résultats compte tenu des effectifs importants on peut malgré tout retenir que le niveau de prescription stagne ou qu'en tout cas il ne diminue pas.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de description récente de l'évolution des prescriptions des antidépresseurs. Les données de l'EGB (échantillon généraliste des bénéficiaires) de l'Assurance Maladie concernant les prescriptions d'antipsychotiques montrent chez les sujets âgés de plus de 65 ans atteints de démence une diminution de l'exposition à ces médicaments : 14,2% en 2003 et 10,2% en 2011 [56]. Notre étude sur les antipsychotiques ne couvre pas la période ni le même type de population.

Il est donc difficile d'établir la validité externe de notre étude sur ces points.

On peut néanmoins souligner que les facteurs connus comme associés à la prescription sont bien reproduit dans ces études (rôle de l'âge, de l'importance de l'atteinte cognitive ici mesurée par le score de MMSE et du sexe).

Enfin nos études indiquent des points qu'il serait utile d'investiguer plus en avant comme le rôle de l'éducation ou du type de centre dans lequel le patient est pris en charge. Dans l'étude sur les neuroleptiques un niveau d'éducation plus élevé est associé à une diminution du risque d'exposition aux neuroleptiques. Cette constatation a déjà été faite en Europe [57] sans que les résultats soient ajustés sur le niveau de gravité de la démence, ce qui est le cas ici avec le niveau de MMSE (bien qu'il reste que l'outil MMSE a été conçu à des fins de dépistage). Cette relation mériterait de plus amples explorations afin d'une part de la vérifier avec d'autres sources de

données et d'autre part d'envisager les explications possibles : plus grande implication des plus diplômés dans la prise de décision ? Niveau d'information plus important sur les effets secondaires et les mises en garde des autorités ? Autres facteurs confondants (rural/urbain, niveau de revenu, profession…) ?

Un autre point à investiguer serait le comportement de prescription des centres selon le type de structure. Dans l'étude sur les antipsychotiques on observe que les patients ont une probabilité de prescription moins importante en CMRR qu'en CM (Odd ratio ajusté de CMRR par rapport à CM de 0,83 [0,77 – 0,91]). Si ce fait est avéré cela témoignerait de différence de prise en charge à l'échelle du type de centre possiblement basée sur le niveau d'expertise ou la disponibilité d'alternatives non médicamenteuses et nécessiterait d'être confirmé et investigué plus avant par des méthodes plus appropriées comme les analyses multiniveaux.

## 5.2. Score du Mini Mental Examination au moment du diagnostic de maladie d'Alzheimer (présenté en congrès en cours d'écriture)

### 5.2.1. Introduction

Dans son rapport 2011, l'Alzheimer's Disease International établissait à plus de 50% la proportion de malades d'Alzheimer dans le monde qui n'étaient jamais diagnostiqués [58]. Lorsque le diagnostic est réalisé la maladie est à un stade avancé avec un impact significatif sur la qualité de vie. La MA est parmi les maladies chroniques un contributeur important aux incapacités et à la dépendance [59]. En l'absence de traitement curatif le diagnostic de MA peut être perçu comme non déterminant pour améliorer le devenir du patient [60]. En parallèle, le développement des connaissances sur la réduction du risque de démence par des actions préventives [61] étayées par les indices d'une stagnation ou d'une diminution de l'incidence et de la prévalence de la maladie d'Alzheimer possiblement par effet de cohorte [62-65] a mis l'accent sur l'intérêt d'une détection plus précoce de la MA [ADI 2011]. La notion de « timely diagnosis » que l'on pourrait traduire par « diagnostic au bon moment » est employée pour la maladie d'Alzheimer pour signifier l'utilité du diagnostic à un stade de la maladie ou des interventions sont susceptibles d'avoir plus d'effets sur son évolution [66]. Au niveau européen des recommandations ont été émises par la commission européenne pour favoriser le diagnostic précoce [67]. Le plan maladies neuro-dénégératives (2014-2019) stipule qu'il faut « permettre une « entrée dans la maladie » qui mette toutes les chances du côté de la personne malade en lui permettant d'accéder à une prise en charge précoce ». Il est donc attendu que le diagnostic de MA se réalise à des stades plus précoces.

Nous formulons donc l'hypothèse que les diagnostics de MA se font à des stades moins avancés de la maladie et avons étudié l'évolution du score de MMSE au moment du diagnostic de MA.

### 5.2.2. Méthodes

**Patients**

Nous avons réalisé une extraction de la base de données le 15 février 2015 avec une date d'acte comprise entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2014.

Nous avons sélectionné les patients nouvellement diagnostiqués comme malades d'Alzheimer dans la BNA. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patient avec un diagnostic de MA
- cas incident sur la période de suivi. Etaient considérés comme cas incident de MA, les patients avec un délai : (année de première consultation dans la BNA avec diagnostic de MA) – (année de première consultation pour trouble cognitif inférieure) ≤ 1 an
- patient avec au moins un score de MMSE
- score de MMSE différent de 0
- date de réalisation du score de MMSE à distance de moins d'un an de la date de diagnostic de MA (acte avec 1er diagnostic de MA)
- patient ne participant pas à un protocole de recherche

**Variables et statistiques**

Nous avons sélectionné le score de MMSE le plus proche du premier acte avec diagnostic de MA mais en privilégiant le score de MMSE qui se situe avant la date de premier acte par rapport à celui qui est après même si celui présent après est plus proche. L'âge a été catégorisé en 3 classes : < 80 ans, compris entre 80 et 84 ans, et ≥ 85 ans. Nous avons également groupé les niveaux d'éducation « pas d'étude » et « niveau primaire » en une seule catégorie. Enfin le mode d'adressage a également été catégorisé de la façon suivante : venue directe, médecin généraliste, neurologue, autres spécialistes, autres modes d'adressage.
Les moyennes ont été comparées par test t de Student et les proportions par test du Khi2. Pour l'analyse multivariée, nous avons réalisé des modèles de régression avec le MMSE comme variable dépendante et l'année de diagnostic comme variable d'intérêt principal. Dans un premier temps nous avons réalisé des modèles de régression linéaire multiple pour expliquer la variable MMSE prise comme variable continue. Les interactions d'ordre 2 intéressant la variable année de diagnostic ont été intégrées au modèle lorsqu'elles étaient significatives au seuil de 0,05. Nous avons également réalisé une régression logistique en prenant comme variable dépendante le MMSE avec les modalités : ≤ 15 et > 15.

### 5.2.3. Résultats

La figure 3 présente le flow chart de l'étude. Nous avons considéré comme cas incidents 95 231 patients, soit 63,2% des patients avec diagnostic de MA dans la BNA dont la plus grande partie disposait d'un score de MMSE analysable dans cette étude (n=85 344). L'âge moyen de ces cas

incidents était de 81,5 ans (sd 7,3). La moyenne du score de MMSE le plus proche du diagnostic était de 18,0 (sd 5,8). Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 5.

Le temps moyen entre la date de diagnostic et la date de réalisation du MMSE retenu pour l'étude était de 0,11 ans (sd 0,37) soit 40 jours.

Les analyses univariées et multivariées sont présentées dans les tableaux 6 et 7.

Les patients diagnostiqués avec un MMSE ≤ 15 représentaient 30,9% (26 385) des patients. Les résultats des analyses multivariées sont comparables entre elles et mettent en évidence les mêmes facteurs associés à un MMSE bas au diagnostic. En particulier le MMSE au diagnostic semble diminuer avec le temps entre 2010 et 2014 et le risque d'avoir un MMSE ≤ 15 augmente avec les années

Figure n°3 : Flowchart de l'étude

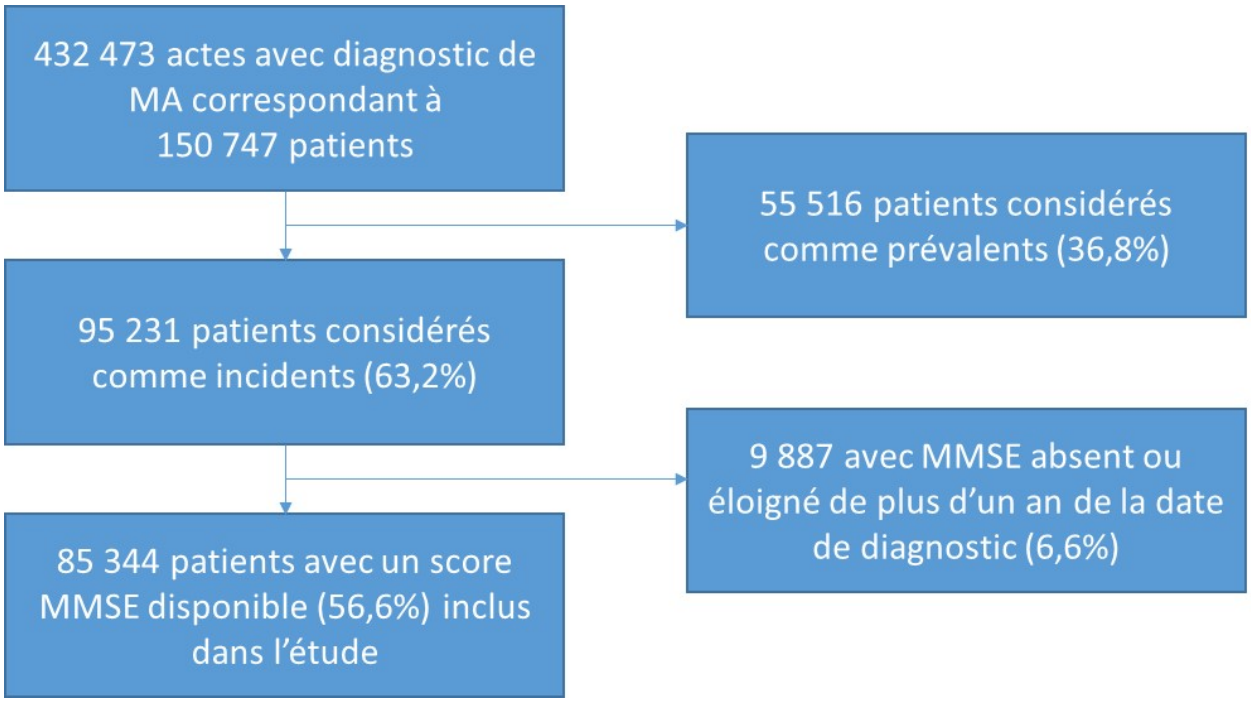


Tableau n°5 : caractéristiques de la population inclue (n=85 344)

| **Variables quantitatives** | **Moyenne** | **SD** |
|---|---|---|
| Premier mmse | 18,03 | 5,85 |
| Age (années) | 81,51 | 7,29 |
| **Variables catégorielles** | **n** | **%** |
| **Année du 1er acte avec diagnostic Alzheimer** | | |
| 2010 | 7811 | 9,2 |
| 2011 | 16091 | 18,9 |
| 2012 | 19426 | 22,8 |
| 2013 | 20984 | 24,6 |
| 2014 | 21032 | 24,6 |
| **Sexe** | | |
| Femme | 59613 | 69,9 |
| Homme | 25731 | 30,2 |
| **Age** | | |
| < 80 ans | 30656 | 35,9 |
| 80-84 ans | 25700 | 30,1 |
| >=85 ans | 28988 | 34,0 |
| **Niveau d'études** | | |
| Sans scolarisation / primaire | 48266 | 56,6 |
| Etudes secondaires | 21846 | 25,6 |
| Etudes supérieures | 6642 | 7,8 |
| Non renseigné | 8590 | 10,1 |
| **Type de centre** | | |
| CM | 63875 | 74,8 |
| CMRR | 19030 | 22,3 |
| Spécialiste libéral | 2439 | 2,9 |
| **Mode d'adressage du patient :** | | |
| Médecin généraliste | 57007 | 66,8 |
| Neurologue | 4659 | 5,5 |
| Autres spécialistes | 9008 | 10,6 |
| Direct | 3536 | 4,1 |
| Autres | 11134 | 13,1 |

Tableau n°6 : Analyses univariées avec variable dépendante continue et par régression linéaire multiple

| | **Moyenne** | **Ecart-type** | **p** | **β** | **[Intervalle de Confiance 95%]** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Année de l'acte réalisé** | | | **<,001** | | | |
| 2010 | 18,6 | 5,8 | | ref* | | |
| 2011 | 18,3 | 5,8 | | -0,17 | [-0,43 ; 0,10] | 0,219 |
| 2012 | 17,9 | 5,9 | | -0,35 | [-0,61 ; -0,10] | 0,007 |
| 2013 | 17,8 | 5,8 | | -0,52 | [-0,77 ; -0,26] | 0,001 |
| 2014 | 17,9 | 5,8 | | -0,62 | [-0,88; -0,37] | <,001 |
| **Sexe** | | | **<,001** | | | |
| Femme | 17,7 | 5,7 | | ref | | |
| Homme | 18,8 | 6,0 | | 0,60 | [0,51 ; 0,68] | <,001 |
| **Niveau d'études** | | | **<,001** | | | |
| Sans scolarisation / primaire | 17,2 | 5,6 | | ref | | |
| Etudes secondaires | 19,5 | 5,6 | | 2,17 | [2,07 ; 2,25] | <,001 |
| Etudes supérieures | 20,8 | 5,7 | | 3,23 | [3,08 ; 3,37] | <,001 |
| Non renseigné | 16,7 | 6,3 | | -0,43 | [-0,56 ; -0,30] | <,001 |
| **Type de centre** | | | **<,001** | | | |
| CM | 17,8 | 5,8 | | ref | | |
| CMRR | 18,4 | 6,0 | | 0,58 | [0,28 ; 0,88] | <,001 |
| Spécialiste libéral | 19,8 | 5,1 | | 0,63 | [-0,18 ; 1,45] | 0,129 |
| **Age** | | | **<,001** | | | |
| < 80 ans | 18,8 | 6,0 | | ref | | |
| 80-84 ans | 18,2 | 5,7 | | 0,09 | [-0,21 ; 0,39] | 0,696 |
| >= 85 ans | 17,1 | 5,7 | | -1,01 | [-1,31 ; -0,71] | <,001 |
| **Envoyé par :** | | | **<,001** | | | |
| Médecin généraliste | 18,2 | 5,8 | | ref | | |
| Neurologue | 19,8 | 5,6 | | 0,81 | [0,64 ; 0,98] | <,001 |
| Autres spécialistes | 17,8 | 5,8 | | -0,32 | [-0,45 ; -0,20] | <,001 |
| Direct | 18,2 | 6,1 | | -0,16 | [-0,35 ; 0,04] | 0,113 |
| Autres | 16,7 | 5,8 | | -1,07 | [-1,18 ; -0,95] | <,001 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Année de diagnostic * Type de centre** | | | | | | 0,010 |
| **Année de diagnostic * Age** | | | | | | 0,008 |

*ref : réference

Tableau n°7 : Analyses univariées avec variable dépendante dichotomisée et par régression logistique (MMSE≤15=1 ; MMSE

| | MMSE>15 (n=58959) | | MMSE ≤15 (n=26385) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | p | OR Adj* | [IC 95%] | p |
| **Année de l'acte réalisé** | | | | | **<,001** | | | |
| 2010 | 5716 | 73,2 | 2095 | 26,8 | | 1 | | |
| 2011 | 11363 | 70,6 | 4728 | 29,4 | | 1,14 | [1,07 ; 1,21] | 0,001 |
| 2012 | 13285 | 68,4 | 6141 | 31,6 | | 1,25 | [1,18 ; 1,33] | <,001 |
| 2013 | 14243 | 67,9 | 6741 | 32,1 | | 1,29 | [1,22 ; 1,37] | <,001 |
| 2014 | 14352 | 68,2 | 6680 | 31,8 | | 1,30 | [1,22 ; 1,38] | <,001 |
| **Sexe** | | | | | **<,001** | | | |
| Femme | 40180 | 67,4 | 19433 | 32,6 | | 1 | | |
| Homme | 18779 | 73,0 | 6952 | 27,0 | | 0,89 | [0,86 ; 0,92] | <,001 |
| **Niveau d'études** | | | | | **<,001** | | | |
| Sans scolarisation / primaire | 31033 | 64,3 | 17233 | 35,7 | | 1 | | |
| Etudes secondaires | 17195 | 78,7 | 4651 | 21,3 | | 0,51 | [0,49 ; 0,53] | <,001 |
| Etudes supérieures | 5542 | 83,4 | 1100 | 16,6 | | 0,38 | [0,36 ; 0,41] | <,001 |
| Non renseigné | 5189 | 60,4 | 3401 | 39,6 | | 1,15 | [1,10 ; 1,21] | <,001 |
| **Type de centre** | | | | | **<,001** | | | |
| CM | 43414 | 67,9 | 20461 | 32,0 | | 1 | | |
| CMRR | 13574 | 71,3 | 5456 | 28,7 | | 0,97 | [0,94 ; 1,01] | <,001 |
| Spécialiste libéral | 1971 | 80,8 | 468 | 19,2 | | 0,62 | [0,56 ; 0,69] | <,001 |
| **Age** | | | | | **<,001** | | | |
| < 80 ans | 22511 | 73,4 | 8145 | 26,6 | | 1 | | |
| 80-84 ans | 18057 | 70,3 | 7643 | 29,7 | | 1,06 | [1,02 ; 1,10] | <,001 |
| >= 85 ans | 18391 | 63,4 | 10597 | 36,6 | | 1,38 | [1,33 ; 1,43] | <,001 |
| **Envoyé par :** | | | | | **<,001** | | | |
| Médecin généraliste | 39935 | 70,0 | 17072 | 30,0 | | 1 | | |
| Neurologue | 3690 | 79,2 | 969 | 20,8 | | 0,76 | [0,70 ; 0,81] | <,001 |
| Autres spécialistes | 6083 | 67,5 | 2925 | 32,5 | | 1,11 | [1,05 ; 1,16] | 0,003 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Direct | 2483 | 70,2 | 1053 | 29,8 | | 1,05 | [0,97 ; 1,13] | 0,678 |
| Autres | 6768 | 60,8 | 4366 | 39,2 | | 1,36 | [1,30 ; 1,42] | <,001 |

OR Adj : Odds Ratio ajustés

### 5.2.4. Discussion

Cette étude montre sur que contrairement à l'hypothèse formulée le diagnostic de MA se fait en milieu spécialisé à des niveaux de MMSE plus bas en 2014 qu'en 2010. Le MMSE moyen au moment du diagnostic perd 0,6 point sur cette période. Le risque d'avoir un diagnostic de MA à un niveau de MMSE inférieur ou égal à 15 augmente également entre 2010 et 2014 avec un OR ajusté de 1,30 [1,22 ; 1,38].

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'expliquer ce phénomène avec en premier lieu une modification des caractéristiques des patients consultant la BNA entre 2010 et 2014. Cette analyse a été effectuée en comparant avec les variables sociodémographiques à disposition et le score de MMSE, l'ensemble des consultants de la BNA année par année. Les résultats ne montrent pas de modification de la structure de la population dans le temps et le MMSE moyen à la première consultation ne varie pas (21,5 (sd 6,3)).

Il est possible que les pratiques des centres n'aient pas évoluées vers un diagnostic plus précoce de la MA.

Ceci pourrait s'expliquer par un phénomène de compression de la morbidité avec une diminution de la prévalence de la maladie et une augmentation du taux de mortalité spécifique. Il se pourrait ainsi que le diagnostic soit réalisé à des niveaux d'atteinte plus importants témoignant d'une cinétique de propagation de la maladie et des symptômes accélérés [63, 68].

Une hypothèse plus pessimiste serait que les médecins généralistes qui sont ceux qui adressent le plus de patients aux centres envoient leurs patients à des stades plus avancés.

Nous n'avons retrouvé que 2 études décrivant l'évolution du niveau d'atteinte cognitive au moment du diagnostic de MA. La première a comparé les niveaux de MMSE au Royaume Uni entre 1996 en 2003 dans l'objectif de montrer un effet positif de la mise à disposition des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et des recommandations du NICE (National Institute of Clinical Excellence) de 2001 concernant la prescription de ces spécialités aux patients présentant un score de MMSE inférieur à 12 [69]. Cette étude montre une augmentation du score moyen de MMSE au diagnostic qui passe de 18,8 à 21,5. La seconde étude montre également une augmentation annuelle du score de MMSE de 0,23 entre 1985 et 2009 dans un centre mémoire en Allemagne. Dans cette étude également le lien est fait avec la mise à disposition des médicaments anti-démentiels sur la période. [70]

Il est clair que notre étude présente de nombreuses limites. La définition du cas incident se heurte à l'imprécision de la variable année de diagnostic (avant 2011 cette variable était présentée comme l'année du premier diagnostic puis par la suite comme l'année de première consultation spécialisée). Il est donc possible que l'année de première consultation soit distante de l'année de premier acte dans la BNA avec un diagnostic de MA. C'est pourquoi nous avons limité l'écart entre l'année de première consultation et l'année de premier acte avec MA à moins d'un an pour considérer un cas comme incident. De même en appliquant la règle de sélection du MMSE le plus proche de la date d'acte avec premier diagnostic de MA sans que la différence entre les 2 soit supérieure à 1 an, il se peut que nous nous soyons retrouvés avec un écart de 2 ans entre l'année réelle de diagnostic et l'année de la mesure du MMSE considéré. Nous pensons que cette situation n'a pas été fréquente car en moyenne le temps entre la date de l'acte avec premier diagnostic de MA et la date de MMSE était de 40 jours.

La présence de confusion résiduelle est plus problématique. Le set de variable à disposition dans la BNA est limité et les possibilités que la prise en compte d'autres facteurs modifie l'association décrite sont réelles.

Ce travail devra être repris en incluant l'année 2015 et en menant également une étude plus documentée sur un échantillon de centres permettant de confirmer ou d'infirmer nos résultats.

# 6. Génération d'hypothèses étiologiques : Niveau d'éducation et atrophie corticale postérieure

## 6.1. Introduction

L'atrophie corticale postérieure (ACP) ou syndrome de Benson [71] est un syndrome clinico-radiologique neurodégénératif de début insidieux et d'évolution progressive caractérisé par des altérations visuelles complexes en l'absence de causes primaires ophtalmologiques, des troubles praxiques et gnosiques avec une relative préservation de la mémoire antérograde, des fonctions exécutives et du langage aux phases les plus précoces [72].

L'épidémiologie de ce syndrome est peu connue. L'apparition des symptômes se situe entre 55 et 65 ans. L'incidence et la prévalence de la maladie sont inconnues. La description de la distribution homme/femme est variable avec des études montrant une légère prédominance féminine et d'autres pas de différences entre sexes.

Les troubles visuels présentés sont à type d'alexie, de syndrome de Balint (apraxie oculomotrice, ataxie optique, agnosie environnementale et simultagnosie) et de syndrome de Gerstmann (trouble du schéma corporel, agraphie, acalculie) [72]. Le tableau est relativement pathognomonique lorsque les troubles ophtalmologiques ont été écartés. Néanmoins hors milieu spécialisé une errance diagnostique est décrite pour ces patients avec le plus souvent une consultation initiale en ophtalmologie puis possiblement vers d'autres spécialités dont la psychiatrie avant la neurologie [72].

Sur le plan radiologique on observe une atrophie à prédominance pariétale postérieure et occipitale aux stades initiaux de la maladie. En IRM morphométrique avec traitement des images par Voxel-based Morphometry, les comparaisons entre ACP et MA montre une atteinte plus importante des zones pariétales et moins d'atrophie hippocampique. L'imagerie fonctionnelle (SPECT ou FDG-PET) confirme cette prédominance postérieure de l'affection avec des zones d'hypométabolisme pariéto-occipitales [73].

L'étiologie de l'ACP est variable avec une prédominance de lésions anatomopathologiques de la MA (dégénérescences neuro-fibrillaire et plaques amyloïdes) dans 65 à 100% des cas [74] et une évolution dans le temps caractérisée par l'apparition progressive de déficits cognitifs et d'éléments de neuro-imagerie typiques de la MA [75]. D'autres étiologies plus rares ont été décrites (démences à corps de Lewy, dégénérescences cortico-basales, affections à prions type maladie de Creutzfeldt-Jakob) avec possiblement des éléments des éléments d'orientations

diagnostiques accompagnant l'ACP : hallucinations, syndrome extrapyramidal, myoclonies, dystonie. L'analyse du liquide céphalo-rachidien montre dans les plus grandes séries publiées un tableau caractéristique de MA avec élévation tau et p-tau et baisse de l'Aβ42 [72].

L'étude de l'imagerie amyloïde cérébrale avec marquage PIB montre que l'intensité (charge amyloide) et la topographie de la fixation est comparable à celle des formes typiques de MA [76]. A l'étude de la dégénérescence neuro-fibrillaire soit sur séries autopsiques [75] ou par traceur tau (18F AV-1415) montre une localisation postérieure et une préservation des régions hippocampiques (relative par rapport à la MA typique) [77].

Au final l'ACP peut être vu dans la majeure partie des cas comme un variant de MA résultant d'une vulnérabilité des zones postérieures et d'une relative préservation des autres zones du cerveau.

Le concept de réserve [78] est une construction hypothétique suggérant que des facteurs d'exposition liés au mode de vie influencent différents mécanismes pouvant expliquer des différences entre l'état d'altération du cerveau et la symptomatologie exprimée.

A l'origine du concept se trouvent des constations autopsiques qui ont montré des cerveaux présentant un niveau d'atteinte anatomopathologique comparable chez des sujets qui avaient développé la MA et chez des sujets indemnes de tout trouble cognitif. Il n'a donc pas de relation directe entre le niveau de lésions et les manifestations cliniques. Le concept de réserve, développé par Yaakov Stern (Université de Columbia) suggère l'existence d'une réserve susceptible de compenser jusqu'à un certain seuil les dommages subis par le cerveau. Il existerait une « réserve cérébral », le « hardware », modèle passif qui s'exprimerait à travers des mesures comme la taille cérébrale, le nombre et la densité synaptique. Cette réserve dite cérébrale permettrait de maintenir un niveau de fonctionnement cognitif normal jusqu'à un certain seuil de déplétion synaptique. D'autre part (distinction introduite à visée de compréhension du concept même si des bases anatomophysiologiques viennent soutenir les modèles) existerait une « réserve cognitive », le « software », modèle actif suggérant que le cerveau mobilise des ressources pour faire face (« coping » anglo-saxon) aux agressions que subissent les structures cérébrales. Ces mécanismes actifs passeraient par une utilisation plus efficiente des réseaux neuronaux et une capacité à recruter plus facilement des réseaux alternatifs.

La recherche sur la mesure de la réserve s'est concentrée dans un premier temps sur l'identification de mesures intermédiaires (« proxies »). Plusieurs mesures intermédiaires ont été identifiées dont le niveau d'éducation, le niveau socio-professionnel ou encore l'intensité des activités de loisirs faisant intervenir les aspects cognitifs. L'éducation est le « proxy » de

réserve le plus étudié. Un faible niveau d'éducation est le plus souvent associé à un risque plus important de démence, y compris après ajustement sur d'autres indicateurs socio-économiques comme le niveau d'intelligence ou le mode de vie [79].
Dans un second temps, la recherche a étudié le lien entre le niveau d'éducation et des mesures de fonctionnement et de structure du cerveau dans des populations indemnes de démence : volume cérébral, volume régional de matière grise, épaisseur corticale, métabolisme du glucose ou connectivité fonctionnelle [80-83]. S'il existe un effet « positif » de l'éducation sur ces marqueurs « plus objectifs » de qualité fonctionnelle ou d'aptitude de structure, c'est effet est différent selon les régions cérébrales et il apparait que l'effet est proportionnellement moins marqué pour les régions postérieures du cerveau.
Ainsi le niveau d'éducation pourrait avoir un effet protecteur globalement vis-à-vis des formes typiques de maladie d'Alzheimer et être un facteur de susceptibilité pour une fragilité des régions postérieures aux mêmes processus pathologiques de la MA exposant ainsi à le sujet à un risque accru de présentation postérieure de type ACP. Nous avons donc formulé l'hypothèse que le niveau d'éducation associé à l'ACP serait plus important que celui des patients présentant une MA.

## 6.2. Méthodes

### Population

Nous avons analysés les cas consécutifs d'ACP et de MA dans la BNA entre le 1er janvier 2009 et le 30 juin 2014. Etaient considérés comme MA les patients avec un diagnostic porté de MA sans diagnostic autre de maladie neurodégénérative avant ou après le premier diagnostic de MA. L'ACP n'étant pas répertoriée comme telle dans la CIM 10, un code adopté uniquement dans la BNA a été créé : G31.C (G31 correspondant aux « autres maladies neurodégénératives non classées ailleurs ») (Rappelons ici que l'interface de saisie pour l'utilisateur qui complète la BNA mentionne les libellés suivants : « Atrophie Corticale Postérieure » et « Maladie d'Alzheimer » et non les codes CIM). Etaient considérés comme ACP les patients avec un diagnostic porté d'ACP sur la même période sans diagnostic de MA avant. Les patients présentant un diagnostic de MA après un premier diagnostic d'ACP porté ont été considéré comme patient ACP dans l'étude car l'évolution vers une forme plus complète de MA fait partie de l'histoire naturelle de la maladie. Afin de garder une population plus homogène sur le plan

diagnostic nous avons n'avons inclus dans l'étude que les patients avec un âge supérieur ou égal à 40 ans.

Variables

Les variables indépendantes sélectionnées pour expliquer le type de diagnostic étaient les facteurs d'exposition disponibles dans la BNA et susceptibles d'expliquer la différence entre APC et MA et non les variables témoignant des conséquences des processus pathologiques. Nous avons ainsi retenu : l'âge, le sexe, le mode de vie et le plus niveau d'éducation atteint. Comme précédemment, pour des commodités de présentation des résultats nous avons traduit en années d'études les niveaux : 0 pour pas d'études, 1 à 5 ans pour niveau primaire, 6 à 9 pour secondaire 1, 10 à 12 pour secondaire 2 et supérieur ou égale à 13 pour le niveau universitaire. Les variables du score de MMSE et date de premier diagnostic ont été étudiées uniquement à des fins de description de la population lors du premier diagnostic d'intérêt dans la BNA.

Analyses statistiques

Les analyses univariées ont été effectuées par test du Chi2 et analyse de variance. L'âge a été catégorisé en tenant compte de sa distribution dans l'ACP. Une analyse par régression logistique a été réalisée avec comme variable dépendante le diagnostic (ACP ou MA) et comme variables indépendantes celles avec un seuil de signification inférieur à 0,05 en univarié. La stratégie de sélection des variables était un pas à pas descendant avec rejet de variable à un seuil de 0,05. Compte tenu des effectifs et du peu de variables potentiellement explicatives nous avons testé l'ensemble des interactions d'ordre 2 et avons intégré dans les modèles les interactions significatives.

## 6.3. Article soumis à PlosOne

Title: Posterior cortical atrophy and educational level: evidence from the French Alzheimer Database.

Karim Tifratene, MD, Pierre Krolak-Salmon, MD, PhD, Philippe Robert, MD, PhD, Christian Pradier, MD, Renaud David, MD, PhD and Jean-François Dartigues MD, PhD.

ABSTRACT

**Objective**: Posterior cortical atrophy (PCA) is a clinical and radiological presentation of various pathological processes with prevailing visual high order troubles. PCA remains mainly due to Alzheimer's Disease (AD). The reasons why AD leads to different phenotypes (typical AD or PCA) remains mostly unknown. We hypothesized that education could contribute to promote this posterior presentation of AD by the enhancement of brain reserve which could less affect posterior regions and then generate a differential sensitivity to AD compared to other brain regions.

**Methods**: We analyzed consecutive patients who consulted 427 French memory centers between 2009 and 2014. Data were extracted from the French national Alzheimer database. Patients classified as PCA and typical presentation of AD were compared using univariate and multivariate statistical approaches.

**Results**: A total of 130 365 AD and 687 PCA were included in the study. Higher education was independently associated with a significantly increased risk of PCA with a gradual effect (adjusted odds ratio of 1 to 5 years, 6 to 9, 10 to 12 and ≥ 13years of education versus no education were respectively 1.50 [95% CI, 0.98-2.28], 2.69 [95% CI, 1.76-4.12], 3.09 [95% CI, 1.99-4.78] and 3.20 [2.06-4.97] when adjusted with age, gender and living conditions. Lower age but not gender was also associated with significantly increased risk of PCA.

**Conclusion**: Higher education could promote the PCA phenotype of AD. This study based on real word diagnoses should be confirmed by further researches.

## INTRODUCTION

Posterior cortical atrophy (PCA) is a rare clinical and radiological syndrome (1) usually diagnosed in younger patients than typical Alzheimer's disease (AD) (2,3), and characterized by an insidious onset and progressive extent with predominant complex visual symptoms in the absence of primary ophthalmologic cause and proportionately preserved insight, memory and language skills(2,4). PCA is associated with AD pathology elements in 65 to 100% of the cases (5, 6) with a prominent AD-type CSF biochemical profile (7, 8) and is often considered as a focal variant of AD (1, 5). Amyloid deposition in PCA seems comparable to typical AD (9, 10) but a posterior predominance is described for neurofibrillary tangles (6), atrophy (11) and hypometabolism (12). So, PCA could be seen as a result of a vulnerability of the posterior brain and a relative resistance of other regions regarding AD pathological processes.

The concept of cognitive reserve suggests that different mechanisms are activated to cope with brain damage or aging (13). Education is considered as a reserve proxy (13) and was described as related to both cognitive (the "software") and cerebral (the "hardware") reserves (14). The effect of education on cerebral volume, regional gray matter volume, cortex thickness, regional glucose metabolism or functional connectivity, the positive impact of education seem to be less pronounced in posterior regions (15-18). So education could contribute to generate a differential resistance to damage according to the brain region.

In this epidemiologic study, we hypothesized that higher levels of education would be associated with increased risk of PCA presentation versus AD typical presentation.

## METHODS

### Database and variables: the French Alzheimer Database (Banque Nationale Alzheimer)

The French Alzheimer Database (BNA) is part the French strategy to fight against dementia and other neurodegenerative diseases (so called "2008-2012" and "2014-2019" plans). The database was implemented in 2009 with the objectives to give the country an epidemiologic tool for monitoring and research on memory disorders, dementia and some neurodegenerative diseases. This medical and administrative database collects data from the two types of French memory centers: local level (centered on care) and regional level (broader missions: referral centers for care, education, research and network entertainment). The BNA also collects data from private specialists (geriatrician, neurologist or psychiatrist) volunteers to participate. Each time a patient consult a participating center a minimum dataset is completed and sent to the BNA with demographic and medical information (19). Diagnoses in the BNA are collected according to the International Classification of Diseases 10th revision (ICD 10). The definition of AD was based on the corresponding ICD 10 code F00.1 and as a specific ICD 10 code is not

available for posterior cortical atrophy, the steering committee of the BNA decided to use a new code: "G31.C" (G31 is usually used with the corresponding wording "Other degenerative disease of nervous system, not elsewhere classified"). The user interface of the database simply uses the wording "dementia due to AD" and "posterior cortical atrophy". As it is a real life database no mandatory criteria is required by the system to check a reported diagnosis. In this study we only considered for analysis the variables with the potential to be exposition factors explaining differences PCA and typical AD and not the consequences of the disease. The available variables in the BNA satisfying this condition were: age, sex, living conditions and education. The variable "living conditions" has two modalities: "living alone in the community" and "not living alone in the community". Education is divided in five categories depending on the highest level reached by the patient within the French educational system: "none" (corresponding to 0 years), "primary school" (1 to 5 years), "short secondary school" (6 to 9 years), "long secondary school" (10 to 12 years) and "university level" (superior or equal to 13 years).

**Patients and inclusion criteria**

We considered for inclusion all patients classified as AD or PCA by the medical specialist within the BNA network between January 1st 2009 and 30th June 2014. As the clinical presentation of PCA is relatively uncommon but specific from a specialist point of view we considered all patients with this given diagnosis at any time of his individual medical history. We distinguished between two situations: we included and considered as PCA a patient with initial PCA diagnosis and subsequent AD diagnosis since progression to AD is described but we excluded from the main analysis patients with a diagnosis of AD preceding the diagnosis of PCA because this situation was difficult to interpret. When the last diagnosis for a given patient in BNA was AD with no history of PCA we considered the patient as AD. In order to keep a homogenous population we selected patients with age superior or equal to 40 years old.

**Ethics**

The BNA is fully compliant with the conditions of the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) responsible in France for data protection and use with respect to the human identity and human rights. As all patient-level data are certified anonymous, Institutional Review Board approval and patient informed consents were not required for this kind of global interrogation. The only physician who could access to patient personal data is the one who has introduced the information in an anonymous form for the database

**Statistical Analyses**

Age, sex, living condition and education were compared between PCA and AD groups using chi-squared test for categorical variables or Student's t test for continuous variables. Age was categorized into four classes : <60; 60-69; 70-79 and ≥80 according to distribution of patients with PCA. Education was considered as an ordinal variable and presented with the corresponding years of schooling. Logistic regression models were used to explain the diagnosis (AD=0 or PCA=1). In multivariate analyses all models adjusted for variables selected when univariate analyses showed significance with a p-value ≤ 0.05. All second order interactions were tested. As we adopted an exploratory point of view, we introduced all variables of interest in a stepwise backward manner. Sensitivity analyses were performed considering as PCA population the previously excluded patients with AD diagnosis before PCA. We used a significance level of 0.05 as the cut-off to exclude a variable from the model and described adjusted odds ratios (OR) with a 95 percent confidence interval (CI). We checked for goodness of fit with the Hosmer and Lemeshow test. All reported P values are two-sided. Statistical analyses were performed with PASW Statistics for Windows, Version 18.0 (Chicago: SPSS Inc).

**RESULTS**

Between 2009 and 2014 we identified 130 365 patients classified as AD and 687 as PCA satisfying the inclusion criteria for this study (Fig 1). Table 1 summarizes the characteristics of the two groups. Mean age was significantly lower for ACP patient than for AD patients and the proportion of males was significantly higher. Time since onset was not statistically different between the two groups (mean times: 2.76 years for AD and 2.53 for PCA, p=0.45). Mean Mini Mental State Examination score performed in the participating centers at first visit was 19.2 (standard deviation 6.6) for PCA patients and 17.7 (standard deviation 6.2) for AD patients ($p<10^{-5}$).

**Multivariate analyses**

As all studied variables reached significance in univariate comparison, we included them in a first model with stepwise backward process to identify independent factors associated to PCA (table 2). Gender was no more associated with PCA when adjusted on age, education and living conditions. Lower age, living not alone in the community rather than alone and higher educational levels were significantly associated with a higher risk of PCA presentation versus typical AD. There was a trend for an increased risk of PCA with lower age and higher education levels. There was no interaction between age and education but an interaction between age and sex was identified showing a more important decrease of the risk of PCA at age of 60-69 years old compared to patients < 60years old for women than for men (supplementary data table 3).

When taking into account this interaction term, the second model showed very similar results for living condition (adjusted OR for living alone versus with proxy, 0.76; 95% CI, 0.61-0.94; p = 0.013) and education (adjusted OR for 1 to 5 years compared to 0 years: 1.50; 95% CI, 0.98-2.28; p = 0.059; 6 to 9 years: adjusted OR, 2.69; 95% CI, 1.76-4.12; $p < 10^{-5}$; 10 to 12 years: adjusted OR, 3.09; 95% CI, 1.99-4.78; $p < 10^{-5}$; ≥ 13 years: adjusted OR, 3.20; 95% CI, 2.06-4.97; $p < 10^{-5}$).

**Sensitivity analyses**

We performed a sensitivity analysis with the inclusion in the PCA group of the 48 patients with AD diagnosis followed by PCA. Among the 48 patients 8 had missing values for education and were not included in regression analyses leading to a PCA group size of 641 individuals. A third model with no interaction terms was performed and show similar results to the first model without the additional ACP population except for the OR of the second modality of education (1 to 5 years) which reached significance compared to the reference category. Sex was excluded at first step of the process and living condition (adjusted OR for living alone versus with proxy: 0.73; 95% CI, 0.59-0.90; p = 0.003), age (adjusted OR for 60-69 years compared to <60: 0.54; 95% CI 0.43-0.68; $p <10^{-5}$; for 70-79 years: adjusted OR 0.08; 95% CI, 0.06-0.10; $p < 10^{-5}$; for ≥80: adjusted OR, 0.02; 95% CI, 0.01-0.03; $p < 10^{-5}$) and education (adjusted OR for 1 to 5 years compared to 0 years: 1.62; 95% CI, 1.07-2.46; p = 0.024; 6 to 9 years: adjusted OR 2.83; 95% CI, 1.85-4.32; $p < 10^{-5}$; 10 to 12 years: adjusted OR, 3.37; 95% CI 2.18-5.21; $p < 10^{-5}$; ≥13 years: adjusted OR,3.48; 95% CI, 2.25-5.38; $p < 10^{-5}$) remained associated with the diagnosis of PCA. The same interaction between age and sex was detected with similar results in magnitude. The inclusion of the interaction term in a fourth model did not modify the results.

**DISCUSSION**

In this study based on patients consulting all French memory clinics during 5 years, the level of education was an independent factor associated with an increased risk of PCA compared to patients with typical AD presentation. This finding is in line with our hypothesis that based on the principle of synaptic plasticity the effect of education could translate into a differential protective effect according to the brain function/region with some better resistance of memory and executive networks compared to more posterior functions like complex visual processes. From a pathology point of view, education appears also to be more efficient to protect against amyloid pathology than tangle pathology (20, 21), in this case education could influence the risk for tangle accumulation in the posterior brain. As cumulative evidence is available to support that neurofibrillary tangles may be more contributive to the disease manifestations than amyloid deposition (22, 23), it is possible that education favors parieto-occipital symptoms like

in PCA presentation. However it is noteworthy that PCA remains a rare variant of AD and not the main phenotype including in populations with high education. The fact that education increases reserve against AD but favors PCA symptoms expression should be taken with caution and education should rather be considered as one of the multiple expositions which act concomitantly with other factors as genetics to explain the localized vulnerability of the posterior brain to AD pathology process.

Most comparative studies reported no difference in education level between PCA and AD patients (8, 12, 24-26). We find only one study reporting an increased level of education among AD patients compared to PCA patients (9) and one study with the inverse observation (11). All these studies adopted different selection methods. A common characteristic of these studies is the very low sample size compared to the present one and among them the study of Kas et al. which reported similar results to ours had the most important number of PCA patients (n=39).

The risk of PCA presentation compared to typical AD decreased with age. This result confirms previous descriptions of PCA syndrome as characterized by midlife onset (1) and is in line with a context of more frequent non-memory presentations of early-onset AD patients compared to late-onset situation (27). It must be underlined here that we reported age at first visit and not age at onset however the times since onset, collected by physician questioning, were comparable in both groups. The effect of age was modulated by the sex with a latter decrease of the risk of PCA in men. We can hypothesize that unstudied factors as occupation could play a role in differences between genders. Occupation type and its associated cognitive requirements may also be considered as a proxy of cognitive reserve (13) alongside education. A protective effect of occupation against AD may exist because men were frequently employed than women in older generations and could last more in men because of prolonged duration of activity compared to women.

Even if it was not a statistically significant result and not integrated in multivariate analysis, we described the interaction of age with education because the two factors were independent risk factors and because the sample size made it possible with an acceptable accuracy. There was a trend towards a decreased effect of education on risk of PCA presentation among younger generations. This could be explained by an interesting hypothesis stating that for younger generations compared to older' ones the relationship between education and dementia could be attenuated as years of education are less and less the adequate expression of cognitive capacities (28).

Gender had no significant effect on the risk of PCA compared to AD in multivariate analysis however we found a female over representation in the descriptive analysis like in AD which could be related to the shared pathology underlying PCA and typical AD (27, 29).

Living alone in the community was associated with a lower risk of PCA. The living conditions can be considered as a marker of the social condition of the patient (30). This could reflect a degree of social isolation or weaker social relationships which are discussed risk factors of typical AD.

Monitoring health data from specialized care settings with a specific system like the French national Alzheimer database enabled to perform a large study on a rare syndrome like PCA. The sample size of this study allowed us to test associations with a sufficient power and to perform multivariable statistical method analyses to confirm the role of independent variables in the simultaneous context of the other variables. An additional advantage of this large population is the possible exploration of interactions in multivariate models. The power of this study and the completeness of the sample from all memory clinics in France are strengths but not absolute guarantees against potential bias which may affect the results in general and the role of education in particular.

A selection bias in this study could introduce a false association between education and PCA. In this situation the selection bias can be considered as a form of Berkson's bias which is produced when the probability of the two compared diseases (here PCA and AD phenotypes) to be included in the study (here to consult within the BNA network) differs and is influenced by the exposure studied (here education) (31). To assess whether the probability to consult a memory center is associated with education level we performed a post hoc analysis comparing the education levels of the two study groups to the entire French population with the 2012 data of the French Institute for Statistics and Economics (INSEE) (Fig 2). In this analysis the proportion of AD patients with lowest years of education are overrepresented compared to the French population and the inverse is observed for PCA patients with highest levels more frequently observed. Several interpretations of these results may be provided. First, there is no systematic tendency to recruit a more educated or less educated population within the BNA network because AD patients seem globally under the national level and PCA patients above. Second, figure 2 shows that AD is associated with a lower education level compared to a national population reference and the link between education and risk of AD diagnosis has already been described elsewhere (28). Third, PCA patients have reached a higher educational level than the whole French population, here again we can discuss a selection bias of highest educated among all PCA patients in the community. Differential uses of the functions involved

in PCA symptomatology could have lead only more rather than less educated PCA patients to consult a specialist within the network. This functional hypothesis is based on the fact that alexia and aperceptive visual agnosia are frequent in PCA patients (1, 32) but their impact on daily life could be more important for people using intensively these functions such as more educated people. But if memory is more often affected in AD typical phenotype, it suits the same reasoning with a possible increased impact in highly educated people. Moreover cognitive tasks with significant visual component are not only used by the most educated persons. Another hypothesis may be that as insight is relatively preserved at initial stages of PCA, patients are more likely to consult than AD patients. This phenomenon could impact the relationship between PCA and education if anosognosia is unequally distributed among educational levels, but to our knowledge such a distribution has not been described.

This study has potential limitations that should be considered when interpreting the results. First, the diagnoses within the BNA database are based on the clinical judgement of the practitioner and not on well-defined criteria like in more controlled studies. But we assumed that PCA was a very specific syndrome from a specialist clinical point of view and considered as high the reliability and the validity of the diagnosis. Second, no specific biomarker was available to underpin that AD pathology was the underlying process of PCA. Taking into account that the proportion of other type of etiologies (mainly corticobasal degeneration or Lewy body pathological features) is low, our results are based on the most frequent situation. Third, we had a limited set of variable available for this study and information on occupation type, activity duration or family history would have been useful to better characterize the relationship between PCA and education. Fourth, the sample size of PCA is very low compared to AD and represents 0.5% of the study population. But among the younger population (ie under 65 years old) PCA patients were 6.2% (276/4450). Although this is not a prevalence study this results is in line with previous estimates (27).

This study illustrates the potential for large clinical database to generate etiologic hypotheses for a rare disease that would have to be confirmed in ad hoc studies in more controlled conditions and with the contribution of advanced technics such as biomarkers, imaging or genetics. Given the complexity of neurodegenerative disease in terms of etiology and expression matching such database with others focused on different facets of the diseases will probably generate new knowledge and hypotheses.

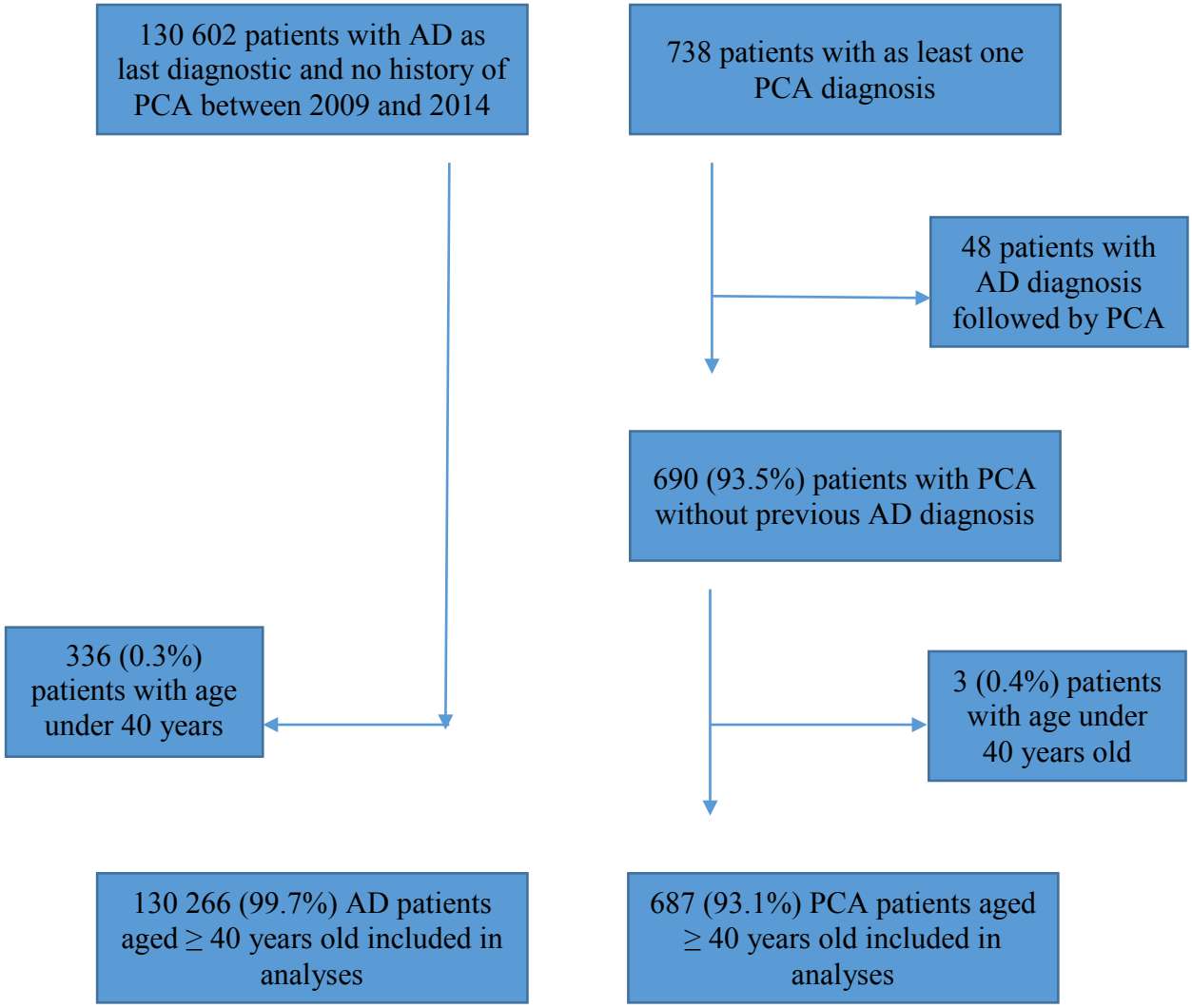
**Acknowledgements**

The authors thanks the participating centers for their contribution to the data collection; the scientific committee of the BNA; Roland Chevrier and Roxane Fabre for technical supports and

advices. The French Alzheimer Database (Banque Nationale Alzheimer) is funded by the Direction Générale de la Santé, Ministère de la Santé.

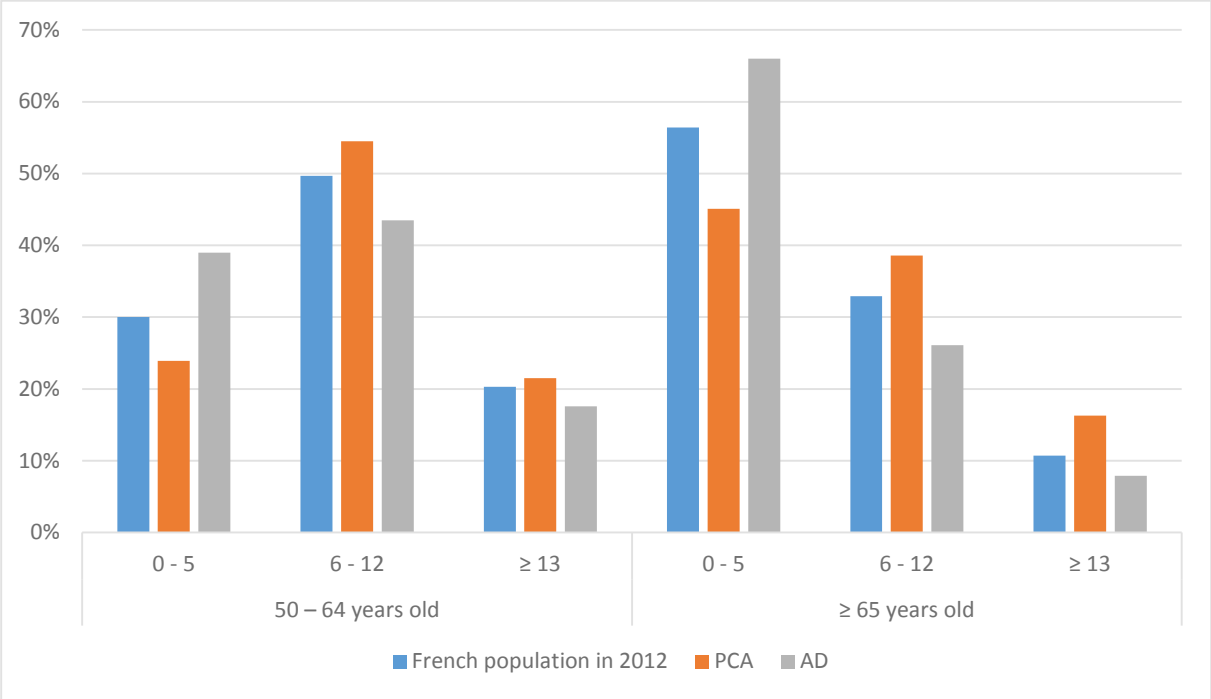
FIGURE LEGENDS

Figure 1: flow chart of the study




Abbreviations: AD, Alzheimer s' disease; PCA, posterior cortical atrophy

Figure 2: Education levels of French population in 2012 according to French Institute for Statistics and Economics (INSEE), ACP and AD populations study.




Legend of figure 2:

Abbreviations: yrs of st: years of studies; AD, Alzheimer s' disease; PCA, posterior cortical atrophy

TABLES

Table 1: Characteristics of AD and PCA patients

| Characteristics | Dementia due to AD (n=130 365), n (%) | PCA patients (n=687), n (%) | *P* value |
|---|---|---|---|
| Sex | | | $<10^{-5}$ |
| Female | 91 871 (70.5) | 412 (60.0) | |
| Male | 38 494 (29.5) | 275 (40.0) | |
| Age, years* | | | $<10^{-5}$ |
| <60 | 1 744 (1.3) | 132 (19.2) | |
| 60-69 | 7 322 (5.6) | 264 (38.4) | |
| 70-79 | 39 144 (30.0) | 194 (28.2) | |
| ≥ 80 | 82 156 (63.0) | 97 (14.1) | |
| Mean age, years (SD) | 81.4 (7.3) | 68.7 (9.7) | $<10^{-5}$ |
| Living condition | | | $<10^{-5}$ |
| Living alone | 39 345 (30.2) | 112 (16.3) | |
| Not living alone | 91 021 (69.8) | 575 (83.7) | |
| Education, years | | | $<10^{-5}$ |
| 0 | 11 039 (8.5) | 25 (3.6) | |
| 1– 5 | 62 585 (48.0) | 189 (27.5) | |
| 6 – 9 | 18 933 (14.5) | 161 (23.4) | |
| 10 – 12 | 10 632 (8.2) | 113 (16.4) | |
| ≥ 13 | 9 103 (7.0) | 113 (16.4) | |
| Not available | 18 074 (13.9) | 86 (12.5) | |

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease, PCA, posterior cortical atrophy; SD, standard deviation

* age at first consultation within the BNA network

Table 2: Univariate and multivariate stepwise logistic regression analyses demonstrating the relationship of PCA with other variables (PCA n=601, AD n=112 291)

| | **Univariate** | | | **Multivariate** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Odds Ratios** | **95% confidence intervals** | **P values** | **Odds Ratios** | **95% confidence intervals** | **P values** |
| Sex | | | $<10^{-5}$ | | | * |
| Female | 1 | | | - | - | - |
| Male | 1.59 | 1.37-1.86 | | - | - | - |
| Age | | | $<10^{-5}$ | | | $<10^{-5}$ |
| <60 | 1 | | | 1 | | |
| 60 - 69 | 0.48 | 0.38-0.59 | | 0.54 | 0.42-0.68 | $<10^{-5}$ |
| 70 - 79 | 0.06 | 0.05-0.08 | | 0.08 | 0.06-0.11 | $<10^{-5}$ |
| ≥ 80 | 0.02 | 0.01-0.02 | | 0.02 | 0.02–0.03 | $<10^{-5}$ |
| Living condition | | | $<10^{-5}$ | | | |
| Not living alone | 1 | | | 1 | | |
| Living alone | 0.45 | 0.37-0.55 | | 0.73 | 0.59–0.91 | <0.01 |
| Education | | | $<10^{-5}$ | | | $<10^{-5}$ |
| 0 | 1 | | | 1 | | |
| 1– 5 | 1.33 | 0.88-2.02 | | 1.50 | 0.98–2.28 | 0.06 |
| 6 – 9 | 3.75 | 2.46-5.73 | | 2.71 | 1.77–4.15 | $<10^{-5}$ |
| 10 – 12 | 4.69 | 3.04-7.24 | | 3.14 | 2.03–4.87 | $<10^{-5}$ |
| ≥ 13 | 5.48 | 3.55-8.46 | | 3.28 | 2.12–5.09 | $<10^{-5}$ |

Abbreviations: AD, Alzheimer s' disease; PCA, posterior cortical atrophy.

NOTE. Multivariate model adjusted for age, education and living conditions.

* sex was eliminated from the model at the first step of regression analysis with p=0.85 and adj OR=1.02 [0.86-1,21]

Table 3 Interaction between age and sex and between age and education with the risk of PCA

| Variable | | OR 95% CI) | P value |
|---|---|---|---|
| Sex | Age | | 0.013* |
| Female | <60 | 1 | |
| | 60 - 69 | 0.44 (0.33-0.59) | $<10^{-5}$ |
| | 70 - 79 | 0.07 (0.05-0.09) | $<10^{-5}$ |
| | ≥ 80 | 0.01 (0.01-0.02) | $<10^{-5}$ |
| Male | <60 | 1 | |
| | 60 - 69 | 0.74 (0.50-1.10) | 0.113 |
| | 70 - 79 | 0.12 (0.08-0.18) | $<10^{-5}$ |
| | ≥ 80 | 0.04 (0.02-0.06) | $<10^{-5}$ |
| Age | Education | | 0.899* |
| <60 | 0 | 1 | |
| | 1– 5 | 1.58 (0.53-4.69) | 0.410 |
| | 6 – 9 | 3.05 (1.07-8.71) | 0.037 |
| | 10 – 12 | 3.11 (1.07 – 9.03) | 0.036 |
| | ≥ 13 | 2.41 (0.80-7.24) | 0.117 |
| 60 - 69 | 0 | 1 | |
| | 1– 5 | 1.01 (0.52 – 1.93) | 0.981 |
| | 6 – 9 | 1.95 (1.02 – 3.72) | 0.042 |
| | 10 – 12 | 2.16 (1.11 – 4.23) | 0.024 |
| | ≥ 13 | 2.41 (1.25 – 4.66) | 0.009 |
| 70 - 79 | 0 | 1 | |
| | 1– 5 | 1.86 (0.85 – 4.06) | 0.118 |
| | 6 – 9 | 3.22 (1.44 – 7.20) | 0.004 |
| | 10 – 12 | 4.43 (1.93 – 10.16) | $<10^{-3}$ |
| | ≥ 13 | 4.77 (2.08 – 10.95) | $<10^{-3}$ |
| ≥ 80 | 0 | 1 | |
| | 1– 5 | 2.34 (0.72 – 7.55) | 0.155 |
| | 6 – 9 | 3.39 (0.99 – 11.63) | 0.052 |
| | 10 – 12 | 3.99 (1.11 – 14.32) | 0.034 |
| | ≥ 13 | 4.98 (1.38 – 11.86) | 0.014 |

Abbreviations: PCA, posterior cortical atrophy; OR, odds ratios; CI, confidence interval

NOTE. Model adjusted for sex, age, education and living condition.

* P value for interaction

**References**


1 Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. Lancet Neurol. 2012;11(2):170-178.

2 McMonagle P, Deering F, Berliner Y, Kertesz A. The cognitive profile of posterior cortical atrophy. Neurology. 2006;66(3):331-338.

3 Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol. 2010;9(11):1118-27.

4 Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD et al. Shining a light on posterior cortical atrophy. Alzheimers Dement. 2013;9(4):463-465.

5 Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW Jr, Storandt M, Morris JC. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. Neurology. 2004;63(7):1175-1180.

6 Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. Neurology. 2004;63(7):1168-1174.

7 Seguin J, Formaglio M, Perret-Liaudet A et al. CSF biomarkers in posterior cortical atrophy. Neurology. 2011;76(21):1782-1788

8 Coppi E, Ferrari L, Santangelo R et al. Further evidence about the crucial role of CSF biomarkers in diagnosis of posterior cortical atrophy. Neurol Sci. 2014;35(5):785-787

9 de Souza LC, Corlier F, Habert MO et al. Similar amyloid-β burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. Brain. 2011;134:2036-2043.

10 Beaufils E, Ribeiro MJ, Vierron E et al. The Pattern of Brain Amyloid Load in Posterior Cortical Atrophy Using (18)F-AV45: Is Amyloid the Principal Actor in the Disease? Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2014;4(3):431-441.

11 Kas A, de Souza LC, Samri D et al. Neural correlates of cognitive impairment in posterior cortical atrophy. Brain. 2011;134(Pt 5):1464-1478.

12 Rosenbloom MH, Alkalay A, Agarwal N et al. Distinct clinical and metabolic deficits in PCA and AD are not related to amyloid distribution. Neurology. 2011;76(21):1789-1796.

13 Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. J Int Neuropsychol Soc. 2002;8(3):448-460.

14 Habeck C, Razlighi Q, Gazes Y, Barulli D, Steffener J, Stern Y. Cognitive Reserve and Brain Maintenance: Orthogonal Concepts in Theory and Practice. Cereb Cortex. 2016 Jul 11. [Epub ahead of print]

15 Foubert-Samier A, Catheline G, Amieva H et al. Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. Neurobiol Aging. 2012;33(2):423.e15-25.

16 Kim J, Chey J, Kim SE, Kim H. The effect of education on regional brain metabolism and its functional connectivity in an aged population utilizing positron emission tomography. Neurosci Res. 2015;94:50-61.

17 Rzezak P, Squarzoni P, Duran FL et al. Relationship between Brain Age-Related Reduction in Gray Matter and Educational Attainment. PLoS One. 2015 Oct 16;10(10):e0140945

18 Arenaza-Urquijo EM, Landeau B, La Joie R et al. Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. Neuroimage. 2013;83:450-457.

19 Le Duff F, Develay AE, Quetel J et al. The 2008-2012 French Alzheimer plan: description of the national Alzheimer information system. J Alzheimers Dis. 2012;29(4):891-902.

20 Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA et al. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. Neurology. 2003;60(12):1909-1915.

21 Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Arnold SE. Education modifies the association of amyloid but not tangles with cognitive function. Neurology. 2005;65(6):953-5.

22 Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Baker SL et al. Tau, amyloid, and hypometabolism in a patient with posterior cortical atrophy. Ann Neurol. 2015;77(2):338-342.

23 Giacobini E, Gold G. Alzheimer disease therapy--moving from amyloid-β to tau. Nat Rev Neurol. 2013;9(12):677-686.

24 Lehmann M, Barnes J, Ridgway GR et al. Global gray matter changes in posterior cortical atrophy: a serial imaging study. Alzheimers Dement. 2012;8(6):502-12.

25 Aresi A, Giovagnoli AR. The role of neuropsychology in distinguishing the posterior cortical atrophy syndrome and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2009;18(1):65-70.

26 Isella V, Villa G, Mapelli C et al. The neuropsychiatric profile of posterior cortical atrophy. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2015;28(2):136-44.

27 Warren JD1, Fletcher PD, Golden HL. The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2012;8(8):451-464.

28 .Sharp ES, Gatz M. Relationship between education and dementia: an updated systematic review. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2011;25(4):289-304.

29 Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K et al. Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. Neurology. 2009;73(19):1571-1578.

30 Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2012;8(2):131-68.

31 Berkson J. Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. Biometrics. 1946;2(3):47-53.

32 Mendez MF, Shapira JS, Clark DG. "Apperceptive" alexia in posterior cortical atrophy. Cortex. 2007;43(2):264-270.

## 6.4. Discussion

Dans cet article nous avons montré que les patients avec ACP avaient un niveau d'éducation significativement plus élevé que les patients avec présentation typique de MA. Ce résultat corrobore notre hypothèse d'un effet différentiel de l'éducation sur la protection des structures cérébrales avec un effet moins marqué dans les régions postérieures et donc une susceptibilité plus importante aux processus pathologiques de la MA et donc l'expression d'une ACP.
L'importance de cette hypothèse pour expliquer le phénotype d'ACP est cependant à nuancer car chez les personnes à haut niveau d'éducation l'ACP reste certainement un diagnostic rare. L'éducation serait donc à considérer comme l'un des facteurs d'exposition de susceptibilité à l'ACP à côté d'autres facteurs environnementaux et génétiques.
L'effectif de la population ACP est très important comparativement aux études publiées jusqu'à présent dans la littérature (une centaine de patient tout au plus). Nous discuterons des limites plus bas dans cette partie mais on peut noter que l'on retrouve dans notre étude une population plus jeune que celle atteint de forme classique de MA (68,6 ans [IC 95% 67,8-69,4] contre 81,2 [80,2-80,3]), de même qu'une prédominance féminine mais moins marquée que pour la MA comme la majeure partie des études portant sur l'ACP.

De nombreuses limites sont discutées dans l'article. En premier lieu, malgré les résultats complémentaires présentés comme post hoc sur la distribution du niveau d'éducation de la population française et la comparaison avec les populations MA et ACP nous ne pouvons formellement éliminer un biais de Berkson [84-96]. Le biais décrit par Berkson est un biais de sélection qui apparait lorsque la probabilité d'inclusion dans l'étude des populations comparées différent justement à cause des facteurs d'exposition étudiés. Ici il est possible que les ACP les plus « éduqués » aient été inclus ainsi que les MA les moins « éduqués ». On ne peut exclure par ailleurs le même type de phénomène concernant les modalités d'adressage des patients et le lien possible à l'éducation sachant que 25,8% des patients ACP étaient adressés par un neurologue contre 5% pour les patients MA.

Le choix de travailler sur l'ACP dans la BNA a été guidé d'une part par le caractère assez spécifique de sa symptomatologie comparativement à d'autres diagnostics de démences et d'autre part sur le fait que le milieu spécialisé de la consultation mémoire permettait de gagner en spécificité diagnostique. .Néanmoins in fine on se heurte toujours à la difficulté de travailler

sur des diagnostics dont le niveau de standardisation ne permet pas d'atteindre le niveau d'études aux critères d'inclusion / non exclusion / exclusion mieux définis.

Ici encore ce n'est pas tant la significativité du résultat qui importe compte tenu des effectifs mais la force de l'association et son caractère graduel. Aussi il ne s'agit pas de « dredging » (fouille) de base de données [87] car nous nous sommes appuyé a priori sur une hypothèse physiopathologique basée sur des observations paracliniques (biologiques et d'imagerie structurelle ou métabolique) rapportées dans la littérature. Nous n'avons par ailleurs pas multiplié les variables (dépendantes et indépendantes) à la recherche d'association.
Ce travail, qui met en relation des paramètres « soft » : un diagnostic clinique et un niveau d'éducation déclaratif, doit être pris comme générateur d'hypothèses et confirmé d'abord par d'autres sources de données puis par des études avec un diagnostic mieux défini (critères cliniques, biologiques et d'imagerie, voire d'évolution) et des facteurs d'exposition mieux documentés.

# 7. Discussion générale et perspectives

## 7.1. Résumé des travaux

Les travaux présentés ont tenté d'apporter des éléments permettant d'apprécier la BNA comme outil épidémiologique potentiel.
Nous avons tout d'abord étudié en collaboration avec SPF la qualité des données de la BNA sous l'angle de la surveillance épidémiologique de la MA et des autres démences. Les résultats de ce travail montrent que sur certains paramètres : proportion de valeurs manquantes, existence de doublons, anomalie de l'identifiant unique, il existe des anomalies mais dans des proportions faibles. Nous pensons que cela traduit des problèmes d'organisation de l'architecture informatique et logicielle de la BNA mais avec peu d'impact pour l'exploitation épidémiologique de la base. Les problèmes concernant des variables comme les IADL, la profession ou le type d'accompagnant rendent l'exploitation de ces variables impossible en l'état et sont relatifs à un manque de communication efficace avec les centres mémoire et aussi à un certain manque de clarté dans la définition des variables. Enfin nous pensons que le travail réalisé est un point de départ vers l'organisation d'un véritable programme qualité de la base de données et nous fournissons plus haut une série de propositions pour améliorer la qualité des données de la BNA.

Un élément essentiel de la validité de la BNA concerne les diagnostics. En situation de pratique clinique quotidienne, il s'agit d'un élément crucial qui n'est pas « contrôlé » comme il peut l'être dans les études de cohortes ou les études expérimentales. A titre d'illustration nous avons souligné plus haut que la principale question des reviewers pour l'article publié dans la revue Neurology en 2015 concernait la validité du diagnostic de MCI dans la BNA. Les méthodes de validation des diagnostics sont nombreuses mais seules les méthodes évaluant la validité interne peuvent fournir une valeur prédictive positive, une sensibilité et une spécificité du diagnostic. Il n'est pas envisageable de valider tous les diagnostics dans la BNA, nous pensons qu'un programme de validation pourrait s'intéresser aux principaux diagnostics présents dans la BNA (MCI, MA, démence vasculaire…), mais que la validation doit être faite ad hoc en fonction de l'intérêt scientifique pour un diagnostic précis. C'est ce que nous aurions dû faire par exemple avant de mener l'étude sur les liens entre atrophie corticale postérieure et niveau d'éducation. A titre d'exemple on peut citer une revue des études de validation menée sur les diagnostics présents dans la General Practice Research Database [88]. Cette base de données contient les enregistrements des actes de médecine générale anonymes de 6% de la population du Royaume Uni. Entre 1987 et 2007, cette étude a recensé 212 publications mentionnant une méthode de validation diagnostique avec 357 validations menées sur 183 diagnostics différents. Les méthodes utilisées étaient dans 85% des cas à visée de validation externe des diagnostics.

Nos efforts se sont plus concentrés sur l'exploration de la validité externe que la validité interne de la base de données. Ce choix était motivé par plusieurs considérations. Nous avons pensé que le travail sur la validité interne était consommateur en ressources en temps, humaine et financière. On peut rappeler ici que les ressources humaines dédiées à la BNA comprenaient un temps plein informatique et l'équivalent d'un mi-temps médecin. Nous pensions également qu'il était important de valoriser rapidement la BNA sur le plan scientifique d'autant que celle-ci n'était pas rattachée à une équipe de recherche épidémiologique comme peuvent l'être en France les grandes cohortes épidémiologiques.

Du point de vue de la validité externe le travail sur la progression des patients MCI vers la MA est important car il montre qu'il possible avec la BNA de reproduire les taux de progression décrit dans la littérature dans des conditions plus contrôlées avec des procédures plus strictes de vérification diagnostique. Les reviewers ont souligné dans leurs commentaires la taille de l'échantillon comme une force et les conditions réelles de l'étude comme avantage et comme inconvénient. Avantage car nous avons effectivement montré l'intérêt de l'étude pour explorer l'utilisation du diagnostic de MCI en pratique clinique et son caractère opérant. Inconvénient

pour des raisons de validité diagnostique (partage d'une pratique commune de diagnostic dans tous les centres).

Les études sur les pratiques médicales sont également l'une des forces potentielles de la BNA. Dans les études présentées plus haut nous montrons qu'il est possible de déterminer des facteurs associés à la prescription de psychotropes cohérents avec la littérature.

Il faut cependant souligner que l'utilisation que nous avons faite de la BNA pour déterminer les tendances de prescription des antidépresseurs ou des neuroleptiques nous parait plus à risque de problèmes de validité car ces prescriptions peuvent être considérées comme des éléments moins essentiels que les prescriptions d'anti-démentiels par les médecins. Ainsi les tendances décrites devront être vérifiées en répétant l'analyse à distance et en confrontant les résultats avec des sources de données externes.

Nous n'avons par ailleurs pas reporté ici les résultats préliminaires d'une analyse consacrée à l'évolution de la prescription d'anti-démentiels dans la BNA que nous avons couplée à une analyse de l'EGB réalisée par l'équipe de pharmaco-épidémiologie de l'unité INSERM U1219. Les premiers résultats montreraient dans les 2 bases de données une diminution de l'exposition entre 2010 et 2014. Si ces résultats sont confirmés et affinés, ils constitueraient un élément supplémentaire de validité externe pour la BNA.

Enfin, le travail sur l'atrophie corticale postérieure montre un lien entre le niveau d'éducation et le syndrome qui supporterait une hypothèse physiopathologique. Cette étude a été refusée par 2 revues de rang A (SIGAPS, Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques) et une revue de rang C. Plusieurs explications peuvent être avancées. Premièrement, l'étude est très éloignée du cadre expérimental qui reste un cadre de référence dans la recherche étiologique des affections en médecine. Deuxièmement, bien que les symptômes soient assez caractéristiques de la maladie, nous n'avions pas de procédure de validation diagnostique des cas d'ACP à présenter dans l'article.

Globalement nous pensons avoir apporté des éléments pour montrer que la BNA peut être un outil épidémiologique dont les principales forces sont : de disposer d'effectifs importants et d'une représentativité très probable de l'ensemble des centres mémoire français et leur activité.

## 7.2. Perspectives

### 7.2.1. Les évolutions au niveau de la base de données

Nous avons formulé plus haut dans le tableau 4 les propositions pour améliorer la qualité de la BNA.
En complément, nous pensons également qu'il est indispensable pour donner sa pleine dimension à l'outil de :
- disposer d'une procédure pour valider un diagnostic particulier en fonction de l'étude épidémiologique envisagée. Cette même procédure pourrait être employée à chaque fois qu'une équipe de recherche s'intéresse à une entité diagnostique
- enrichir la base de données en tenant compte des contraintes législatives et règlementaires en priorisant la localisation géographique du patient (commune de domicile par exemple), les traitements pharmacologiques (passer de la classe pharmacologique à la dénomination commune internationale, posologies, durée de traitement) et une documentation plus précise de la prise en charge non médicamenteuse. Deux solutions nous apparaissent possibles : travailler aux possibilités de chainage ou augmenter le nombre d'items renseignés par les centres
- redéfinir la variable année de diagnostic en distinguant l'année de la première consultation spécialisée et l'année du premier diagnostic porté

L'ensemble de ces éléments ne peuvent être envisagés qu'avec le soutien des pouvoirs publics. Il est indispensable que l'utilisation des moyens alloués soit évaluée et optimisée dans le sens d'une plus grande qualité de la base de données.

### 7.2.2. Une base de données plus intégrée dans le système de santé

Nous avons à plusieurs reprises indiqué l'intérêt de lier la base de données à d'autres bases nationales et dans un premier temps de donner la possibilité technique de le faire. Nous avons également porté l'attention sur une utilisation plus systématisée de la BNA par les ARS notamment.

Le retour aux centres mémoire nous semble également important pour augmenter la qualité de la BNA mais aussi pour que les praticiens des centres s'approprient plus la base. Outre l'étude que nous proposons pour évaluer le niveau actuel de satisfaction et d'utilisation de la base, il est important de mieux structurer le retour d'information en instituant un rapport d'activité annuel à destination des centres. Il faudrait également systématiser dans les soumissions d'article l'ajout d'une annexe avec les noms des praticiens contributeurs à la BNA. Nous ne disposions pas de liste de ce type.

La génération des données, leur recueil, leur analyse et l'interprétation de ces analyses font d'une base comme la BNA un projet collaboratif. La gouvernance du projet est essentielle au succès. Le succès d'un tel projet nécessite des règles de management claires, un code de conduite et des participants œuvrant pour le bien commun [89]. Il s'agit d'un changement de paradigme en termes de recherche. Classiquement le chercheur ou le producteur de données est focalisé sur ses propres données et leur valorisation à travers les financements obtenus, les publications ou la progression de carrière qui résulte du travail fourni. Dans le cadre des grosses bases de données, les participants à la recherche doivent être focalisés prioritairement sur la création de données de la meilleure qualité possible plutôt que sur leur exploitation. Ils doivent donc accepter que les données soient alternativement exploitées par d'autres, étant eux-mêmes possiblement amenés à exploiter des données ne leur appartenant pas. La formalisation et la transparence des règles, qu'elles concernent les modalités de recueil ou de valorisations scientifiques, sont des conditions nécessaires à l'adhésion des participants face à ce qui peut apparaitre comme une perte d'autonomie [90]. La prise de décision si elle doit être concertée ne doit pas être le fait de tous sous peine de paralysie. En contrepartie des décideurs doivent être clairement désignés. La communication est l'un des rouages essentiel du projet BNA et l'équipe de coordination doit être en mesure de maintenir un niveau

En tant qu'équipe de coordination nous avons initié plusieurs actions (collaboration avec l'unité INSERM U897 sur ce travail de thèse, instauration d'un comité scientifique) pour ouvrir la base de données aux équipes de recherche françaises en épidémiologie. Nous pensons que la formalisation d'une collaboration avec une ou plusieurs équipes de recherche dans le champ de l'épidémiologie du vieillissement ou des affections neurodégénératives seraient profitables à la BNA et à son rayonnement scientifique.

# Références


1. Maladie d'Alzheimer – enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. Éditions Inserm 2008. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Collection Expertise collective, 656 pages.
2. Helmer C, Pérès K, Pariente A, Pasquier F, Auriacombe S, Poncet M, Portet F, Rouaud O, Ritchie K, Tzourio C, Dartigues JF. Primary and secondary care consultations in elderly demented individuals in France. Results from the Three-City Study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;26(5):407-15
3. Helmer C, Pérès K, Letenneur L, Guttiérez-Robledo LM, Ramaroson H, Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;22(1):87-94
4. Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A, Montlahuc C, Commenges D, Leffondre K, Dufouil C, Elbaz A, Tzourio C, Ménard J, Dartigues JF, Joly P 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. Eur J Epidemiol. 2013 Jun;28(6):493-502.
5. Alzheimer Disease International World Alzheimer Report 2009. Available from : https://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf
6. Beekly DL, Ramos EM, Lee WW, Deitrich WD, Jacka ME, Wu J, Hubbard JL, Koepsell TD, Morris JC, Kukull WA; NIA Alzheimer's Disease Centers. The National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) database: the Uniform Data Set. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2007 Jul-Sep;21(3):249-58.
7. Beekly DL, Ramos EM, van Belle G, Deitrich W, Clark AD, Jacka ME, Kukull WA; NIA-Alzheimer's Disease Centers.The National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) Database: an Alzheimer disease database. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2004 Oct-Dec;18(4):270-7.
8. Ankri J, Van Broeckhoven C. Evaluation du plan Alzheimer 2008-2012. Available from http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport-evaluation-plan-alzheimer-2012.pdf
9. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Plan Maladies Neuro-Dégénératives 2014-2019. Available from : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_maladies_neuro_degeneratives_def.pdf.

10. Haut Conseil de la Santé Publique. Pour une meilleure utilisation des bases de données nationales pour la santé publique et la recherche. Collection Documents. Mars 2012.

11. Goldberg M, Carton M, Gourmelen J, Genreau M, Montourcy M, Le Got S, Zins M. The opening of the French national health database: Opportunities and difficulties. The experience of the Gazel and Constances cohorts. Rev Epidemiol Sante Publique. 2016 Jul 27. [Epub ahead of print]

12. JM Last. A dictionary of epidemiology. 4th edition. Oxford University Press. 2000.

13. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. J Clin Epidemiol. 2005 Apr;58(4):323-37.

14. Couris CM, Forêt-Dodelin C, Rabilloud M, Colin C, Bobin JY, Dargent D, Raudrant D, Schott AM. Sensitivity and specificity of two methods used to identify incident breast cancer in specialized units using claims databases. Rev Epidemiol Sante Publique. 2004 Apr;52(2):151-60.

15. Gavrielov-Yusim N, Friger M. Use of administrative medical databases in population-based research. J Epidemiol Community Health. 2014 Mar;68(3):283-7.

16. Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R, Lam M, Seguin R. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. BMC Med Res Methodol. 2003 Dec 22;3:28.

17. Flay BR. Efficacy and effectiveness trials (and other phases of research) in the development of health promotion programs. Prev Med. 1986;15(5):451-74.

18. Steckler A, McLeroy KR. The importance of external validity. Am J Public Health. 2008;98(1):9-10.

19. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. Lancet. 2002 Jan 26;359(9303):341-5.

20. Suissa S, Garbe E. Primer: administrative health databases in observational studies of drug effects--advantages and disadvantages. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007;3(12):725-32.

21. van Walraven C, Austin P. Administrative database research has unique characteristics that can risk biased results. J Clin Epidemiol. 2012;65(2):126-31.

22. Le Duff F, Develay AE, Quetel J, Lafay P, Schück S, Pradier C, Robert P; French National Alzheimer dataBank (BNA). The 2008-2012 French Alzheimer plan: description of the national Alzheimer information system. J Alzheimers Dis. 2012;29(4):891-902.

23. Anthony S, Pradier C, Chevrier R, Festraëts J, Tifratene K, Robert P. The French National Alzheimer database: a fast growing database for researchers and clinicians. Dement Geriatr Cogn Disord. 2014;38(5-6):271-80.

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

25. Contrat d'objectifs et de performance 2014-2017. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2014. 32 p.

26. Institut canadien d'information sur la santé, Le cadre de la qualité des données de l'ICIS 2009, Ottawa (Ont.), ICIS, 2009.

27. Kahn MG, Raebel MA, Glanz JM, Riedlinger K, Steiner JF. A pragmatic framework for single-site and multisite data quality assessment in electronic health record-based clinical research. Med Care. 2012;50 Suppl:S21-9.

28. Whitney CW, Lind BK, Wahl PW. Quality assurance and quality control in longitudinal studies. Epidemiol Rev. 1998; 20(1):71–80

29. Vantongelen K, Rotmensz N, van der Schueren E. Quality control of validity of data collected in clinical trials. EORTC Study Group on Data Management (SGDM). Eur J Cancer Clin Oncol. 1989;25(8):1241–7.

30. Arts DG, De Keizer NF, Scheffer GJ Defining and improving data quality in medical registries: a literature review, case study, and generic framework. J Am Med Inform Assoc. 2002;9(6):600-11.

31. Weiskopf NG, Weng C. Methods and dimensions of electronic health record data quality assessment: enabling reuse for clinical research. J Am Med Inform Assoc. 2013;20(1):144-51.

32. Mura T, Dartigues JF, Berr C. How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050. Eur J Neurol. 2010;17(2):252-9.

33. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):270-9.

34. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association

workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):263-9.

35. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):280-92.

36. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza LC, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol. 2010;9(11):1118-27.

37. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. J Intern Med. 2014;275(3):214-28.

38. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999;56(3):303-8.

39. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B; International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. Mild cognitive impairment. Lancet. 2006;367(9518):1262-70.

40. Feldman HH, Jacova C. Mild cognitive impairment. Am J Geriatr Psychiatry. 2005;13(8):645-55.

41. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnestic type: an epidemiologic study. Neurology. 2004;63(1):115-21.

42. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Rocca WA, Petersen RC. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. Neurology. 2012;78(5):342-51.

43. Ward A, Tardiff S, Dye C, Arrighi HM. Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2013;3(1):320-32.

44. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. JAMA. 2014;312(23):2551-61.

45. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet. 2013;381(9868):752-62.

46. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, Bell CM, Lee PE, Fischer HD, Herrmann N, Gurwitz JH, Rochon PA. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Ann Intern Med. 2007;146(11):775-86.

47. Ballard C, Day S, Sharp S, Wing G, Sorensen S. Neuropsychiatric symptoms in dementia: importance and treatment considerations. Int Rev Psychiatry. 2008;20(4):396-404.

48. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Recommandations de bonnes pratiques. 2009 Available from : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-recommandations.pdf

49. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Recommandations de bonnes pratiques. 2011. Available from : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf

50. Montagnier D, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF, Rainfray M, Pérès K, Lechevallier-Michel N, Fourrier-Réglat A. Evolution of prevalence of depressive symptoms and antidepressant use between 1988 and 1999 in a large sample of older French people: Results from the personnes agées quid study. J Am Geriatr Soc. 2006;54(12):1839-45.

51. Breining A, Bonnet-Zamponi D, Zerah L, Micheneau C, Riolacci-Dhoyen N, Chan-Chee C, Deligne J, Harlin JM, Boddaert J, Verny M, Leperre-Desplanques A. Exposure to psychotropics in the French older population living with dementia: a nationwide population-based study. Int J Geriatr Psychiatry. 2016 May 29. [Epub ahead of print]

52. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, Kales HC. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. JAMA Psychiatry. 2015;72(5):438-45.

53. Foebel A, Ballokova A, Wellens NI, Fialova D, Milisen K, Liperoti R, Hirdes JP. A retrospective, longitudinal study of factors associated with new antipsychotic medication use among recently admitted long-term care residents. BMC Geriatr. 2015 Oct 19;15:128.

54. Bonin-Guillaume S, Martin G, Zafack J, Gentile G, Allaria-Lapierre V, Sciortino V, Thirion X, Micallef J. Antipsychotic use in the cohort PACA-Alz in patients with Alzheimer's disease and other dementia in 2010. Therapie. 2014;69(3):213-22.

55. Arbus C, Gardette V, Bui E, Cantet C, Andrieu S, Nourhashémi F, Schmitt L, Vellas B; REAL.FR Group. Antidepressant use in Alzheimer's disease patients: results of the REAL.FR cohort. Int Psychogeriatr. 2010;22(1):120-8.

56. Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national safety warnings. Eur Neuropsychopharmacol. 2014 Jan;24(1):95-104.

57. Wastesson JW, Ringbäck Weitoft G, Johnell K. Educational disparities in antipsychotic drug use among older people with and without dementia in Sweden. Acta Psychiatr Scand. 2015;132(1):20-8.

58. Alzheimer Disease International World Alzheimer Report 2011. Available from : https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2011.pdf

59. Alzheimer Disease International World Alzheimer Report 2013. Available from : https://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/WorldAlzheimerReport2013.pdf

60. Iliffe S, Robinson L, Brayne C, Goodman C, Rait G, Manthorpe J, Ashley P; DeNDRoN Primary Care Clinical Studies Group. Care Clinical Studies Group. Primary care and dementia: 1. diagnosis, screening and disclosure. Int J Geriatr Psychiatry. 2009;24(9):895-901

61. Alzheimer Disease International World Alzheimer Report 2014. Available from : https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2014.pdf

62. Schrijvers EM, Verhaaren BF, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MM. Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. Neurology. 2012;78(19):1456-63.

63. Langa KM, Larson EB, Karlawish JH, Cutler DM, Kabeto MU, Kim SY, Rosen AB. Trends in the prevalence and mortality of cognitive impairment in the United States: is there evidence of a compression of cognitive morbidity? Alzheimers Dement. 2008;4(2):134-44.

64. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Collaboration. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. Lancet 2013;382(9902):1405-12.

65. .Qiu C, von Strauss E, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. Neurology. 2013;80(20):1888-94.

66. Robinson L, Tang E, Taylor JP. Dementia: timely diagnosis and early intervention. BMJ. 2015 Jun 16;350:h3029.

67. Brooker D, La Fontaine J, Evans S, Bray J, Saad K. Public health guidance to facilitate timely diagnosis of dementia: ALzheimer's COoperative Valuation in Europe recommendations. Int J Geriatr Psychiatry. 2014;29(7):682-93.

68. Doblhammer G, Fink A, Zylla S, Willekens F. Compression or expansion of dementia in Germany? An observational study of short-term trends in incidence and death rates of dementia between 2006/07 and 2009/10 based on German health insurance data. Alzheimers Res Ther. 2015;7(1):66.

69. O'Loughlin C, darley J. Has the referral of older adults with dementia changed since the availability of acetylcholinesterase inhibitors and the NICE guidelines. Psychiatric Bullentin 2006;30:131-134.

70. Grimmer T, Beringer S, Kehl V, Alexopoulos P, Busche A, Förstl H, Goldhardt O, Natale B, Ortner M, Peters H, Riedl L, Roßmeier C, Valentin W, Diehl-Schmid J, Kurz A. Trends of patient referral to a memory clinic and towards earlier diagnosis from 1985-2009. Int Psychogeriatr. 2015 Dec;27(12):1939-44

71. Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. Arch Neurol. 1988;45(7):789-93.

72. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. Lancet Neurol. 2012;11(2):170-178.

73. Whitwell JL, Jack CR Jr, Kantarci K et al. Imaging correlates of posterior cortical atrophy. Neurobiol Aging. 2007;28(7):1051-61.

74. Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW Jr, Storandt M, Morris JC. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. Neurology. 2004;63(7):1175-1180.

75. Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. Neurology. 2004;63(7):1168-1174

76. de Souza LC, Corlier F, Habert MO et al. Similar amyloid-β burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. Brain. 2011;134:2036-2043.

77. Beaufils E, Ribeiro MJ, Vierron E et al. The Pattern of Brain Amyloid Load in Posterior Cortical Atrophy Using (18)F-AV45: Is Amyloid the Principal Actor in the Disease? Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2014;4(3):431-441.

78. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. J Int Neuropsychol Soc. 2002;8(3):448-460.

79. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Education and dementia: what lies behind the association? Neurology. 2007 Oct 2;69(14):1442-50.

80. Foubert-Samier A, Catheline G, Amieva H et al. Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. Neurobiol Aging. 2012;33(2):423.e15-25.

81. Kim J, Chey J, Kim SE, Kim H. The effect of education on regional brain metabolism and its functional connectivity in an aged population utilizing positron emission tomography. Neurosci Res. 2015;94:50-61.

82. Rzezak P, Squarzoni P, Duran FL et al. Relationship between Brain Age-Related Reduction in Gray Matter and Educational Attainment. PLoS One. 2015 Oct 16;10(10):e0140945

83. Arenaza-Urquijo EM, Landeau B, La Joie R et al. Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. Neuroimage. 2013;83:450-457.

84. Berkson J. Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. Biometrics. 1946;2(3):47-53.

85. Berkson J. Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. Biometrics. 1946;2(3):47-53.

86. Walter SD. Berkson's bias and its control in epidemiologic studies. J Chronic Dis. 1980;33(11-12):721-5.

87. Smith GD, Ebrahim S. Data dredging, bias, or confounding. BMJ. 2002;325(7378):1437-8.

88. Herrett EL, Thomas SL, Smeeth L. Validity of diagnoses in the general practice research database. Br J Gen Pract. 2011;61(588):438-9.

89. Birney E. The making of ENCODE: Lessons for big-data projects. Nature. 2012;489(7414):49-51.

90. The Royal Society. Science as an open enterprise. June 2012. Available from : https://royalsociety.org/~/media/policy/projects/sape/2012-06-20-saoe.pdf

Annexe 1 : compte rendu du workshop Innovation Alzheimer du 6 novembre 2014

**Banque Nationale Alzheimer : quelles potentialités ? à quelles conditions ?**
**Workshop Innovation Alzheimer**
**Nice, Jeudi 6 novembre 2014**

Participants : Dr Eric Assemat (CM Gap), Mme Nathalie Beltzer (InVS), M. David Bensamon (CHU de Nice), Mme Laure Carcaillon (InVS), Mme Laure Chantepy (Sogeti), M. Roland Chevrier (CHU de Nice), Dr Bénédicte Defontaines (neurologue libéral, réseau Aloïs), M Frédéric Lavandier (édition de logiciel), Mme Vittoria Vocino (CHU de Nice).
Animation : Dr Karim Tifratene (CHU de Nice)
Compte rendu : Dr Karim Tifratene (CHU de Nice)

Contexte : la BNA recueille l'activité des centres mémoire et de médecins libéraux volontaires hors centre spécialisé en France. A chaque consultation des informations sur le patient et sa prise en charge sont intégrés à la BNA. En 2014, la BNA dispose d'un recul de 5 ans, comporte 1,3 million d'acte pour environ 500 000 patients. Un conseil scientifique de la BNA s'est constitué et s'est réuni pour la première fois en septembre 2014 avec comme premier objectif de statuer sur la qualité des données recueillies et de prendre les dispositions nécessaires pour que la BNA puisse être exploitée sur le plan scientifique.
L'objectif de ce workshop était de réfléchir aux conditions nécessaires à l'exploitation correcte de la BNA dans une optique épidémiologique.
Le travail s'est articulé autour d'une présentation structurée abordant l'historique de la base de données, sa structure actuelle, des données de l'année 2013 ainsi que des travaux déjà publiés ou en cours.

**Principales propositions discutées lors du workshop :**
*** Recueillir l'activité de consultation mémoire hors centre spécialisé via la mise en place d'un échantillon représentatif des médecins libéraux en France**
*** Faire des données BNA les données support du rapport d'activité des centres envoyé annuellement aux ARS**
*** Recueillir la localisation géographique du lieu de vie du patient via code postal**
*** Donner les moyens à la BNA d'être liée à d'autres bases de données**

## A. THEMES ABORDES LORS DU WORKSHOP

- **Exhaustivité du recueil**

La question se pose à plusieurs niveaux :

- Au sein d'un centre, quel est le niveau d'exhaustivité du recueil BNA par rapport à l'activité réelle du centre ?
- En termes de couverture de l'ensemble des centres spécialisés : CMRR (100%), CM (environ 80% des centres français mais difficulté à obtenir un dénominateur précis), médecins avec activité de consultation mémoire mais hors centre spécialisé (voir ci-dessous)
- Au niveau de l'ensemble des patients relevant des pathologies recueillies dans la BNA (maladies ou troubles liés à la mémoire ou à la cognition)

Le premier niveau n'est pas apprécié à ce jour. Il est probable qu'il existe de fortes disparités selon les centres.
Le deuxième niveau peut être apprécié hormis l'approximation concernant le nombre de centre mémoire sur le territoire.
Sur le dernier aspect, l'exemple de la maladie d'Alzheimer montre qu'une proportion non négligeable de malades (probablement plus de 50% des malades) soit ne sont pas diagnostiqués soit ne sont pas pris en charge spécifiquement dans le système de soin.

- **Les médecins hors centre mémoire** (spécialistes libéraux et centres mémoires ambulatoires)

Les médecins avec activité de consultation mémoire mais hors centre spécialisé contribuent selon le principe du volontariat à la BNA, plusieurs problèmes sont soulevés lors du workshop :

a) Une sous-représentation de ces professionnels dans la BNA : il est probable que le nombre de médecins libéraux ayant une activité de consultation mémoire hors centre spécialisé se situe entre 250 et 600. Parmi ces médecins 50 (8 à 20%) ont participé en 2014 au recueil BNA en envoyant au moins un CIMA (corpus minimum d'information Alzheimer). Or le profil patient (plus jeune, niveaux socio-culturel et économique plus élevés), les modalités de prises en charge (attitudes diagnostiques et thérapeutiques) et le parcours patient semblent différer de ceux des centres spécialisés.
b) La saisie dans le système BNA constitue une charge de travail (temps) qui dans la plus grande partie des cas n'est pas effectuée par le médecin. Ainsi, les médecins qui participent sont ceux qui disposent de la ressource nécessaire à la saisie au niveau individuel ou via regroupements/mutualisations.
c) Le retour d'information BNA vers ces professionnels est questionné.
    a. Tous les 6 mois un document qualité (% de valeurs manquantes sur certaines variables et contrôles de cohérence) est envoyé. L'indicateur : taux de patients avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer avec un MMSE > 26 est critiqué car notamment en libéral le diagnostic de MA fait sur biomarqueur est réalisé et déclaré comme tel à la BNA même quand le MMSE est >26. Cette situation est décrite comme fréquente rendant ainsi l'indicateur de cohérence de saisie peu pertinent.
    b. La lettre mensuelle de la BNA est utile mais pas personnalisée
    c. Les outils de génération de rapport en ligne sur le site de la BNA (édition de rapports spécifiques au médecin ou au centre) sont peu connus et peu utilisés.
    d. Au niveau individuel le système d'information propre du médecin est souvent plus riche que le contenu de la BNA (notamment sur les traitements prescrits et les co-morbidités).

- **Les variables recueillies par le système BNA**

a. Diagnostic

Les diagnostics renseignés dans la BNA sont déclaratifs (CIM 10). La BNA ne prévoit pas de contrôle de critères diagnostics.

b. Date de naissance

La date de naissance n'est pas renseignée entièrement (seule est disponible l'année de naissance). Ceci rend les calculs d'âge approximatifs et limite les capacités de lier la BNA à d'autres bases de données médicales ou de décès.

c. Education

Cette variable se décline en 5 modalités (aucun, primaire, secondaire 1, secondaire 2, supérieur). Le groupe de travail fait remarquer que l'utilisation de cette variable dans les études épidémiologiques doit prendre en compte l'effet générationnel pour permettre les comparaisons.

d. ALD

Cette variable correspond à l'existence d'une ALD indépendamment du type d'ALD (15 pour démence ou autre). Les médecins cliniciens présents confirment que cette variable est renseignée « oui » également lorsque le patient atteint de démence est en ALD pour une autre affection.

e. Traitements médicamenteux

La BNA recensent l'existence d'un traitement au moment de l'acte en distinguant : inhibiteur de l'acétylcholinestérase, mémantine, antidépresseur, anxiolytique, hypnotique, neuroleptique et nootropes. Par défaut la valeur de ces 7 variables est 0 (correspondant à « pas de traitement », la valeur 1 correspondant à « traité ») et non « valeur manquante ». Ainsi le patient peut être considéré à tort comme non traité alors que la variable n'a pas été renseignée.
Il n'y pas de données sur : les DCI (dénomination commune internationale), les posologies, les durées de traitement, les motifs de traitement, l'appréciation de l'observance.

f. Origine géographique du patient

Cette variable comprend les modalités suivantes : « même ville que celle du centre », « + de 50 km du lieu de consultation », « pas la même région que celle du lieu de consultation », « hors de France ».
Cette variable est peu informative et ne permet pas une approche géographique fine. Une localisation « correcte » du patient permettrait d'introduire dans les analyses BNA les dimensions sociales, démographiques, économiques et d'infrastructures à partir d'autres sources de données (INSEE…).

g. Variables accompagnant (existence et type d'accompagnant) et profession (exercée actuellement ou dernière profession exercée)

Ces variables ont été introduites dans la BNA en 2012. Elles comportent une part importante de valeurs manquantes (plus de 70% des patients) rendant leur exploitation difficile.

- **Variables non recueillies**

a. Décès

A ce jour une variable fin de suivi existe mais les patients n'étant pas captif du système la fin de suivi est difficilement identifiable et lorsqu'elle est identifiée le système BNA n'est pas forcément mis à jour.

Il n'y a pas de lien avec le CépiDC. Les données patients BNA étant anonymisées les liens avec cette base de données pourraient se faire mais uniquement à partir d'une approche probabiliste.

b. Traitements (voir supra)
c. Date de naissance (jour et mois, voir supra)
d. Code postal de résidence (voir supra)

## B. SOLUTIONS ENVISAGEES

### 1. Recourir à un échantillon représentatif des médecins libéraux hors centre.

En 2013 *les actes relatifs aux professionnels hors centre spécialisé représentaient 3,2%* de l'ensemble des actes transmis à la BNA (CM : 70,7% et CMRR : 26,1%). Il est difficile d'apprécier la part réelle de la prise en charge par ce type de professionnel en pratique courante. *62 professionnels hors centre ont contribué au recueil BNA en 2013 (50 en 2014 au 30 juin 2014).* De la même façon s'il serait souhaitable de disposer du nombre de praticiens libéraux ayant une activité de consultation mémoire, on peut penser que le nombre de médecins participant au recueil BNA est faible par rapport au nombre total de médecins avec ce type d'activité sur le territoire.

Un **échantillon représentatif des médecins libéraux hors centre** permettrait :

- D'avoir des informations plus valides sur l'activité de consultation mémoire de ces professionnels
- De focaliser le soutien à apporter (logistique et financier) sur un nombre restreint de professionnels
- De pouvoir mener des études plus spécifiques sur cette catégorie
- De faire un retour plus informatif à l'ensemble des médecins appartenant à cette catégorie (dans et hors échantillon)

### 2. Faire en sorte que les rapports d'activité des centres mémoire envoyés annuellement aux ARS soient issus des données BNA

La BNA recueille un nombre limité d'informations (corpus minimum d'information Alzheimer, CIMA). Souvent le système d'information propre au centre est plus riche (notamment sur les traitements médicamenteux et les prises en charge non médicamenteuses).

Par ailleurs, à défaut d'une vérification sur site ou d'une comparaison des chiffres transmis annuellement aux ARS avec ceux transmis à la BNA, nous n'avons pas d'idée sur l'exhaustivité du recueil au sein d'un même centre.

Si les **rapports d'activité des centres mémoire envoyés annuellement aux ARS étaient issus des données BNA** cela permettrait :

- De garantir une meilleure exhaustivité des informations transmises à la BNA
- D'exclure la saisie des données du champ du soutien financier/logistique lié à la BNA

### 3. Donner les moyens nécessaires à la saisie des informations BNA et/ou mutualiser les moyens de façon pérenne

On peut présumer que la saisie des informations BNA n'est pas réalisée par le professionnel de santé mais le plus souvent par du personnel non médical (personnel technique, personnel administratif…).

Lors de l'atelier les témoignages apportés montrent que sans un soutien pérenne la saisie des informations vers la BNA est menacée. (Il est à noter qu'à ce jour le dispositif est toujours en montée en charge avec un nombre croissant d'actes saisis entre 2009 et 2014).

Il fait part également d'une expérience de mutualisation des moyens de saisie au niveau du CM de Gap (Alpes Nord). Il s'agit d'une **approche territoriale** regroupant 6 sites de consultation et bénéficiant pour la saisie des données BNA d'une ressource dédiée (technicienne d'étude clinique). Ce type d'expérience, certes adapté au contexte territorial, serait à encourager.
On peut par ailleurs attendre de l'utilisation des données BNA par les centres à des fins de rapport d'activité ARS, qu'une redistribution des moyens se fasse au sein d'un même centre afin d'assurer une bonne saisie des informations BNA.

**4. Organiser un retour d'information répondant aux spécificités des pratiques et aux demandes des utilisateurs**

**4.1. Revoir les indicateurs qualité et/ou préciser les normes associées**

A ce jour un rapport qualité (% de données manquantes et incohérences) est adressé aux centres participants tous les 6 mois.
Certains indicateurs : taux de mmse >26 et diagnostic de maladie d'Alzheimer ou patient MCI avec MMSE <20 peuvent être expliqués soit par le recours aux biomarqueurs pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer soit par le fait que le score MMSE d'un individu s'interprète également en fonction de son niveau socio-éducatif (ex : patient MCI illettré avec MMSE à 19).
Le groupe suggère de revoir certains indicateurs (dont ceux cités précédemment) et/ou d'y adosser des règles pour l'interprétation.

**4.2. Adapter le retour d'information**

A la question : au niveau d'un centre quelle peut être l'utilité des informations BNA ?
Il a été répondu les 2 éléments suivants :
1. Les données du centre consignées dans la BNA sont moins nombreuses et moins précises que celles dont dispose le centre dans son système d'information propre (ex : Calliope). La BNA n'est pas utile pour analyser les données d'un centre pris isolément.
2. L'intérêt de la BNA se situe dans sa capacité à situer un centre donné par rapport à l'environnement. Cet environnement peut être défini de différentes façons : centres de même nature (CM, CMRR, médecins hors centre), unités géographiques (département, région, territoire de santé, ruralité…), de volume d'activité comparable…
Les rapports d'activité des centres émis par la BNA réalisent en routine des comparaisons du centre au reste du pays. **Des niveaux supplémentaires de comparaison (point 2) pourraient être introduits en routine.**

**5. Faire de la BNA une base de données potentiellement liable à d'autres bases de données nationales**

Les données de la BNA sont anonymisées par une procédure FOIN (Fonction d'occultation d'identifiant nominatif). Le NIR n'est pas disponible dans la base de données.
Le chainage des bases de données dépend des variables présentes dans les bases et de la quantité d'information qu'elles apportent dans cet objectif.
A ce jour la BNA dispose de peu d'informations capables de soutenir les procédures de chainage : sexe, date de naissance mais limitée à l'année de naissance, ALD (indépendamment du type), APA.
Une réflexion serait à mener pour établir les conditions d'un chainage efficace sans remettre en cause la nécessité d'anonymisation des données.

**6. Modifier la variable origine géographique pour la rendre plus informative**

Introduire le code postal du lieu d'habitation en saisie obligatoire permettrait d'ouvrir la BNA à des approches territoriales mieux construites.

## Tableau de synthèse des problématiques abordées et des solutions proposées.

| **Problématique** | | **Solution proposée** |
|---|---|---|
| **Thème** | **Description** | |
| Médecins libéraux et consultations mémoire ambulatoires | • Problèmes de représentativité (biais de sélection + sous-représentation dans la BNA)<br>• Déséquilibre en termes de volumes (/CR et CMRR) | ➔ Recueil par échantillon représentatif des médecins libéraux avec activité de consultation mémoire<br>➔ Pérennisation des consultations ambulatoires |
| Exhaustivité du recueil | • Au niveau du centre<br>• Médecins libéraux<br>• Patients hors prise en charge spécialisée | ➔ Faire des données BNA le support des rapports d'activités envoyés aux ARS<br>➔ Echantillon représentatif des médecins libéraux avec activité de consultation mémoire, financement spécifique<br>➔ Faire de la BNA une base liable avec d'autres bases de données (ajout/modification de variables) |
| Retour d'information vers les centres participants | • Contrôle qualité<br>• Retour utilisateur | ➔ Revoir les variables analysées sous l'angle des valeurs manquantes<br>➔ Revoir le contrôle de cohérence<br>➔ Sélectionner les données pertinentes et comparer le centre aux autres centres de la région, aux centres de même type (CM, CMRR ou hors centre) et aux résultats nationaux |
| Variables de la BNA | • Date de naissance<br>• Traitements médicamenteux<br>• Localisation géographique<br>• Décès | ➔ Adjoindre le jour et le mois<br>➔ Ajouter : DCI, posologie, durée de traitement, (éléments d'observance)<br>➔ Introduire le code postal (ou commune) de domicile<br>➔ Contact annuel des centres avec les patients ou les familles |

Annexe 2 : modalités des 24 variables sélectionnées dans le cadre de l'évaluation des potentialités de la BNA pour la surveillance de la MA et des autres démences

**Modalités de la variable PatientAccompagnement**

| ID | Nom |
|---|---|
| 1 | Conjoint |
| 2 | Enfant |
| 3 | Bel enfant |
| 4 | Petit enfant |
| 5 | Neveu ou nièce |
| 6 | Frère ou soeur |
| 7 | Curateur |
| 8 | Aucun |
| 9 | Autres |
| 10 | Sans Informations |

**Modalités des variables dclAPA, dclALD**

| ID | Nom |
|---|---|
| 1 | Non |
| 2 | Oui |
| 3 | Sans Information |

**Modalités de la variable Centredepartement**

| ID | Nom | Region correspondante |
|---|---|---|
| 1 | Bas-Rhin | 1 |
| 2 | Haut-Rhin | 1 |
| 3 | Dordogne | 2 |
| 4 | Gironde | 2 |
| 5 | Landes | 2 |
| 6 | Lot-et-Garonne | 2 |
| 7 | Pyrénées-Atlantiques | 2 |
| 8 | Allier | 3 |
| 9 | Cantal | 3 |
| 10 | Haute-Loire | 3 |
| 11 | Puy-de-Dôme | 3 |
| 12 | Calvados | 4 |
| 13 | Manche | 4 |
| 14 | Orne | 4 |
| 15 | Côte-d'Or | 5 |
| 16 | Nièvre | 5 |
| 17 | Saône-et-Loire | 5 |
| 18 | Yonne | 5 |

| | | |
|---|---|---|
| 19 | Côtes-d'Armor | 6 |
| 20 | Finistère | 6 |
| 21 | Ille-et-Vilaine | 6 |
| 22 | Morbihan | 6 |
| 23 | Cher | 7 |
| 24 | Eure-et-Loir | 7 |
| 25 | Indre | 7 |
| 26 | Indre-et-Loire | 7 |
| 27 | Loir-et-Cher | 7 |
| 28 | Loiret | 7 |
| 29 | Ardennes | 8 |
| 30 | Aube | 8 |
| 31 | Marne | 8 |
| 32 | Haute-Marne | 8 |
| 33 | Corse-du-Sud | 9 |
| 34 | Haute-Corse | 9 |
| 35 | Doubs | 10 |
| 36 | Jura | 10 |
| 37 | Haute-Saône | 10 |
| 38 | Territoire de Belfort | 10 |
| 39 | Eure | 11 |
| 40 | Seine-Maritime | 11 |
| 41 | Paris | 12 |
| 42 | Seine-et-Marne | 12 |
| 43 | Yvelines | 12 |
| 44 | Essonne | 12 |
| 45 | Hauts-de-Seine | 12 |
| 46 | Seine-Saint-Denis | 12 |
| 47 | Val-de-Marne | 12 |
| 48 | Val-d-Oise | 12 |
| 49 | Aude | 13 |
| 50 | Gard | 13 |
| 51 | Hérault | 13 |
| 52 | Lozère | 13 |
| 53 | Pyrénées-Orientales | 13 |
| 54 | Corrèze | 14 |
| 55 | Creuse | 14 |

| | | |
|---|---|---|
| 56 | Haute-Vienne | 14 |
| 57 | Meurthe-et-Moselle | 15 |
| 58 | Meuse | 15 |
| 59 | Moselle | 15 |
| 60 | Vosges | 15 |
| 61 | Ariège | 16 |
| 62 | Aveyron | 16 |
| 63 | Haute-Garonne | 16 |
| 64 | Gers | 16 |
| 65 | Lot | 16 |
| 66 | Hautes-Pyrénées | 16 |
| 67 | Tarn | 16 |
| 68 | Tarn-et-Garonne | 16 |
| 69 | Nord | 17 |
| 70 | Pas-de-Calais | 17 |
| 71 | Loire-Atlantique | 18 |
| 72 | Maine-et-Loire | 18 |
| 73 | Mayenne | 18 |
| 74 | Sarthe | 18 |
| 75 | Vendée | 18 |
| 76 | Aisne | 19 |
| 77 | Oise | 19 |
| 78 | Somme | 19 |
| 79 | Charente | 20 |
| 80 | Charente-Maritime | 20 |
| 81 | Deux-Sèvres | 20 |
| 82 | Vienne | 20 |
| 83 | Alpes-de-Haute-Provence | 21 |
| 84 | Hautes-Alpes | 21 |
| 85 | Alpes-Maritimes | 21 |
| 86 | Bouche-du-Rhône | 21 |
| 87 | Var | 21 |
| 88 | Vaucluse | 21 |
| 89 | Ain | 22 |
| 90 | Ardèche | 22 |
| 91 | Drôme | 22 |

| | | |
|---|---|---|
| 92 | Isère | 22 |
| 93 | Loire | 22 |
| 94 | Rhône | 22 |
| 95 | Savoie | 22 |
| 96 | Haute-Savoie | 22 |
| 97 | Guadeloupe | 23 |
| 98 | Martinique | 23 |
| 99 | Guyane | 23 |
| 100 | La Réunion | 23 |
| 101 | Saint-Pierre-et-Miquelon | 23 |
| 102 | Mayotte | 23 |
| 103 | Wallis-et-Futuna | 23 |
| 104 | Polynésie Française | 23 |
| 105 | Nouvelle-Calédonie | 23 |

**Modalités de la variable DclDiagnostic**

| ID | Nom | Correspondance CIM 10 |
|---|---|---|
| 1 | Plainte mnésique | R413 |
| 2 | MCI amnésique | F06.7A |
| 3 | MCI autres | F06.7B |
| 4 | Maladie d'Alzheimer | F00.1 |
| 5 | Démence vasculaire | F01.9 |
| 6 | Autre démence vasculaire | F01.8 |
| 7 | Démence mixte | F00.2 |
| 8 | Démence de la maladie de Parkinson | F02.3 |
| 9 | Démence à corps de Lewy | F02.34 |
| 10 | Démence fronto-temporale (DFT-vf) | F02.0 |
| 11 | Démence sémantique (et autres DFT-vt) | G31.B |
| 12 | Aphasie progressive primaire | G31.A |
| 13 | Atrophie corticale postérieure | G31.C |
| 14 | Paralysie supra-nucléaire progressive | G23.1 |
| 15 | Dégénérescence cortico-basale | G23.8 |
| 16 | Maladie de Huntington | F02.2 |
| 17 | Maladie de Creutzfeld Jakob | F02.1 |
| 18 | Hydrocéphalie à pression normale | G91.2 |
| 19 | Encéphalite limbique | G04.9 |
| 20 | Démence du VIH | F02.4 |
| 21 | Démences non classées ailleurs | F0.3 |
| 22 | Troubles anxieux | F41.9 |
| 23 | Trouble dépressif isolé | F32.9 |
| 24 | Trouble dépressif récurrent | F33.9 |
| 25 | Trouble anxieux / dépressif | F41.2 |
| 26 | Troubles psychotiques | F29 |

| | | |
|---|---|---|
| 27 | État de stress post-traumatique | F43.1 |
| 28 | Autres troubles psychiatriques | F44.9 |
| 29 | Autres troubles neurologiques | F09 |
| 30 | Lésion vasculaire (AVC) | F01.81 |
| 31 | Traumatisme crânien | S06.9 |
| 32 | Épilepsie | G40 |
| 33 | SEP | G35 |
| 34 | Maladie de Parkinson | G20 |
| 35 | Trouble organique cérébral directement lié à une pathologie | F02.8 |
| 36 | Trouble organique cérébral directement lié à l'utilisation d'alcool ou autres toxiques | F10.6 |
| 37 | Iatrogénie | F13 |
| 38 | Diagnostic en attente | R418 |

**Modalités de la variable DclFinSuivi**

| ID | Nom | NomCourt | NumOrdre |
|---|---|---|---|
| 1 | Suivi en cours | ENCOURS | 10 |
| 2 | Déménagement | DEM | 20 |
| 3 | Entrée en institution | INSTIT | 30 |
| 4 | Suivi par médecin traitant | MED | 40 |
| 5 | Suivi par un autre centre | CENTRE | 50 |
| 6 | Décès | DECES | 60 |
| 7 | Choix du patient | CHOIX | 70 |
| 8 | Sans Information | SI | 80 |

**Modalités de la variable DclMesureProtection**

| ID | Nom | NomCourt | NumOrdre |
|---|---|---|---|
| 1 | Aucune | AUCUNE | 10 |
| 2 | Tutelle | TUTELLE | 20 |
| 3 | Curatelle | CURATELLE | 30 |
| 4 | Sans Information | SI | 40 |

**Modalités de la variable DclModeDeVie**

| ID | Nom |
|---|---|
| 1 | A domicile, seul, sans famille à coté |
| 2 | A domicile, seul, avec famille à coté |
| 3 | A domicile, avec conjoint |
| 4 | A domicile, dans famille |
| 5 | A domicile, sans autres indications |
| 6 | En famille d'accueil |
| 7 | En foyer logement |

| | |
|---|---|
| 8 | En Hospitalisation (court séjour, SSR, USLD) |
| 9 | En maison de retraite médicalisée |
| 10 | En EHPAD |
| 11 | En établissement psychiatrique |
| 12 | Autre |

**Modalités de la variable PatientNiveauEtudes**

| ID | Nom |
|---|---|
| 1 | Aucune Scolarisation |
| 2 | Etudes Primaires |
| 3 | Etudes Secondaires 1er Cycle |
| 4 | Etudes Secondaires 2ème Cycle |
| 5 | Etudes Supérieures |
| 6 | Non Renseigné |

**Modalités de la variable PatientProfession**

| ID | Nom | |
|---|---|---|
| 1 | Agriculteur | 10 |
| 2 | Artisan | 20 |
| 3 | Commerçant ou chef d'entreprise | 30 |
| 4 | Cadres et prof. intellectuelles supérieures | 40 |
| 5 | Professions intermédiaires | 50 |
| 6 | Employé | 60 |
| 7 | Ouvrier | 70 |
| 8 | Femme au foyer | 80 |
| 9 | Autres | 90 |
| 10 | Sans Informations | 100 |

**Modalités de la variable PatientEnvoyePar**

| ID | Nom |
|---|---|
| 1 | Medecin généraliste |
| 2 | Neurologue |
| 3 | Psychiatre |
| 4 | Gériatre |
| 5 | Autre Spécialiste |
| 6 | Direct |
| 7 | EHPAD |
| 8 | Centre Mémoire |
| 9 | Centre Mémoire de Ressources et Recherche |

| | |
|---|---|
| 10 | Service d'hospitalisation |
| 11 | Urgences médicales |
| 12 | Services Sociaux |
| 13 | Clic |
| 14 | Maia |

**Modalités de la variable CentreRegion**

| ID | Nom |
|---|---|
| 1 | Alsace |
| 2 | Aquitaine |
| 3 | Auvergne |
| 4 | Basse-Normandie |
| 5 | Bourgogne |
| 6 | Bretagne |
| 7 | Centre |
| 8 | Champagne-Ardenne |
| 9 | Corse |
| 10 | Franche-Comté |
| 11 | Haute-Normandie |
| 12 | Île-de-France |
| 13 | Languedoc-Roussillon |
| 14 | Limousin |
| 15 | Lorraine |
| 16 | Midi-Pyrénées |
| 17 | Nord-Pas-de-Calais |
| 18 | Pays-de-Loire |
| 19 | Picardie |
| 20 | Poitou-Charentes |
| 21 | Provence-Alpes-Côte-d'Azur |
| 22 | Rhône-Alpes |
| 23 | Outre-Mer |

**Modalités de la variable DclTypeActe**

| ID | Nom |
|---|---|
| 1 | Consultation unique |
| 2 | Consultation multidisciplinaire |
| 3 | Bilan Neuropsychologique |
| 4 | Hôpital de jour |
| 5 | Groupe de Patients (GP) |
| 6 | Groupe de Familles (GF) |
| 7 | Hôpital de jour - SSR |
| 8 | Intervention infirmière |
| 9 | Intervention assistance sociale |
| 10 | Intervention psychologue |
| 11 | Intervention orthophoniste |
| 12 | Consultation avec annonce Alzheimer ou apparentée |

| | |
|---|---|
| 13 | Consultation avec bilan neuropsychologique |
| 14 | Bilan neuropsy. demandé par spé. libéral de ville |

Modalités des variables SclTPAucun, DclPCAucun, DclIPRSAucun

| ID | Nom |
|---|---|
| 1 | Non |
| 2 | Oui |

Modalités de la variable DclEtatDemence

| ID | Nom |
|---|---|
| 1 | Démence |
| 2 | Troubles cognitifs sans démence |
| 3 | Autre cas |

Modalités de la variable PatientSexe

| ID | Nom |
|---|---|
| M | Homme |
| F | Femme |

# Annexe 3 : description de la population à partir des 24 variables sélectionnées pour l'analyse de qualité

| Variable<br>modalités | Effectif | % |
|---|---|---|
| **Nombre de PatientID#** | 556 069 | 100% |
| | | |
| **Sexe (au premier acte)** | | |
| Femme | 348 375 | 62,7 |
| Homme | 207 694 | 37,4 |
| | | |
| ***État dément (au premier acte)*** | | |
| Dément | 224 210 | 40,3 |
| Troubles cognitifs sans démence | 201 292 | 36,2 |
| Autre cas | 130 563 | 23,5 |
| Modalité non définie | 4 | 0 |
| | | |
| ***Diagnostic (au premier acte)*** | | |
| dément * | 202 508 | 46,2 |
| Alzheimer | 107 615 | 25,1 |
| Diagnostic en Attente | 188 406 | 33,9 |
| | | |
| ***Score IADL Detection (1er score renseigné)*** | 296 992 | 53% |
| 0 | 79 162 | 14,2 |
| 1 | 43 969 | 7,9 |
| 2 | 39 886 | 7,2 |
| 3 | 41 130 | 7,4 |
| 4 | 92 052 | 16,6 |
| score > ou = 5 | 793 | 0,1% |
| | | |
| **Patient envoyé par (au premier acte)** | | |
| Médecin généraliste | 324 456 | 58,4 |
| Neurologue | 50 220 | 9,0 |
| Psychiatre | 11 822 | 2,1 |
| Gériatre | 32 261 | 5,8 |
| Autre Spécialiste | 26 541 | 4,8 |
| Direct | 27 877 | 5,0 |
| EHPAD | 10 313 | 1,9 |
| Centre Mémoire | 2 693 | 0,5 |
| Centre Mémoire de Ressources et Recherche | 2 446 | 0,4 |
| Service d'hospitalisation | 60 948 | 10,9 |
| Urgences médicales | 3 684 | 0,7 |
| Services Sociaux | 1 652 | 0,3 |
| Clic | 873 | 0,2 |
| Maia | 283 | 0,05 |

| Variable<br>modalités | Effectif | % |
|---|---|---|
| ***Accompagnant du patient (au premier acte)*** | 555 613 | 100% |
| Conjoint | 55 481 | 10,0 |
| Enfant | 55 156 | 9,9 |
| Bel enfant | 3 076 | 0,6 |
| Petit enfant | 1 485 | 0,3 |
| Neveu ou nièce | 2 203 | 0,4 |
| Frère ou sœur | 2 891 | 0,5 |
| Curateur | 336 | 0,06 |
| Aucun | 63 365 | 11,4 |
| Autres | 10 582 | 1,9 |
| Sans information | 361 038 | 0,6 |
| **Niveau d'études (au premier acte)** | 483 111 | 87% |
| Aucune Scolarisation | 36 656 | 6,6 |
| Etudes Primaires | 220 137 | 39,6 |
| Etudes Secondaires 1er Cycle | 99 126 | 17,8 |
| Etudes Secondaires 2ème Cycle | 63 647 | 11,5 |
| Etudes Supérieures | 63 545 | 11,4 |
| **Profession du patient (au premier acte)** | 555 613 | 100% |
| Agriculteur | 11 683 | 2,1 |
| Artisan | 6 287 | 1,1 |
| Commerçant ou chef d'entreprise | 11 291 | 2,0 |
| Cadres et prof. intellectuelles supérieures | 20 780 | 3,7 |
| Professions intermédiaires | 15 077 | 2,7 |
| Employé | 56 061 | 10,1 |
| Ouvrier | 25 759 | 4,6 |
| Femme au foyer | 19 735 | 3,6 |
| Autres | 13 172 | 2,4 |
| Sans Informations | 375 768 | 67,6 |
| ***Patient sous ALD (1ère fois renseigné)*** | | |
| Non | 197 247 | 35,5 |
| Oui | 193 449 | 34,8 |
| Sans Information | 165 373 | 29,7 |
| ***Patient sous ALD (1ère fois renseigné)*** | | |
| Non | 289 318 | 52,0 |
| Oui | 86 611 | 15,6 |
| Sans Information | 180 140 | 32,4 |
| ***Aucun traitement pharmaceutique (au 1er acte)*** | | |

| Variable modalités | Effectif | % |
|---|---|---|
| Non | 328 759 | 59,1 |
| Oui | 227 310 | 40,9 |
| ***Aucun Résultats Examens (au 1er acte)*** | | |
| Non | 135 148 | 24,3 |
| Oui | 420 921 | 75,7 |
| ***Fin de Suivi (au premier acte)*** | 542 557 | 98% |
| Suivi en cours | 531 675 | 95,6 |
| Déménagement | 115 | 0,02 |
| Entrée en institution | 516 | 0,1 |
| Suivi par médecin traitant | 7 690 | 1,4 |
| Suivi par un autre centre | 466 | 0,1 |
| Décès | 1 651 | 0,3 |
| Choix du patient | 444 | 0,1 |
| ***Mesure de protection (au premier acte)*** | | |
| aucune | 444 500 | 79,9 |
| tutelle | 7 312 | 1,3 |
| curatelle | 6 474 | 1,2 |
| Sans Information | 97 783 | 17,6 |
| ***Mode de vie (au premier acte)*** | | |
| A domicile, seul, sans famille à coté | 55 138 | 9,9 |
| A domicile, seul, avec famille à coté | 103 743 | 18,1 |
| A domicile, avec conjoint | 250 647 | 45,1 |
| A domicile, dans famille | 37 600 | 6,8 |
| A domicile, sans autres indications | 22 957 | 4,1 |
| En famille d'accueil | 1 138 | 0,2 |
| En foyer logement | 9 139 | 1,6 |
| En Hospitalisation (court séjour, SSR, USLD) | 13 825 | 2,5 |
| En maison de retraite médicalisée | 7 539 | 1,4 |
| En EHPAD | 39 474 | 7,1 |
| En établissement psychiatrique | 2 206 | 0,4 |
| Autre | 12 663 | 2,3 |
| Aucune prise en charge non pharmaceutique | | |
| Non | 120 240 | 21,6 |
| Oui | 435 829 | 78,4 |
| ***Type d'acte*** | | |

| Variable modalités | Effectif | % |
|---|---|---|
| Consultation unique | 284 644 | 51,2 |
| Consultation multidisciplinaire | 65 264 | 11,7 |
| Bilan Neuropsychologique | 79 886 | 14,4 |
| Hôpital de jour | 57 129 | 10,3 |
| Groupe de Patients (GP) | 545 | 0,1 |
| Groupe de Familles (GF) | 290 | 0,05 |
| Hôpital de jour - SSR | 1 874 | 0,3 |
| Intervention infirmière | 1 159 | 0,2 |
| Intervention assistance sociale | 152 | 0,03 |
| Intervention psychologue | 785 | 0,1 |
| Intervention orthophoniste | 2 932 | 0,5 |
| Consultation avec annonce Alzheimer ou apparentée | 3 575 | 0,6 |
| Consultation avec bilan neuropsychologique | 50 284 | 9,0 |
| Bilan neuropsy. demandé par spé. libéral de ville | 7 550 | 1,4 |
| **Type de centre** | | |
| CM | 387 970 | 69,8 |
| CMRR | 151 873 | 27,3 |
| médecin libéral | 16 226 | 2,9 |
| **Région (au dernier acte)** | | |
| Alsace | 19 970 | 3,6 |
| Aquitaine | 29 541 | 5,3 |
| Auvergne | 10 816 | 2,0 |
| Basse-Normandie | 17 140 | 3,1 |
| Bourgogne | 17 731 | 3,2 |
| Bretagne | 34 572 | 6,2 |
| Centre | 17 303 | 3,1 |
| Champagne-Ardenne | 9 150 | 1,7 |
| Corse | 1 912 | 0,3 |
| Franche-Comté | 9 431 | 1,7 |
| Haute-Normandie | 19 416 | 3,5 |
| Île-de-France | 52 427 | 9,4 |
| Languedoc-Roussillon | 26 549 | 4,8 |
| Limousin | 10 854 | 2,0 |
| Lorraine | 17 350 | 3,1 |
| Midi-Pyrénées | 32 490 | 5,8 |
| Nord-Pas-de-Calais | 39 911 | 7,2 |
| Pays-de-Loire | 35 755 | 6,4 |
| Picardie | 20 562 | 3,7 |
| Poitou-Charentes | 15 592 | 2,8 |
| Provence-Alpes-Côte-d'Azur | 43 773 | 7,9 |

| Variable modalités | Effectif | % |
|---|---|---|
| Rhône-Alpes | 71 339 | 12,8 |
| Outre-Mer | 2 485 | 0,5 |

# Annexe 4 : exemple de lettre de la BNA (Mars 2014)

**BNA ACTU** *Dans cette rubrique, vous trouverez chaque mois des données sur les centres participant à la BNA ou des informations sur d'autres bases de données sur les pathologies neuro-dégénératives, contactez nous pour des analyses concernant vos centres ou toutes idées de recherche*

**Dans le tableau ci-dessous, sont présentées les caractéristiques des patients ayant consulté dans les centres BNA en 2013 en fonction du type de structure : CM, CMRR et praticiens libéraux.**

| | | CM | CMRR | Praticiens Libéraux | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| **Actes, n (%)** | | 212259 (71.2) | 77567 (26) | 8194 (2.7) | 298010 (100) |
| **Patients, n (%)** | | 123369 (70.1) | 46695 (26.5) | 5906 (3.4) | 175970 (100) |
| **Sexe, n (%)** | Hommes | 44 613 (36.2) | 18707 (40.1%) | 2492 (42.2) | 65814 (37.4) |
| | Femmes | 78756 (63.8%) | 27988 ( 59.9%) | 3412 (57.8) | 110156 (62.6) |
| **Age, moy, écart type** | | 78.7 (±10.6) | 73.7 (±14.3) | 73.4 (±13.4) | 77.2 (±12) |
| **MMSE, moy, écart type** | | 20.5 (±6.5) | 21.5 (±6.7) | 22.7 (±6.1) | 20.8 (±6.6) |
| **Modalité de recours, n (%)** | Med. généraliste | 79825 (64.7) | 22788 (48.8) | 4640 (78.6) | 107253 (60.9) |
| | Med. spécialiste | 19032 (15.4) | 14621 (31.3) | 931 (15.8) | 34584 (19.7) |
| | Venue directe | 5841 (4.7) | 3040 (6.5) | 67 (1.1) | 8948 (5.1) |
| | Autres | 18671 (15.1) | 6246 (13.4) | 268 (4.5) | 25185 (14.3) |
| **Catégorie diagnostique, n (%)** | Plainte mnésique | 9492 (7.7) | 4338 (9.3) | 906 (15.3) | 14736 (8.4) |
| | MCI | 9931 (8) | 4858 (10.4) | 653 (11.1) | 15442 (8.8) |
| | Maladie d'Alzheimer | 36269 (29.4) | 11249 (24.1) | 1680 (28.4) | 49198 (28) |
| | Maladies apparentées | 24786 (20.1) | 8823 (18.9) | 871 (14.7) | 34480 (19.6) |
| | Dépression et troubles psychiatrique | 10319 (8.4) | 3548 (7.6) | 551 (9.3) | 14418 (8.2) |
| | Autres troubles neurologiques | 7293 (5.9) | 5913 (12.7) | 591 (10) | 13797 (7.8) |
| | Diagnostic en attente fin 2013 | 25279 (20.5) | 7966 (17.1) | 654 (11.1) | 33899 (19.3) |

Pour toute demande spécifique sur cette thématique (caractérisation des centres avec les données recueillies par la BNA), n'hésitez pas à vous adresser à l'équipe BNA (mails au bas de cette page).

**LA BNA EVOLUE**

En mars 2014, 49 centres utilisent le dossier BNA mobile (DMA) pour recueillir et transmettre les données.

Le DMA est un logiciel gratuit, complètement adapté à l'alimentation de la BNA et basé sur une solution web.
Un environnement de démonstration est accessible à l'adresse**:**
http://dma-demo.chu-nice.fr/csp/dma/Kanope.Modules.Dma.Pages.home.zen
Pour vous connecter, utilisez les codes d'accès:
Identifiant : demo
Mot de passe : 20alzh13

*Contact : chevrier.r@chu-nice.fr, tifratene.k@chu-nice.fr ; CIMA, glossaire sur les sites : http://www.cmrr-nice.fr/?p=plan-alzheimer et http://www.fcmrr.fr/documents.php?rub=11*

Centre Hospitalier Universitaire de Nice
Département de santé publique

CBTEK Cognition Behaviour Technology